

Prix Nobel de Médecine 2015

William C. Campbell, Satoshi Ōmura et Youyou Tu

Youyou Tu, de Mao Zedong au Prix Nobel

Dominique Mazier, Marc Thellier



Après Ronald Ross en 1902 [1] et Alphonse Laveran en 1907 [2], Youyou Tu est devenue en 2015 la troisième personnalité scientifique à être distinguée par un prix Nobel de médecine et physiologie pour des travaux sur le paludisme. Cette maladie causée par le

parasite *Plasmodium* transmis par la piqûre d'un moustique, reste un problème majeur de santé publique en dépit des moyens mis en œuvre pour son éradication : 3,2 milliards de sujets – soit près de la moitié de la population mondiale – sont exposés au risque de contracter le paludisme. En 2015, 214 millions développent la maladie, et 438 000 en meurent, principalement des enfants de moins de 5 ans vivant en Afrique subsaharienne.

Les efforts de la communauté internationale ont cependant permis une diminution de 60 % de la mortalité en 15 ans. La découverte de l'artémisinine par Youyou Tu, a joué un rôle capital dans cette réduction du nombre des décès.

L'histoire de la découverte de l'artémisinine débute durant la guerre du Vietnam (1955-1975). Faute de traitement efficace contre des isolats de *Plasmodium falciparum* devenus résistants à la chloroquine, les soldats meurent des deux côtés. « J'ai été témoin du paludisme endémique qui réduit la force combattante de moitié et jusqu'à 90 % lorsque les soldats sont malades » déclare le Professeur Zhou Yiqing [3]. Mao Zedong décide d'aider le Vietnam du Nord et sous son impulsion, le 23 mai 1967, une première réunion a lieu à Pékin avec pour thème le problème des résistances. Malgré la Révolution culturelle chinoise décimant elle aussi intellectuels et scientifiques, le projet 523 (en référence à la date de la réunion) est lancé. National et secret, ce projet durera 14 années, impliquera 500 scientifiques venant de 60 instituts et laboratoires, civils et militaires, et sera conduit selon deux approches menées en parallèle : criblage de 40 000 produits de synthèse connus et « médecine traditionnelle » (étude de la littérature et enquêtes dans les villages auprès de guérisseurs, à la recherche de recettes



et savoir-faire dans le traitement des fièvres). Cette dernière approche sera le fait de Youyou Tu et de l'équipe qu'elle dirigeait, composée de phytochimistes et de pharmacologues [4].

Plus de 2 000 préparations traditionnelles seront analysées et, parmi les 640 considérées comme susceptibles d'avoir un effet antipaludique, 200 d'entre elles, ainsi que plus de 380 extraits, seront évalués dans un modèle murin (souris infectées avec *Plasmodium berghei*). Sans grand résultat... jusqu'à la mise en évidence d'un effet inhibiteur prometteur avec un extrait de qinghao, nom chinois d'*Artemisia annua* L. (armoise annuelle), mentionné déjà sur les tombes en 168 avant JC et loué sur les parchemins pour ses vertus antipyrétiques. Mais les résultats ne sont pas reproductibles... Youyou Tu entame alors une étude intensive de la littérature historique sur le sujet, en particulier du « *Des formules d'urgence à garder à portée de main* » de Ge Hong (284-346).

La lecture de ce manuscrit datant de la Dynastie Jin est une des étapes clé du processus de découverte, la phrase : « *une poignée de Qinghao immergé infusé dans 2 litres d'eau, essorer la plante et boire le liquide dans sa totalité* », amenant Youyou Tu à penser que le mode d'extraction utilisé par son équipe, en particulier le chauffage à ébullition pouvait avoir détruit en grande partie les composants actifs. Ce que les modes d'extraction utilisés par la suite, à température plus basse, confirment... Le 4 octobre 1971, un extrait non toxique, neutre, était isolé, présentant une efficacité de 100 % dans le même modèle murin mais aussi chez des singes infectés par *Plasmodium cynomolgi*.

La Révolution culturelle ne rendait pas aisés les essais thérapeutiques. Youyou Tu et trois membres de son équipe, confiants dans l'absence de toxicité des extraits de qinghao utilisés anciennement en Chine, les testèrent sur eux-mêmes. L'innocuité démontrée, Tu et son équipe se rendent dans la province du Hainan, une île de la côte sud de la Chine

Sorbonne Universités,
UPMC Université Paris 06,
Inserm U1135, CNRS ERL 8255,
Centre d'Immunologie et
des Maladies Infectieuses
(CIMI-Paris), 91, boulevard de
l'hôpital, F-75013, Paris, France.
AP-HP, Groupe hospitalier
La Pitié-Salpêtrière, Service
de parasitologie mycologie,
F-75013, Paris, France.

