

Lutte commune contre la malaria

MalarX est l'exemple type de la nouvelle génération de projets SystemsX.ch: de la recherche appliquée, interdisciplinaire en rapport étroit avec la médecine. L'objectif ambitieux des chercheurs travaillant sur ce projet RTD est de contribuer significativement à l'éradication de la malaria à l'échelle mondiale.



Volker Heussler se consacre depuis de nombreuses années à la recherche sur la malaria.

La malaria ne s'arrête pas aux frontières de l'Europe. Il y a une année seulement, une épidémie frappait la Grèce, ce qui ne surprend pas le parasitologue Volker Heussler, chercheur à l'Institut de biologie cellulaire de l'Université de Berne et membre du consortium lié au projet RTD MalarX: «La malaria était largement répandue en Europe occidentale jusqu'au 20^e siècle.» L'expert connaît aussi la cause de cette réapparition sporadique de la maladie en Europe: «Dès que l'assistance médicale d'un pays ne fonctionne plus correctement, des économies sont faites au niveau des diagnostics.» D'éventuels cas de malaria passent donc souvent inaperçus pendant des semaines, «ce qui ouvre toute grande la porte à la maladie», met en garde Heussler. Lorsque des personnes infectées sont piquées par des moustiques anophèles pendant cette période, l'agent pathogène de la malaria se propage avant même que le danger ait été identifié.

Des millions de nouvelles infections

«Sous nos latitudes, seule la malaria provoquée par *Plasmodium vivax* joue un rôle important», explique Volker Heussler. Cet agent pathogène est un des quatre parasites unicellulaires, dits plasmodiums, qui causent la malaria chez l'homme.

En Europe, *Plasmodium vivax* a été largement éradiqué, mais est encore la cause principale de la plupart des cas de malaria en Asie ainsi qu'en Amérique centrale et du Sud. «A l'échelle mondiale, on estime le nombre annuel de nouvelles infections par *Plasmodium vivax* à 130–140 millions», dit Heussler.

Bien que le taux de mortalité lié à cette forme de la malaria soit bas, il s'agit d'une maladie grave: «Cela ressemble à une suite de gripes violentes.» Les poussées de fièvre sont un symptôme typique. Elles sont déclenchées par des toxines libérées au moment de l'éclatement des globules rouges.

Heussler explique le processus: «Par la pique du moustique, les pathogènes sont introduits dans le système sanguin. Ils accèdent ensuite au foie, où ils se multiplient et se développent. Puis ils pénètrent à nouveau dans le sang et attaquent les globules rouges dans lesquels ils se multiplient jusqu'à ce que la cellule éclate.» A ce stade, les parasites libérés dans le sang peuvent à nouveau passer dans un moustique lorsque celui-ci pique la personne infectée, et ainsi compléter le cycle d'infection.

Chez *Plasmodium vivax*, ce cycle présente une particularité: la phase hépatique peut durer plusieurs mois, voire des années. Ce décalage permet au parasite de passer les mois hostiles aux moustiques à l'abri et au repos dans l'organisme hôte.

Éliminer les parasites sans endommager le foie

«Jusqu'à présent, la plupart des projets de recherche se sont concentrés sur la phase sanguine, car on pensait pouvoir y découvrir la clé de nouvelles approches thérapeutiques», raconte Volker Heussler. On sait aujourd'hui qu'il s'agit d'une fausse hypothèse: «Il ne suffit pas de tuer les plasmodiums dans le sang. Les parasites en phase dormante dans le foie doivent également être éliminés. Cependant, à l'heure actuelle, nous ne savons encore

rien sur cette phase hépatique», dit le chercheur. Très peu d'études ont notamment été entreprises dans le but de déterminer ce qui se passe au niveau moléculaire entre le parasite et la cellule hôte durant cette période. Les experts ne savent par exemple pas comment l'agent pathogène profite du métabolisme de l'hôte pour survivre. Le projet RTD MalarX a donc pour objectif d'aider à éclaircir la situation et à déterminer comment endommager l'agent pathogène sans affecter les cellules hépatiques.

