

POLYMORPHISME et CHIMIORESISTANCES de *Plasmodium falciparum* au CAMBODGE

Institut Pasteur du Cambodge

KHIM Nimol

FANDEUR Thierry

Institut Pasteur de Paris

BOUCHIER Christiane

EKALA Marie -Thérèse

PUIJALON Odile

Le paludisme ... quelques chiffres

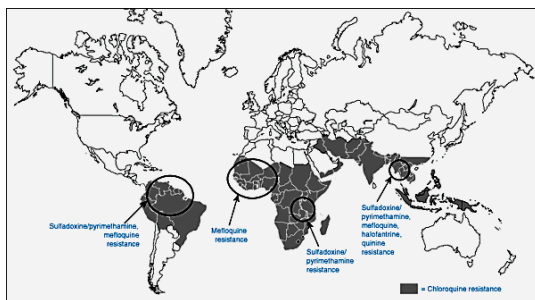
2.4 milliards
de personnes
exposées en
zone
d'endémie

300-500 millions
Accès simples

10 millions
Accès graves

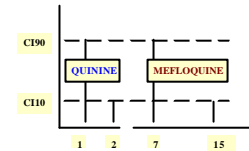
1- 2 millions Décès

Le paludisme ... les résistances



Pourquoi *P. falciparum* est-il devenu résistant ?

- Usage massif et mal contrôlé des antipaludiques depuis le début des années 50.
- Présence de mutations dans les protéines cibles des médicaments
- Le profil pharmacocinétique individuel d'un médicament contribue à la sélection de parasites résistants



Le paludisme ... les urgences

- Meilleure utilisation des médicaments
- Développer de nouveaux médicaments
- Surveiller l'émergence et la progression des résistances

Tests *in vivo* chez les patients infectés et dosages,
Tests de culture *in vitro*,
Tests moléculaires !

Principe des tests moléculaires



* Point de mutation

- La résistance aux antipaludiques corrèle avec la présence de points de mutation dans la séquence de protéines parasitaires cibles
- Mutations **clés** et d'autres **secondaires** ou adaptatives

Validation des tests moléculaires

- Pyriméthamine, cycloguanil **DHFR**
- Sulfadoxine **DHPS**
- Chloroquine **CRT**
- Méfloquine (chloroquine, quinine) **MDR1**
- Atovaquone Cyt b
- Dérivés de l'artémisinine ATPase 6

Cambodge



- Superficie : 181035 km²
- Population : 12 millions
- 1/6 de la population est exposé au paludisme

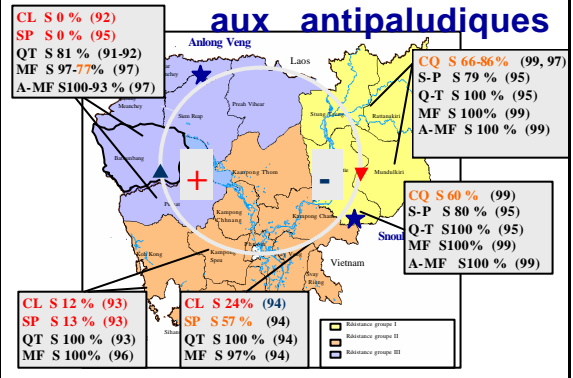
Situation du paludisme

- 120.000 cas rapportés chaque année
- 500 décès par an
- 88% *P. falciparum*, 10% *P. vivax* et 2% d'infections mixtes.
- Rares cas de *P. malariae*