Centre National de Référence
du paludisme.

dominique.mazier@upmc.fr



où le paludisme à *P. falciparum* est endémique et chlororésistant. Un « essai » fut réalisé sur 21 patients impaludés, montrant la disparition rapide des parasites sanguins contrairement au groupe contrôle traité à la chloroquine, le médicament de référence de l'époque [5].

L'étape suivante est l'identification, en 1972, d'une substance cristalline incolore, de 282 daltons, de formule C₁₅H₂₂O₅, qui se révéla être la partie active des extraits et fut nommée qinghaosu, *su* signifiant « élément de base » en chinois. La molécule prendra le nom d'artémisinine pour les occidentaux. Différents essais, réalisés sur des patients infectés, confirmèrent que la molécule isolée était bien responsable de l'activité antiplasmodiale (disparition des symptômes et surtout des parasites sanguins). En 1973, Tu synthétisait la dihydro-artémisinine, sans savoir que le groupe hydroxyl de cette structure la rendrait plus efficace que le produit naturel et permettrait de générer plus facilement des dérivés potentiellement actifs. Ce n'est qu'en 1975 que la structure sera obtenue, avec l'aide de l'Institut de biophysique (*Chinese Academy of Sciences*) : une sesquiterpène lactone avec un pont endoperoxyde, structure unique en chimie des substances naturelles (Figure 1).

De nombreux scientifiques issus d'autres instituts en Chine travaillèrent afin d'améliorer les procédures d'extraction et réalisèrent des essais thérapeutiques. Ce n'est qu'en 1978 que le premier rapport officiel était publié dans le *Guangming Daily*, suivi en décembre 1979 par une première publication en anglais, sans liste d'auteurs... [6].

Comment ça marche?

L'artémisinine a pour structure chimique une sesquiterpène lactone avec un pont endoperoxyde. Par interaction avec le fer organique, ce pont est clivé et libère des radicaux libres toxiques pour le parasite [7, 8]. Contrairement aux antipaludiques les plus utilisés (quinine, méfloquine, pyriméthamine), l'artémisinine agit sur tous les stades de multiplication du parasite intraérythrocytaire, en particulier les stades

précoces, bloquant en quelques heures la maturation des plasmodies et empêchant les phénomènes de séquestration des globules rouges parasités par *P. falciparum* à l'intérieur des microvaisseaux. Outre cet effet essentiel, la molécule a simultanément l'avantage d'agir très rapidement sur la charge parasitaire (la parasitémie chute d'un facteur 10 000 à chaque cycle parasitaire soit 48 h pour *P. falciparum*) [9]. Ce double effet rend compte de l'intérêt de cette molécule dans les formes graves avec une parasitémie élevée. Ainsi, dans les études thérapeutiques randomisées et comparatives des accès palustres graves à *P. falciparum*, l'artésunate intraveineux sauve de la mort entre 22 et 38 % de malades de plus que la quinine intraveineuse [10, 11]. Autre point important, la demi-vie d'élimination sanguine de l'artémisinine est courte, de quelques heures, imposant, pour éviter les échecs thérapeutiques et limiter l'apparition des résistances, son association à un médicament à demi-vie plus longue et au mode d'action différent, complémentaire ou synergique, dans des combinaisons appelées « *artemisinin-based combination therapies* » (ACT).

Résistance de *Plasmodium falciparum*

Plusieurs espèces plasmodiales infectent l'homme. Si *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* représentent un vrai défi dans le cadre de leur élimination (problème de rechutes liées à la persistance de parasites dormant dans le foie, les hypnozoïtes), le problème majeur concerne *P. falciparum*, responsable des formes graves potentiellement mortelles et qui développe des résistances aux différentes molécules. Malheureusement l'artémisinine ne dérogera pas à cette règle, les premières observations de résistance étant décrites dès 2009 [12].

La résistance de *P. falciparum* à la chloroquine est apparue à la fin des années 1950 en Asie du Sud-Est, se propageant, au cours des trente années suivantes, à d'autres pays d'Asie, puis en Afrique. La résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine a pris naissance dans la même région d'Asie du Sud-Est, se propageant encore plus rapidement à l'Afrique subsaharienne. La résistance à la méfloquine est apparue en Thaïlande, au Cambodge et au Vietnam, cinq ans après son introduction dans les années 1990.

