

## RECHERCHES SUR LE PALUDISME A L'IMTSSA – LE PHARO

D. PARZY, C. ROGIER, A. KEUNDJIAN, T. FUSAÏ, B. PRADINES, V. SINOU

• Travail de l'Unité de Parasitologie (D.P., Spécialiste du SSA, Chef de l'Unité; C.R., T.F., B.P., Assistants du SSA; A.K., Spécialiste du SSA; V.S., Chercheur), Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées • Fax : +33 (0) 4 91 59 44 77 • e-mail : imtssa.pra@wanadoo.fr •

*Med. Trop.* 2001; **61** : 11-14

Les militaires de toutes nations ont payé un lourd tribut au paludisme lors d'interventions dans les régions d'endémie palustre. Pour les armées françaises, il suffit de rappeler la campagne de Madagascar en 1895, quelques années après la découverte par Alphonse Laveran de l'hématozoaire du paludisme (1880), les interventions dans le sud-est asiatique (en 1947 dans la cuvette d'Hoa-Binh, Vietnam), et plus récemment à Bangui en République Centrafricaine.

La chloroquine, synthétisée en 1934, a rapidement remplacé la quinine, et a été largement utilisée à partir de 1944 en prophylaxie et en thérapeutique. Faiblement toxique et bon marché, elle permettait de contrôler le problème posé par le paludisme. Mais, vers la fin des années 50, des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine émergèrent en Asie du Sud-est et en Amérique du Sud. Cette stratégie de chimioprophylaxie a commencé alors à trouver ses limites et l'incidence du paludisme chez les militaires stationnés en Afrique et en Guyane, a progressivement augmenté. L'utilisation isolée de la chloroquine a été abandonnée au profit d'une chimioprophylaxie basée sur la méflo-

quine puis sur l'association chloroquine-proguanil. Au cours des dix dernières années, la résistance de *Plasmodium falciparum* aux antimétabolites, dont le proguanil, et les effets secondaires de certains antipaludiques ont considérablement compliqué la prophylaxie du paludisme dans les armées.

Devant ces difficultés, le Service de santé des armées a créé en 1980 une unité de recherche à l'Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées (Fig. 1 et 2). En 1987, les tests de chimiosensibilité *in vitro* y ont été développés et en 1988 une section de biochimie a été créée pour réaliser des dosages plasmatiques et urinaires des antipaludiques. Les missions de cette unité sont de deux ordres :

- une surveillance de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* et de l'efficacité de la chimioprophylaxie par le dosage des antipaludiques, effectuée en collaboration étroite avec le service de médecine des collectivités, ainsi qu'une étude de nouvelles molécules antipaludiques ;
- des études amont de biologie cellulaire à la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques ou prophylactiques.

Ces activités de recherche s'inscrivent dans le cadre du maintien de la capacité opérationnelle des forces et d'anticipation des risques liés aux pathologies infectieuses. Leur développement a nécessité des restructurations, le renforcement en personnel et le développement de collaborations scientifiques avec les différents organismes du Service de santé des armées et des structures civiles au cours de ces dernières années.

Le présent article présente les travaux qui y ont été menés au cours des cinq dernières années.



Figure 2 - L'Unité de parasitologie à l'Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées, le Pharo, Marseille (coll. IMTSSA).

### Evaluation de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum*

L'évaluation de la chimiosensibilité des cas importés s'effectue à partir d'isolats prélevés au cours d'accès palustres survenant chez des militaires français (1, 2) ou des patients admis dans les hôpitaux civils (3). Elle repose sur le semi-microtest de Le Bras et Deloron (4). En 1999, 67 tests *in vitro* ont pu être réalisés sur des isolats de personnes provenant de différents pays d'Afrique. Les taux de résistance *in vitro* à la chloroquine (concentration inhibitrice 50 %,  $CI_{50} > 100nM$ ) et au cycloguanil ( $CI_{50} > 500 nM$ ) étaient respectivement de 42 % et 56 %.