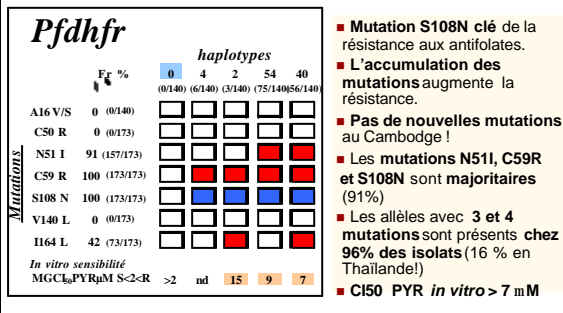


Dans certaines régions la mortalité des jeunes enfants est considérable

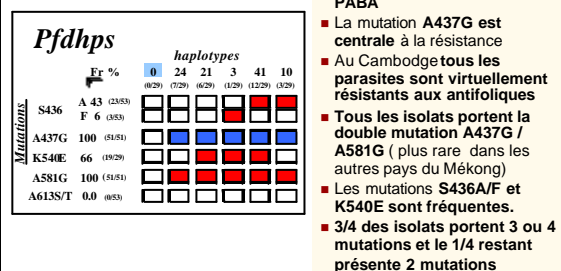
Sensibilités *in vivo* aux antipaludiques



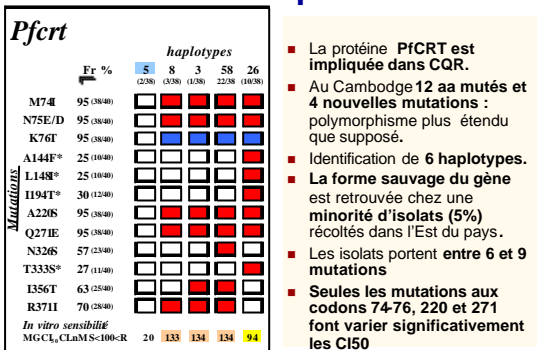
Pfdhfr - Pyriméthamine / cycloguanil



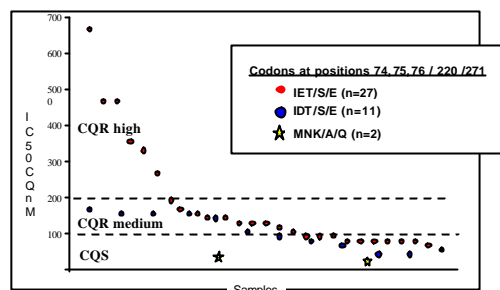
Pfdhps - Sulfadoxine



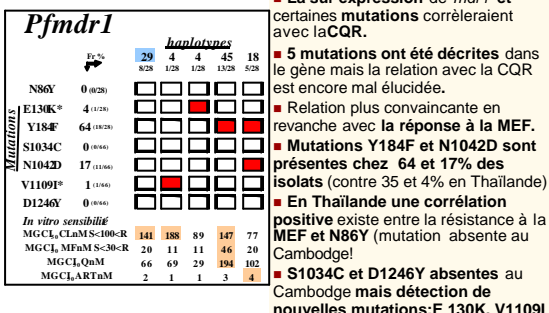
Pfcr - Chloroquine



Relation entre génotype et sensibilité *in vitro* à la CQ



Pfmdr1 - Résistances multiples



CONCLUSIONS ...

Nous avons montré que

1. La résistance aux antifoliques peut être évaluée simplement par un test moléculaire
2. De nouvelles mutations ont été observées au cours de ce travail montrant ainsi que les mutations déjà connues ne suffisent pas à décrire toute l'étendue du polymorphisme des marqueurs de résistance.

CONCLUSIONS ...

3. Certaines mutations sont centrales pour la résistance, les autres, secondaires, modulent le niveau de cette résistance.
4. La caractérisation des mutations secondaires permet d'améliorer la prédictivité des tests moléculaires.
5. Ce travail d'inventaire doit être élargi à d'autres régions présentant des faciès épidémiologiques différents.

CONCLUSIONS ...

6. Les résultats de ce travail pourra servir de base au développement de nouvelles méthodes pour le criblage haut débit des chimiorésistances dans les zones d'endémie.
7. L'objectif est de fournir aux organismes de lutte des données fiables et actualisées sur les chimiorésistances afin de les aider à définir une politique cohérente et concertée en matière de traitement.