La résistance aux thérapies à base d'artémisinine, notifiée pour la première fois en 2009 [12], a été détectée jusqu'en décembre 2015 dans 5 pays de la sous-région du Grand Mékong : le Cambodge, le Myanmar, la Thaïlande, le Vietnam, et la République démocratique populaire Lao. Cette résistance se manifeste par un ralentissement de la clairance parasitaire après traitement aux ACT. Ce ralentissement est lié à un phénomène dit de « dormance » du

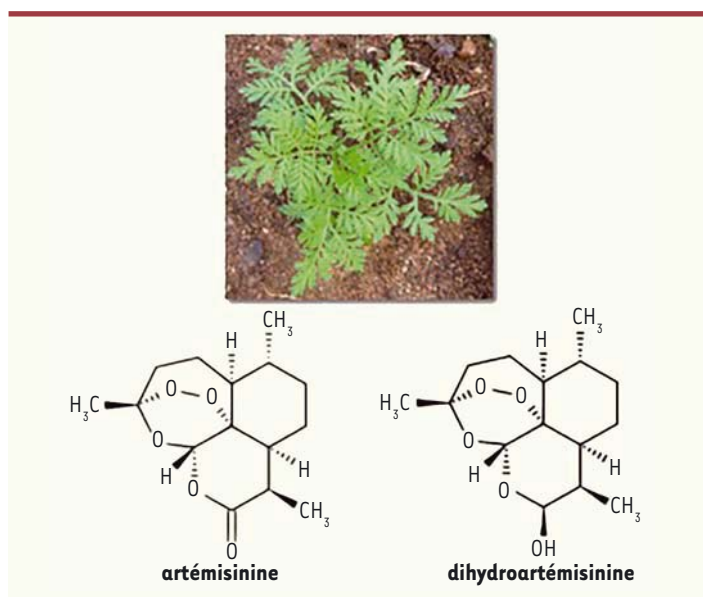


Figure 1. L'artémisinine.

La surveillance de la résistance

Le projet *Collaboration pour le suivi de la résistance* étudie les aspects cliniques, moléculaires, pharmacocinétiques et socio-économiques de la résistance à l'artémisinine. La découverte de marqueurs moléculaires de résistance dans le gène *K13* permet une surveillance presque en temps réel de l'apparition et la propagation de la résistance à l'artémisinine. L'évaluation de la prévalence de ces marqueurs moléculaires dans d'autres régions peut constituer un système d'avertissement précoce pour déclencher des réponses rapides et développer des stratégies de contrôle.

L'outil *K13 Molecular Surveyor*¹ (Figure 2) est une carte interactive qui résume la prévalence de marqueurs moléculaires dans la séquence du gène *K13* de *P. falciparum*, en fonction du lieu et de l'année. Il permet d'orienter les principales stratégies de surveillance mises en place aux niveaux international, régional et national.

