

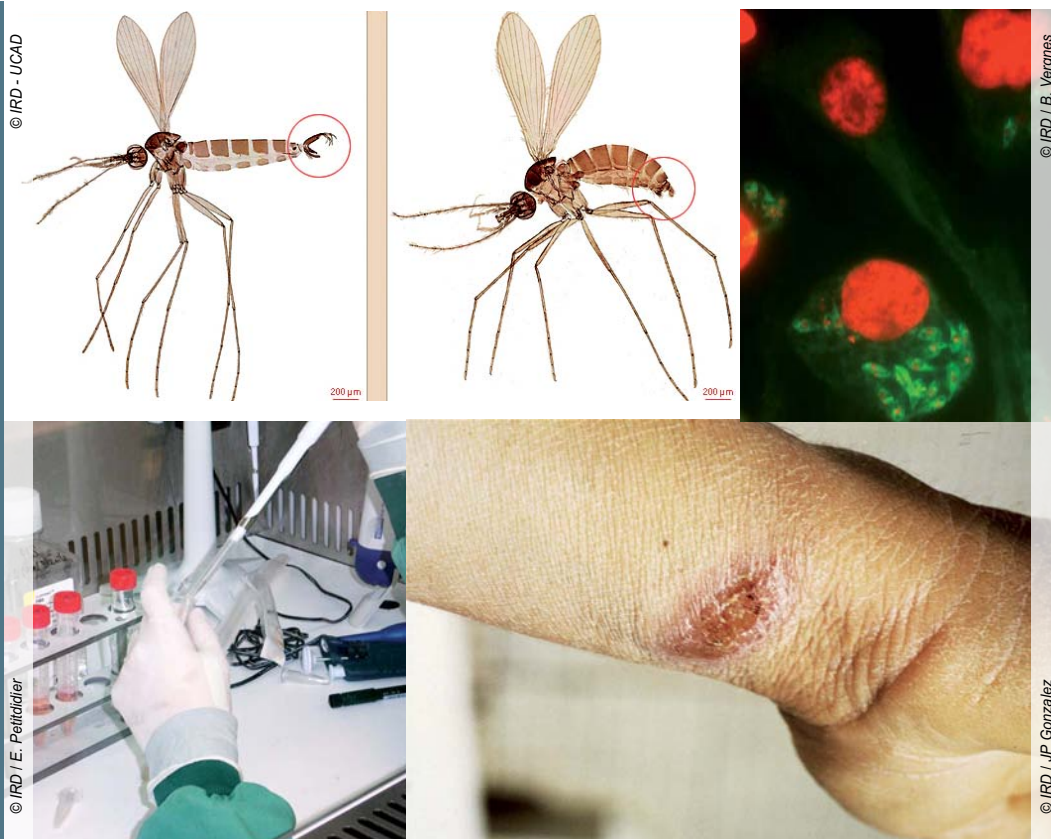
N° 383

Septembre 2011

Une nouvelle cible contre les leishmanioses

Les leishmanioses sont des infections parasitaires graves qui provoquent des lésions cutanées, muco-cutanées ou viscérales selon les espèces de leishmanies et les régions du monde. Ces dernières peuvent se révéler mortelles en l'absence de soins. Avec 350 millions de personnes exposées, ces maladies sont endémiques dans plus de 98 pays à travers le monde, en grande partie des pays en développement. Les parasites responsables, les leishmanies, sont transmis à l'homme ou à d'autres mammifères par la piqûre d'un petit insecte du nom de phlébotome. À ce jour, les médicaments existants, dont le plus utilisé l'antimoine, voient leur efficacité réduite du fait de l'émergence de parasites résistants.

Un nouvel espoir de traitement de cette maladie très négligée se profile : des chercheurs de l'IRD et leurs partenaires¹ viennent de décrire le rôle clé d'une enzyme² pour la survie du parasite *Leishmania* qui est essentielle à sa survie et qui n'existe pas chez l'homme. En l'absence de cette molécule, le pathogène est dans l'incapacité de se développer chez les mammifères. Cibler spécifiquement cette enzyme pourrait permettre de combattre plus efficacement cette maladie tropicale négligée.



Le petit insecte du nom de phlébotome transmet par sa piqûre le parasite *Leishmania* à l'homme (en haut à droite, cellules du système immunitaire infectées) qui provoque des lésions cutanées (ici en Tunisie), muco-cutanées ou viscérales.

Les leishmanioses sont des maladies tropicales très négligées, au même titre que la maladie de Chagas ou la maladie du sommeil. En l'absence de soins, ces infections parasitaires, sous leur forme la plus sévère – la forme viscérale –, se révèlent mortelles. Elles affectent 16 millions de personnes dans le monde, principalement dans les pays en développement. Le choix du traitement est souvent dicté par son coût. Ainsi, les dérivés de l'antimoine sont les plus utilisés du fait de leur coût modique, outre leur efficacité. Mais cette dernière est actuellement réduite du fait de l'émergence de souches résistantes. Des traitements plus efficaces et moins toxiques sont disponibles, mais à un coût totalement inenvisageable dans les pays de forte endémie. Il devient urgent de mettre au point de nouvelles molécules plus efficaces, peu toxiques et peu coûteuses.