Défi important pour les responsables de la modélisation

Pour répondre à ces questions, l'équipe MalarX profite de la grande expérience de leur chef de projet Vassily Hatzimanikatis. Ce dernier est bioingénieur à l'EPF Lausanne et s'est spécialisé dans le développement de modèles mathématiques dans le domaine biomédical. Même pour lui, ce projet représente un défi particulier: «Les interactions entre un agent pathogène intracellulaire et sa cellule hôte sont extrêmement complexes.» Car il s'agit non seulement d'intégrer dans un modèle unique les données de deux organismes différents, mais aussi de tenir compte des interactions éventuelles entre les deux. Les biologistes des systèmes s'aventurent en outre en terre inconnue: «Jusqu'à présent, nous avons surtout étudié le comportement d'organismes en état de croissance. Ici, il s'agit toutefois d'un organisme en phase dormante.»

Les avantages d'une collaboration interdisciplinaire

Afin de travailler le plus efficacement possible, les scientifiques développent dans une première étape un modèle à l'aide de données déjà disponibles. Les mathématiciens formuleront ensuite des hypothèses quant aux interactions à l'échelle moléculaire entre le parasite et les cellules hépatiques. La plausibilité de ces hypothèses sera ensuite testée dans des expériences en laboratoire.

Une bonne communication entre les experts participant au projet est le facteur essentiel dans cette manière de procéder. Selon Hatzimanikatis, «les expériences faites lors de projets SystemsX.ch passés démontrent l'importance d'un échange constant d'informations entre les différents groupes de recherche». Au début d'un



Un agent pathogène de la malaria en forme de faucille (en jaune) infecte une cellule hépatique (en vert). Photo: Université de Berne

projet, les chercheurs travaillant dans des domaines très variés doivent trouver un «langage commun». Toutefois, le chef de ce projet est convaincu «qu'à long terme, les avantages d'une collaboration interdisciplinaire dominent».

Intégration internationale et un objectif supérieur

MalarX n'est pas seulement un effort interdisciplinaire. Ce projet est aussi intégré dans le réseau international de projets consacrés à la malaria. Les experts travaillant dans les pays les plus divers se retrouvent régulièrement pour s'informer mutuellement de l'état de leurs recherches. Récemment, l'équipe de MalarX a organisé une telle rencontre à Lausanne. «L'esprit de concurrence typique de la recherche scientifique n'est pas présent parmi la plupart des experts dans le domaine de la malaria. Nous discutons aussi de résultats qui n'ont pas encore été publiés», raconte Volker Heussler. Cette situation peut avant tout être attribuée au fait que tous les participants poursuivent un même objectif supérieur: éradiquer au plus vite la malaria.

MalarX en bref

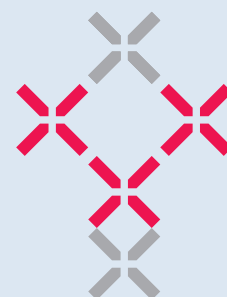
Chef de projet: Prof. Vassily Hatzimanikatis

Groupes de recherche:

- Prof. Vassily Hatzimanikatis, Laboratoire de biotechnologie computationnelle des systèmes, EPF Lausanne – Modélisation mathématique et analyse computationnelle
- Prof. Volker Heussler, Institut de biologie cellulaire, Université de Berne – Biologie des plasmodiums en phase hépatique
- Prof. Dominique Soldati-Favre, Département de microbiologie et médecine moléculaire, Faculté de médecine, Université de Genève – Manipulation génétique des plasmodiums
- Prof. Gérard Hopfgartner, Ecole des sciences pharmaceutiques, Université de Genève – Métabolomique

Budget global (2014–2018): 5,721 millions de CHF, dont 2,85 millions en provenance de SystemsX.ch

Type de projet: Research, Technology and Development Project (projet RTD)



MalarX
Systems Medicine
of Malaria