

Les plantes antiparasitaires du Paraguay

Les recherches sur les plantes antiparasitaires du Paraguay sont interdisciplinaires. Elles se focalisent sur des problèmes de santé touchant directement les pays d'Amérique latine en particulier dans deux domaines :

- les maladies à protozoaires, telles que la leishmaniose et la maladie de Chagas ;
- la lutte antivectorielle avec la recherche de nouveaux insecticides contre les vecteurs de la maladie de Chagas, des insectes triatomés (genres *Triatoma* et *Rhodnius*).

Cette coopération de l'IRD avec le Paraguay est l'extension des recherches menées en Bolivie de 1984 à 1989 et s'intègre dans la politique régionale de santé publique développée par les pays du Cône Sud du continent sud-américain (Argentine, Brésil, Bolivie, Paraguay et Uruguay).

La convergence d'intérêt et la complémentarité entre les partenaires sud-américains sont la concrétisation de plusieurs années de relations de travail et de collaborations scientifiques ponctuelles et informelles. La mise en œuvre de ces recherches a permis d'accroître le potentiel d'investigation du programme déjà existant.

Le partenaire de l'IRD est l'Université Nationale d'Asuncion (UNA) à travers le Département de Médecine Tropicale de l'Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS) – dirigé par la Dra A. Rojas de Arias – et du laboratoire de pharmacognosie de la Faculté de Chimie d'Asunción.

Ce laboratoire effectue des recherches sur la maladie de Chagas, la leishmaniose, la dengue, la tuberculose et le SIDA. Des modèles biologiques *in vitro* et *in vivo* pour tester l'activité de produits potentiellement actifs sur les parasites, *Trypanosoma cruzi* et *Leishmania* ssp y fonctionnent en routine.

La Faculté de Chimie d'Asunción par l'intermédiaire du laboratoire de pharmacognosie dirigé par le Dr E. Ferro est associée à ce programme pour les parties chimique et botanique.

Plus d'un million de personnes touchées par des parasitoses

L'objectif principal de ce programme a été la recherche de molécules susceptibles d'être employées comme traitement de la leishmaniose et la trypanosomiase sud-américaine (maladie de Chagas), des parasitoses endémiques au Paraguay qui toucheraient plus d'un million de personnes.

Au cours des quatre années de présence au Paraguay entre 1993 et 1997, un système de collectes des échantillons végétaux dans les régions endémiques de la leishmaniose cutanée a été organisé, ainsi que les essais biologiques *in vitro* sur différentes espèces de *Leishmania* ssp. (promastigotes et amastigotes) et sur les formes circulantes de *Trypanosoma cruzi* (trypomastigotes).

Plus de 100 plantes ont ainsi été récoltées dans les régions d'endémie de la leishmaniose cutanée, des régions situées à l'est du Rio Paraguay qui constitue une barrière naturelle entre les régions orientales tropicales et les régions sèches ou arides du Chaco où la leishmaniose est absente. Ainsi mille extraits ont été préparés puis testés. Après ce criblage, des plantes ont été sélectionnées et ont fait l'objet d'une étude approfondie de leurs principes actifs. Parmi les plantes sélectionnées pour leur activité biologique sur les leishmanies, on peut citer ; les "aratiku" en guarani, des Annonacées des genres *Annona* et *Rollinia*, "sapiroangy" *Tabernaemontana australis* Muell. Arg. (Apocynaceae), "paratodo" *Tabebuia caraiba* (Mart.) Bureau (Bignoniaceae), "laurel" du genre *Ocotea* (Lauraceae), les "tembetary" du genre *Zanthoxylum* (Rutaceae) ou "vyvra ovi" *Heliopsis scabra* Benth. (Rutaceae).

Des résultats prometteurs et des collaborations fructueuses

Une partie des principes actifs isolés de ces plantes a été évaluée *in vivo* sur la leishmaniose cutanée ou bien sur la maladie de Chagas expérimentale.