Des traitements archaïques

À l'heure actuelle, les médicaments cumulent

plusieurs inconvénients : traitements longs, toxiques, nombreux cas de rechute. La majorité sont issus de recherches effectuées dans les années cinquante. En Inde, la situation devient critique suite à l'émergence de souches parasitaires résistantes : dans certaines régions, il survient plus de 60 % d'échec au traitement classique chez des patients jamais traités au préalable. Dans ce contexte, la lutte contre l'endémie parasitaire dépend de la découverte de nouveaux moyens de prévention et de traitements, abordables pour les populations concernées. Les scientifiques développent différentes démarches pour mettre au point un vaccin chez l'homme et élaborer les médicaments de demain.

Nouvelle approche, nouvelle cible

Classiquement, la recherche de molécules à activité antiparasitaire consiste à cribler *in vitro* l'activité antiparasitaire de substances naturelles ou de médicaments initialement destinés à une toute autre utili-

sation. Ainsi, des molécules actives vis-à-vis des leishmanioses ont précédemment été isolées à partir de substances d'origine végétale, comme les quinoléines*.

Une nouvelle piste thérapeutique se profile grâce à une démarche novatrice. En recherchant les facteurs nutritionnels qui permettent aux leishmanies de s'adapter à l'environnement qu'ils rencontrent chez leurs hôtes, les chercheurs de l'IRD et leurs partenaires¹ ont caractérisé une nouvelle cible thérapeutique : une enzyme² qui joue un rôle clé dans le développement cellulaire du parasite. L'équipe de recherche a identifié cette molécule chez *Leishmania* et démontré son importance pour la survie du pathogène. De fait, elle lui permet d'assimiler la vitamine B3, essentielle pour la synthèse d'un élément vital à toutes les cellules, le NAD³. L'autre point important est que cette enzyme n'existe pas chez les mammifères, ce qui exclut ainsi tous risques d'action croisée sur l'homme. Un partenariat avec une équipe du centre de biochimie structurale de Montpellier a permis de résoudre la structure de cette enzyme du parasite. Les chimistes peuvent ainsi synthétiser des inhibiteurs spécifiques de cette dernière qui empêcheront le parasite de proliférer chez son hôte.

Quatre des cinq continents touchés

Transmise par simple piqûre d'un petit insecte du nom de Phlébotome, la leishmaniose recouvre trois formes différentes : la leishmaniose cutanée, la leishmaniose muco-cutanée et la leishmaniose viscérale, la plus grave. Ces infections parasitaires sévissent dans de vastes régions du globe : 98 pays sont concernés, partout dans le monde, excepté en

Océanie. 350 millions de personnes sont exposées au risque de les contracter. Le nombre de nouveaux cas chaque année est estimé entre 2 et 2,5 millions, parmi lesquels 500 000 personnes atteintes de leishmaniose viscérale.

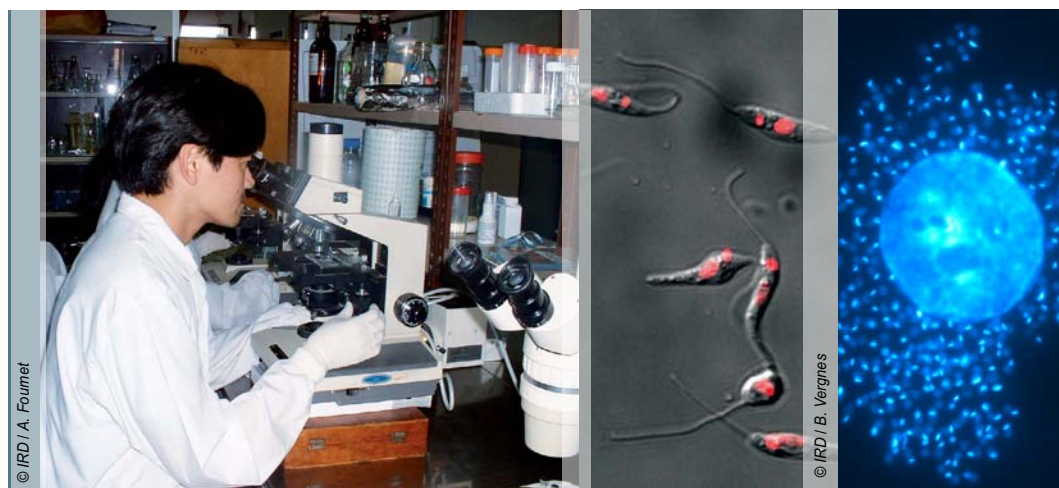
Les chiens et les canidés sauvages sont les principaux réservoirs de cette maladie qui sévit principalement sur le pourtour méditerranéen. Dans ces régions fortement endémiques pour la leishmaniose canine, l'incidence chez l'homme reste assez faible. Si l'infection devient un problème important en Europe du Sud avec l'extension de la pandémie du sida et l'apparition d'un nombre croissant de co-infections *Leishmania/HIV*, elle est très préoccupante en termes de santé publique dans d'autres parties du monde, notamment en Inde, au Brésil et au Soudan (zones d'endémie à *L. donovani/chagasi*), où des épidémies meurtrières ont fait des centaines de milliers de victimes ces dernières décennies.