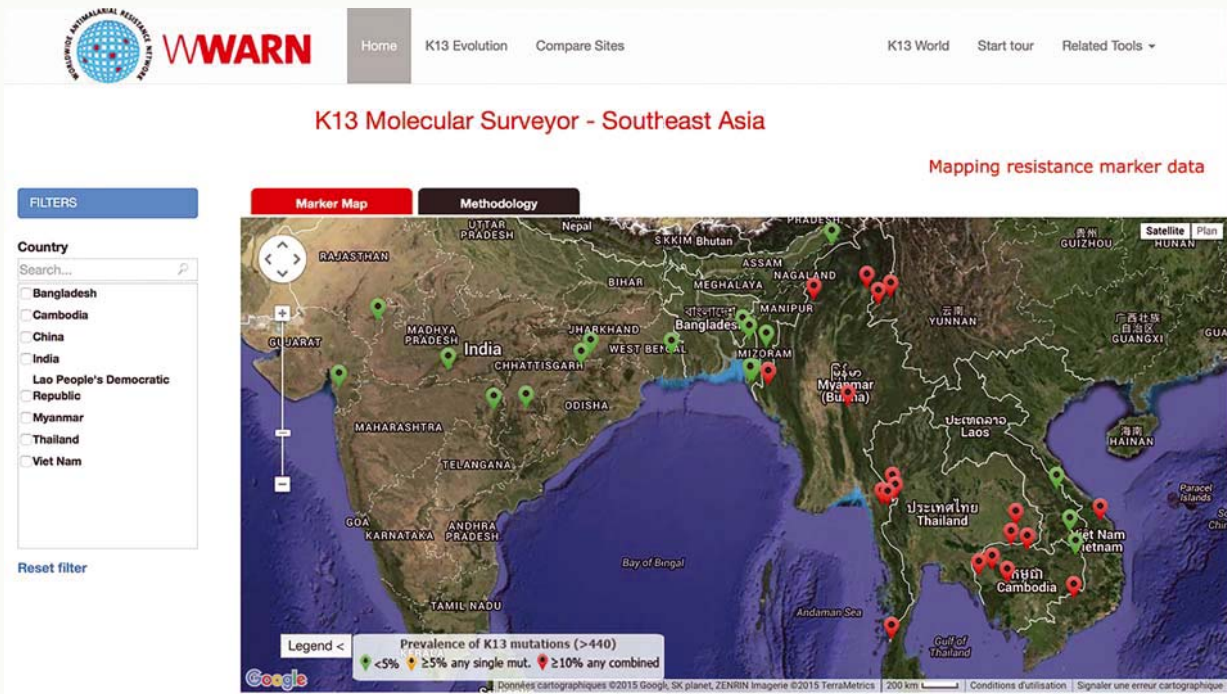


Figure 2. L'outil *K13 Molecular Surveyor* sur le site du réseau international sur la résistance aux antipaludiques (© WorldWide antimalarial resistance network, WWARM).

parasite qui, sous pression médicamenteuse, débute son développement intraérythrocytaire de manière retardée, échappant ainsi à l'action de la molécule. Une association a été mise en évidence entre le polymorphisme génétique de *K13*, une protéine parasitaire d'une superfamille à motifs Kelch, et la sensibilité d'isolats cliniques *in vitro* [13]. En Afrique, où des dizaines de mutations dans le gène *K13* ont été détectées à basse fréquence, il n'y a pas encore de preuves de résistance à l'artémisinine. Les efforts pour en prévenir la propagation devraient bénéficier des progrès étonnants faits dans la compréhension de la résistance à l'artémisinine publiés dans les deux seules années 2014 et 2015 (voir revue dans [14]) (voir Encadré).

Youtou Tu, un bon choix pour le Prix Nobel ?

Youtou Tu est née en décembre 1930, à Ningbo, une ville de la côte est de la Chine. Entre 1951 et 1955, elle étudie dans la *Beijing Medical University School of Pharmacy*, puis sera recrutée à l'*Academy of*

Traditional Chinese Medicine (maintenant *Academy of Chinese Medical Sciences*). De 1959 à 1962, elle suivra une formation en médecine traditionnelle chinoise, spécialement dédiée aux professionnels ayant une formation en médecine occidentale. Youyou Tu travaillera pendant plus de 55 ans dans l'*Academy of Chinese Medical Sciences*. Elle y sera nommée professeur puis chef de département. En 2011, Youyou Tu reçoit le prestigieux *Lasker-DeBaakey Clinical Medical Research Award*.

Pour Louis Miller¹ et Xinzhuan Su² [15], qui dès 2007 se sont plongés dans l'histoire de la découverte de l'artémisinine, le rôle majeur joué par Youyou Tu ne fait

¹ Malaria cell biology section, laboratory of malaria and vector research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).

² Malaria functional genomics section, laboratory of malaria and vector research, NIAID.



aucun doute : chercheur « principal » à Académie des Sciences Médicales Chinoises, nommée responsable de l'équipe en charge de l'étude « médecine traditionnelle » dans le cadre du projet 523, c'est Youyou Tu qui fut choisie pour présenter les résultats de ce projet pour la première fois en octobre 1981 à Pékin, à un groupe représentant l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et travaillant sur la chimiothérapie du paludisme [4]. Le rôle de Louis Miller dans cette attribution n'est sûrement pas négligeable !

Très médiatisé en Chine, ce prix Nobel a suscité une grande émotion, comme en témoigne Yingshi FENG (Institut franco-chinois, Université Renmin de Chine) que j'interrogeais lors d'un voyage en Chine : « *Je suis très fière d'avoir appris que Youyou Tu avait remporté le Prix Nobel. Elle est la première lauréate du Prix Nobel de nationalité chinoise et je sais que beaucoup de vies ont été sauvées grâce à ses recherches* ». Enthousiasme non partagé par l'élite chinoise et qu'explique parfaitement le Dr Qian Wang, *assistant professor à Shanghai Jiao Tong University* : « *Youyou Tu's winning Nobel Prize has brought lots of excitement to the Chinese people, and many people in the medicine discipline are not surprised about Tu's winning Nobel Prize. However, she caught lots of attention and discussion on the internet because of her personal experience. Tu has failed the nomination of Academician of Chinese Academy of Sciences several times, which many people think is ironic because she won the Nobel Prize. Other debate about Tu's winning the Nobel Prize is, many people cheered and said this is the victory of Traditional Chinese medicine. However, this treatment is actually not from the traditional Chinese medicine. Tu's identity as female, traditional medicine researcher, no Ph.D. degree and not Academician of Chinese Academy of Sciences makes herself a topic in China, not about her contribution to the medicine* »³.