Par ailleurs, de nombreux extraits de plantes ont été testés sur les vecteurs de la maladie de Chagas, les triatomés (*Triatoma infestans* et *Rhodnius neglectus*) afin de détecter d'éventuelles propriétés insecticides. D'autre part, l'expertise dans ce domaine d'activité du laboratoire paraguayen nous a permis d'être sollicité par des industriels de l'agrochimie pour évaluer des produits commerciaux tels que le fipronil® et de ses dérivés, sur les triatomés.

Suite à une de nos publications de nos résultats sur l'activité trypanocide des alcaloïdes de type bisbenzylisoquinoléine nous avons été contacté par le laboratoire de biochimie et biologie moléculaire de l'Université Cornell, Ithaca, USA qui nous a proposé d'identifier une relation entre l'activité sur *Trypanosoma cruzi* et une éventuelle activité inhibitrice sur une protéase spécifique du parasite, la trypanothione-réductase de ces molécules. Dans le même domaine, une collaboration a été initiée ponctuellement avec le laboratoire des biomolécules, URA CNRS 1309 de l'Institut Pasteur de Lille pour la recherche de nouveaux composés trypanocides en associant l'activité trypanocide à des tests enzymatiques spécifiques aux trypanosomatidées, notamment sur la trypanothione-glutathione thioltransférase et d'autres cibles potentielles (protéine P52).

Une demande de brevet déposée

Après notre départ du Paraguay, la collaboration avec l'IICS s'est poursuivie à distance avec un certain succès par le biais d'un dépôt d'une demande de brevet conjointe entre l'IRD et l'Université nationale d'Asuncion. Cette demande décrit l'activité trypanocide (*T. cruzi*) de la canthin-6-one, un alcaloïde extrait d'une plante médicinale paraguayenne,

Zanthoxylum chiloperone var *angustifolium* (Rutaceae). Ensemble, nous avons mis en place un programme d'interface chimie/biologie, avec pour thématique la découverte de nouveaux dérivés de la canthin-6-one et décrits dans les revendications du brevet préparés par voie d'hémisynthèse.

Bien que le Paraguay ne dispose pas de système d'études post-universitaires obligeant les étudiants à présenter des mémoires (thèse, maîtrise, master) une partie de notre temps a été consacrée à la formation de jeunes chercheurs paraguayens dans les domaines de la phytochimie et de la pharmacologie.

Par Alain Fournet : Alain.Fournet@ird.fr

Pour en savoir plus :

Fournet A., Inchausti A., Yaluff G., Rojas de Arias A., Guinaudeau H., Bruneton J., Breidenbach M., Karplus P. A., Faerman C. H. (1998) Trypanocidal bisbenzylisoquinoline alkaloids are inhibitors of trypanothione reductase. *Journal of Enzyme Inhibition*, **13**, 1-9.

Waechter A.I., Yaluff G., Inchausti A., Rojas de Arias A., Hocquemiller R., Fournet A. (1998) Leishmanicidal and trypanocidal activities of acetogenins isolated from *Annona glauca*. *Phytotherapy Research*, **12**, 541-544.

Février A., Ferreira M. E., Fournet A., Yaluff G., Inchausti A., Rojas de Arias A., Hocquemiller R., Waechter A.I. (1999) Acetogenins and other compounds from *Rollinia emarginata* (Annonaceae) and their antiprotozoal activities. *Planta Medica*, **65**, 47-49

Ferreira M. E., Rojas de Arias, Torres de Ortiz S., Inchausti A., Nakayama H., Thouvenel C, Hocquemiller R, Fournet A. (2002) Leishmanicidal activity of canthin-6-one alkaloids isolated from *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolium*. *Journal of Ethnopharmacology*, **80**, 199-202.

Rojas de Arias A., Fournet A. (2002) Fipronil insecticide: novel active compound against triatomine insect vectors of Chagas' disease. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, **97**, 535-539.

Thouvenel C., Gantier J. C., Duret P., Fourneau C., Hocquemiller R., Ferreira M. E., Rojas de Arias A., Fournet A. (2003) Antifungal compounds from *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolium*. *Phytotherapy Research*, **17**, 678-680.

Rojas de Arias A., Lehane M.J., Schofield C.J., Fournet A. (2003) Laboratory evaluation of four pyrethroids insecticide formulations against *Triatoma infestans* (Klug) : residual efficacy on four substrats. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, **98**, 975-980.