Ces nouveaux travaux ont permis de développer un nouvel espoir de traitement pour ces millions de malades. L'enzyme caractérisée par l'équipe de recherche, absente chez les mammifères, se révèle particulièrement intéressante pour combattre plus efficacement cette maladie tropicale négligée. Les scientifiques vont pouvoir mettre au point des inhibiteurs ciblant spécifiquement les leishmanies, voire plus généralement les autres parasites de la famille des *trypanosomatidae*.

*voir Fiches d'actualité scientifique n°216 - De nouvelles molécules particulièrement actives contre les leishmanies et n° 335 - La leishmaniose - des plantes médicaments pour une maladie négligée.

Rédaction DIC — Gaëlle Courcoux

1. Ces travaux ont été réalisés en partenariat avec l'université de Porto au Portugal, les universités Montpellier 1 et 2, le CNRS et l'Inserm.
2. Une enzyme est une molécule qui favorise et accélère une réaction chimique dans la cellule.
3. Le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺) est un cofacteur, c'est-à-dire une substance chimique dont la présence est nécessaire à l'activité biologique d'une enzyme pour qu'une certaine réaction se déroule.



Les leishmanies (dont l'ADN apparaît en rouge au centre) infectent des cellules du système immunitaire de l'homme (à droite) et des autres mammifères tels que le chien.

Contacts

Denis SERENO,
chercheur à l'IRD

Tél. : +33 (0)4 67 41 63 08
denis.sereno@ird.fr

Baptiste VERGNES,
ingénieur de recherche à l'IRD

Tél. : +33 (0)4 67 41 63 08
baptiste.vergnes@ird.fr

UMR Maladies infectieuses et vecteurs :
écologie, génétique, évolution et
contrôle – MIVEGEC (IRD / CNRS /
Université Montpellier 1)

Adresse

IRD Centre de Montpellier
911 avenue Agropolis
BP 64501
34394 Montpellier cedex 5

Gilles LABESSE,
chercheur au CNRS

Tél. : +33 (0)4 67 41 77 12
Gilles.Labesse@cbs.cnrs.fr

Adresse

Centre de Biochimie Structurale
29, rue de Navacelles
F-34090 Montpellier Cedex

Références

Gazanion E, Garcia D, Silvestre R,
Gérard C, Guichou J-F, Labesse G,
Seveno M, Cordeiro-Da-Silva A, OuaiSSI
A, **Sereno Denis, Vergnes Baptiste.**

The *Leishmania* nicotinamidase is
essential for NAD(+) production and
parasite proliferation. *Molecular
Microbiology*, 82(1), 21–38. (*)
doi:10.1111/j.1365-2958.2011.07799.x

(*) article commenté par Michels P. A.
M. and Avilán L. The NAD(+) metabolism
of *Leishmania*, notably the enzyme
nicotinamidase involved in NAD(+)
salvage, offers prospects for development
of anti-parasite chemotherapy. *Molecular
Microbiology*, 82(1), 4–8.
doi:10.1111/j.1365-2958.2011.07810.x

Gazanion E., **Vergnes Baptiste,**
Seveno M., Garcia D., Oury B.,
Ait-Oudhia K., OuaiSSI A., **Sereno Denis.**
In vitro activity of nicotinamide/
antileishmanial drug combinations.
Parasitology International, 2011,
60 (1), p. 19-24. doi:10.1016/j.

Coordination

Gaëlle COURCOUX

**Direction de l'information
et de la culture scientifiques pour le Sud**

Tél. : +33 (0)4 91 99 94 90
Fax : +33 (0)4 91 99 92 28
fichesactu@ird.fr

Relations avec les médias

Cristelle DUOS
+33 (0)4 91 99 94 87
presse@ird.fr

Indigo,
photothèque de l'IRD
Daina RECHNER

+33 (0)4 91 99 94 81
indigo@ird.fr

Retrouvez les photos de l'IRD concernant cette
fiche, libres de droit pour la presse, sur :
www.indigo.ird.fr

IRD

Institut de recherche
pour le développement

44 boulevard de Dunkerque,
CS 90009
13572 Marseille Cedex 02
France