

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier Delphine Bélanger, Marie-Éva de Villers, Paul Sidani, Tom Babcock et Rick Lin pour leurs diverses contributions à ce travail. EVS est soutenu par une bourse de clinicien-chercheur des Instituts de recherche en santé du Canada, et le laboratoire de MMM est soutenu par le National Institute of Health et le National Institute of Mental Health des États-Unis.

RÉFÉRENCES

1. Kilgard MP, Pandya PK, Vazquez J, et al. Sensory input directs spatial and temporal plasticity in primary auditory cortex. *J Neurophysiol* 2001 ; 86 : 326-38.
2. Goodman JC, Nusbaum HC. *The Development of speech perception: the transition from speech sounds to spoken words*. Cambridge, MA : The MIT Press, 1994.
3. Feldman HM. Using the language characteristics of clinical populations to understand normal language development. *Pediatr Clin North Am* 2007 ; 54 : 585-607.
4. Wiesel TN, Hubel DH. Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J Neurophysiol* 1963 ; 26 : 1003-17.
5. De Villers-Sidani E, Chang EF, Bao S, Merzenich MM. Critical period window for spectral tuning defined in the primary auditory cortex (A1) in the rat. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 180-9.
6. Miyashita-Lin EM, Hevner R, Wassarman KM, et al. Early neocortical regionalization in the absence of thalamic innervation. *Science* 1999 ; 285 : 906-9.
7. Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci* 2005 ; 6 : 877-88.
8. Chang EF, Merzenich MM. Environmental noise retards auditory cortical development. *Science* 2003 ; 300 : 498-502.
9. De Villers-Sidani E, Simpson KL, Lu YF, et al. Manipulating critical period closure across different sectors of the primary auditory cortex. *Nat Neurosci* 2008 ; 11 : 957-65.
10. Iarocci G, McDonald J. Sensory integration and the perceptual experience of persons with autism. *J Autism Dev Disord* 2006 ; 36 : 77-90.
11. Fayol M. L'acquisition de l'arithmétique élémentaire. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 87-90.

NOUVELLE

Un nouvel espoir dans le traitement de la schistosomiase

Colette Dissous, Arnaud Ahier, Thavy Long

Inserm U547, Institut Pasteur Lille,
Université Lille 2,
1, rue du Professeur Calmette,
59019 Lille, France.
colette.dissous@pasteur-lille.fr

La schistosomiase

La schistosomiase, aussi connue sous le nom de bilharziose, est une maladie parasitaire chronique causée par un ver plat de la classe des trématodes et du genre *Schistosoma*. Trois espèces principales de schistosomes, *S. mansoni*, *S. haematobium* et *S. japonicum*, infectent les populations humaines. Ces parasites ont un cycle de vie complexe qui évolue à la fois chez un hôte vertébré et chez un mollusque d'eau douce produisant des cercaires qui infectent les individus par voie transcutanée. La schistosomiase est une maladie des pays pauvres, qui fait partie des « *neglected tropical diseases* » (NTD) et constitue un problème majeur de santé publique dans les pays du tiers-monde. On estime à plus de 700 millions le nombre de personnes à risque à travers le monde, à 200 millions celui des individus infectés et à plus de 250 000 le nombre de décès annuels causés par la maladie, principalement en Afrique sub-saharienne [1].

Les traitements de la schistosomiase

En l'absence d'un vaccin disponible, le contrôle de la schistosomiase repose essentiellement sur la chimiothérapie. Au cours du XX^e siècle, de nombreuses drogues allant de molécules très toxiques (comme les dérivés de l'antimoine) à des composés chimiques mieux tolérés (niridazole, hycanthone, oxamniquine, metrifonate, oltipraz...) ont été utilisées tour à tour pour le traitement de la schistosomiase [2]. Depuis ces trente dernières années, la drogue la plus largement utilisée est le Praziquantel (Biltricide®) car elle présente de nombreux avantages. Administrable oralement en une seule prise et d'un prix très modéré, cette drogue est efficace contre les trois espèces de schistosomes avec très peu d'effets secondaires. Toutefois, le traitement par le Praziquantel est très peu actif sur les formes jeunes du parasite dans les infections récentes. Il doit donc être renouvelé régulièrement et l'utilisation massive du Praziquantel en zones

d'endémie laisse présager l'apparition de souches parasitaires résistantes, certains isolats moins sensibles ayant déjà été identifiés [3]. Pour cela, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a défini comme une priorité stratégique la recherche de nouveaux médicaments contre les schistosomes.

Ces dernières années, un réel effort a été entrepris pour développer de nouvelles thérapies contre les schistosomes, et un certain nombre de composés schistomicides ont été découverts dans divers laboratoires. En particulier, les drogues anti-malariques comme les artémisines ou plus récemment leurs dérivés synthétiques (1,2-4 trioxolanes), se sont révélées être efficaces contre les formes juvéniles et adultes de *S. mansoni* [4]. L'utilisation de ces anti-malariques pour le traitement de la schistosomiase suscite toutefois des mises en garde contre l'apparition de résistances dans le paludisme et de nombreuses autres objections.



Les avancées réalisées dans le décryptage du génome des schistosomes ont permis dans le même temps de caractériser un certain nombre de protéines essentielles à la croissance et à la survie du parasite [13]. Certaines de ces protéines possèdent des caractéristiques structurales très différentes de celles de leurs homologues mammifères et peuvent ainsi être des cibles potentielles pour de nouveaux agents chimiothérapeutiques. Parmi elles, on peut noter plusieurs protéine kinases impliquées dans la relation avec l'hôte ainsi que dans la fécondité des vers femelles [5, 6], mais aussi des cystéine protéases qui sont essentielles à la digestion et à la nutrition du parasite et représentent à ce titre des cibles privilégiées. Des travaux récents ont démontré que le composé K11777 (un inhibiteur de protéase de type vinylsulfone déjà utilisé en phase pré-clinique dans la maladie de Chagas¹) inhibe fortement l'activité de la cathepsine B1 de *S. mansoni* et

entraîne une diminution significative de la charge parasitaire et de la pathologie chez les souris infectées [7].