Ce prix Nobel est certes une récompense pour les millions de vies sauvées grâce à cette découverte : en 2013, 392 millions d'ACT ont été distribués dans le monde ! [16], mais c'est également une reconnaissance pour la transformation réussie d'une plante chinoise en un médicament. Ce que Youyou Tu appelle, se référant à Goldstein [17], la partie « création » de son travail : « *turning the natural molecule into a drug* »⁴ [4]. La partie « révélation », toujours en référence à

Goldstein, me semble pourtant encore plus cruciale, la découverte du qinghao n'ayant été possible que grâce à ce que Marta Hanson (*associate professor of the History of medicine, Johns Hopkins University*) appelle le « *medical bilingualism* » [18]. C'est lui qui a conduit Youyou au livre de Ge Hong, c'est surtout lui qui lui a permis d'en comprendre toutes les subtilités. ♦

Youyou Tu, from Mao Zedong to the Nobel Prize

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1902. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1902/
2. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1907. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1907/
3. Yiqing Z. Ancient Chinese anti-fever cure becomes panacea for malaria. *Bull WHO* 2009 ; 87 : 743-4.
4. Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nat Med* 2011 ; 17 : 1217-20.
5. Cui L, Su X. Discovery, mechanisms of action and combination therapy of artemisinin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009 ; 7 : 999-1013.
6. Antimalaria studies on Qinghaosu. *Chin Med J (Engl)* 1979 ; 92 : 811-6.
7. Rosenthal PJ. Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1829-36.
8. Woodrow CJ, Haynes RK, Krishna S. Artemisinins. *Postgrad Med J* 2005 ; 81 : 71-8.
9. White NJ. The assessment of antimalarial drug efficacy. *Trends Parasitol* 2002 ; 18 : 458-64.
10. Dondorp A, Nosten F, Day N, et al. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. South East Asian quinine artesunate malaria trial (SEAQUAMAT group). *Lancet* 2005 ; 366 : 717-25.
11. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen ICE, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 1647-57.
12. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 455-67.
13. Ariey F, Witkowski B, Amaratunga C, et al. A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 2014 ; 505 : 50-5.
14. Fairhurst RM. Understanding artemisinin-resistant malaria: what a difference a year makes. *Curr Opin Infect Dis* 2015 ; 28 : 417-25.
15. Miller LH, Su X. Artemisinin: discovery from the Chinese herbal garden. *Cell* 2011 ; 146 : 855-8.
16. Organisation mondiale de la santé. Overview of malaria treatment. <http://www.who.int/malaria/areas/treatment/overview/en/>
17. Goldstein JL. Creation and revelation: two different routes to advancement in the biomedical sciences. *Nat Med* 2007 ; 13 : 1151-4.
18. After 2015 Chemistry Nobel, is traditional medicine now mainstream? LiveScience.com. <http://www.livescience.com/52514-after-2015-chemistry-nobel-is-traditional-medicine-now-mainstream.html>

³ L'attribution du prix Nobel à Youyou Tu a apporté beaucoup d'enthousiasme au peuple chinois, et beaucoup, dans les professions médicales, n'ont pas été surpris par cette annonce. Cependant, ce prix a déclenché une polémique sur les réseaux sociaux en raison du parcours personnel de Youyou Tu. Elle n'a pas obtenu sa nomination à l'Académie chinoise des Sciences en dépit de plusieurs tentatives, ce qui apparaît ironique pour beaucoup puisqu'elle a remporté le prix Nobel. Autre débat à propos de Tu : beaucoup de gens ont applaudi et ont dit que c'était la victoire de la médecine traditionnelle chinoise. Cependant, ce traitement n'a en fait pas pour origine la médecine traditionnelle chinoise. C'est en réalité l'identité de Tu en tant que femme, en tant que chercheur en médecine traditionnelle, sans PhD et pas membre de l'Académie chinoise des sciences, qui fait débat en Chine, pas sa contribution au progrès de la médecine.

⁴ Transformer la molécule naturelle en médicament.

TIRÉS À PART

D. Mazier



Tarifs d'abonnement m/s - 2016

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement
page 130 dans ce numéro de m/s**