Le furoxan : une nouvelle drogue très prometteuse

Les schistosomes sont des parasites sanguins vivant dans un environnement aérobie et soumis à un stress oxydatif important, qui est dû au métabolisme même du parasite ainsi qu'à la pression immunitaire permanente exercée par l'hôte parasité. Pour résister à ce stress, les schistosomes possèdent un système redox thiol-dépendant efficace (Figure 1) et c'est précisément celui-ci que l'équipe du Dr Williams (Illinois State University, États-Unis) a choisi de cibler pour développer de nouvelles drogues anti-schistosome. Une raison majeure pour choisir la voie des enzymes anti-oxydantes comme moyen d'attaque contre le parasite a d'abord été la démonstration par ces mêmes auteurs que la balance thiol-redox du parasite est gérée par des enzymes très différentes de celles de l'hôte [8]. En effet, chez les vertébrés il existe deux voies de détoxification des espèces réactives de l'oxygène qui

dépendent l'une de la thiorédoxine, l'autre du glutathion, et qui font intervenir deux flavoenzymes (dépendantes du NADPH), la Thiorédoxine réductase (Trx) et la Glutathion réductase (GR), pour maintenir respectivement les taux adéquats de thiols à l'état réduit [14, 15]. Chez le schistosome, ces deux voies sont confondues et dépendent d'une seule enzyme, la Thiorédoxine glutathion réductase (TGR) [9]. Le caractère essentiel de TGR pour la survie du parasite et les propriétés uniques de TGR ont fait d'elle une cible attractive pour de nouvelles chimiothérapies [10].

Les premières données ont montré que l'enzyme TGR était inhibée par plusieurs schistosomicides déjà connus (oltipraz et tartrate d'antimoine) mais pas par le Praziquantel [10]. Plus récemment, pour la première fois chez les parasites helminthes, un criblage à haut débit automatisé de plusieurs banques de petites molécules, incluant au total plus de 70 000 composés et ciblant la voie anti-oxydante de *S. mansoni*, a permis d'identifier des candidats comme les phosphonic amides et les oxadiazole 2-oxides, ayant un pouvoir inhibiteur sur l'activité enzymatique

¹ Trypanosomiase endémique en Amérique centrale et en Amérique du Sud. *Trypanosoma cruzi* en est le parasite responsable. On observe des formes aiguës ou chroniques, les premières étant courantes chez l'enfant. Aussi dénommée maladie du sommeil.

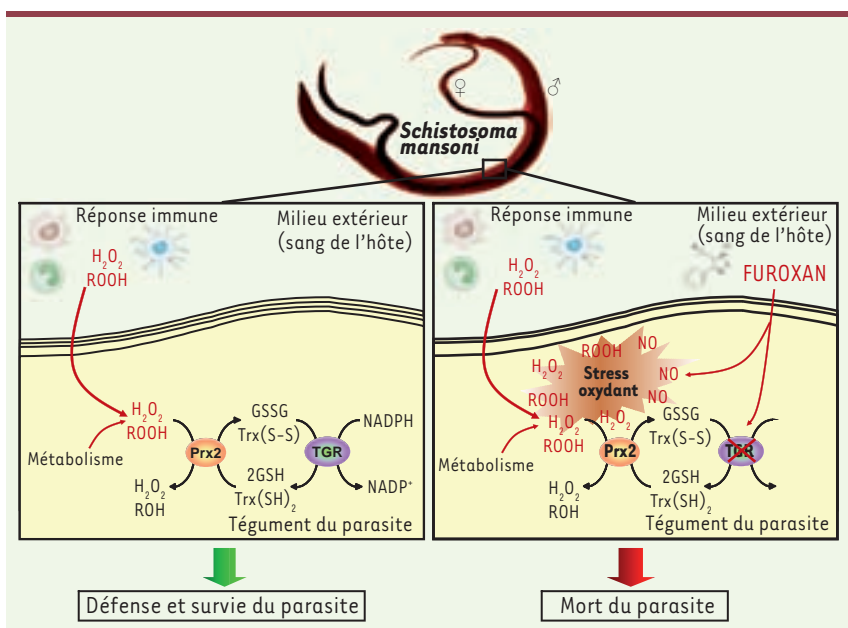


Figure 1. Mécanisme d'action du furoxan sur l'équilibre redox du schistosome. Les molécules oxydantes (H_2O_2 , ROOH) provenant du métabolisme oxydatif du parasite ou produites par les cellules immunes de l'hôte sont prises en charge et réduites par l'enzyme Prx2 (peroxyrédoxine 2) qui utilise deux thiols réducteurs, glutathion (GSH) et thiorédoxine (Trx) comme substrats. Les molécules oxydées (GSSG et Trx(S-S)) sont ensuite réduites par TGR (thiorédoxine glutathion réductase), une flavoenzyme dépendante du NADPH. En présence du furoxan (4-phenyl-3-furoxan-carbonitrile, PubChem compound ID1756), un puissant inhibiteur de TGR, le maintien du taux de thiols réduits ne peut être assuré et les molécules oxydantes s'accumulent dans

le tégument du parasite. De plus le furoxan produit des molécules de NO (monoxyde d'azote) qui augmentent le stress oxydant et provoquent la mort du parasite. (photo : couple de schistosomes mâle et femelle-Louis de Vos, Université libre de Bruxelles)