Cette source de renseignements est en nette diminution en raison de la généralisation de la chimioprophylaxie et de la lutte contre les piqûres infestantes. Par ailleurs, les données disponibles sur le niveau de résistance des isolats de *Plasmodium falciparum* qui circulent parmi les populations autochtones des régions d'endémie, en particulier en Afrique intertropicale francophone, sont très rares voire inexistantes pour certains pays. Or ces populations constituent le réservoir de *Plasmodium falciparum* pour les unités françaises. Des liens de collaboration



Figure 1 - L'Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées, le Pharo, Marseille (coll. IMTSSA).

ont été noués avec des équipes universitaires ou pastorales, plus particulièrement dans les régions où stationnent des militaires français : ainsi, des études ont été régulièrement menées sur des isolats du Sénégal (3, 5, 6, 7), du Gabon (8, 9, 10) ou de Djibouti (Tableau 1). Les données recueillies sont transmises au Centre National de Référence pour la Chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* (CNCRP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris) et ces résultats sont pris en compte dans les recommandations nationales pour la prophylaxie du paludisme chez les voyageurs (11, 12).

Les contraintes des tests *in vitro*, en particulier la nécessité d'une viabilité des parasites, sont un obstacle à la surveillance épidémiologique de la prévalence de la chimiorésistance. Pour contourner ce problème, des techniques de biologie moléculaire ont été mises au point pour effectuer la détection des génotypes de résistance de *Plasmodium falciparum* à différentes familles de médicaments (13, 14). Par exemple, l'identification par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) spécifique de mutations du gène de la dihydrofolate réductase (DHFR) permet de prédire la résistance aux antimétabolites comme le proguanil ou la pyriméthamine, respectivement utilisés en chimioprophylaxie (association chloroquine-proguanil, Savarine®) ou en thérapeutique (association sulfadoxine-pyriméthamine, Fansidar®). Ces techniques ne nécessitent pas de parasites vivants et les échantillons sanguins peuvent être conservés à -20°C pendant plusieurs semaines. Elles permettent par ailleurs la mise en évidence d'infections simultanées par plusieurs populations parasitaires qui diffèrent par leur génotype. L'étude moléculaire d'autres gènes polymorphes, *Pfmsp-1* et *Pfmsp-2*, peuvent compléter cette étude de génétique des populations de *Plasmodium falciparum* (15, 16).

## Dosage des antipaludiques et études cliniques

L'évaluation *in vivo* de l'utilisation des médicaments antipalustres en prophylaxie ou en thérapeutique viennent compléter utilement l'évaluation *in vitro* de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à ces différentes molécules. Des techniques de dosage plasmatique (ou urinaire) par chromatographie liquide hautes performances (HPLC) des différents antipaludiques ont été développées. En dépistant des troubles d'absorption ou du métabolisme, elles viennent compléter les études d'incidence des accès palustres dans l'évaluation de l'efficacité

prophylactique ou thérapeutique (17). Elles peuvent ainsi réfuter l'hypothèse d'une résistance des parasites.

Cette évaluation porte également sur l'adaptation des posologies, sur la toxicité et les effets secondaires non désirés dont ces produits peuvent être responsables et qui peuvent limiter leurs indications. Ainsi, des études menées dans l'unité de parasitologie ont montré que l'association de la chloroquine et du proguanil dans une gélule produite par la Pharmacie centrale du Service de santé des armées avait une pharmacocinétique équivalente à celle des molécules prises séparément (18). Cette gélule a ensuite été largement utilisée en chimioprophylaxie par l'armée française dans les régions où la prévalence de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine était importante. Suite à cette expérience, une association équivalente à la gélule du Service de santé des armées a été commercialisée sous le nom de Savarine® par un laboratoire pharmaceutique. La résistance croissante du parasite à cette association a aujourd'hui amené le service à tester l'utilisation de la doxycycline en prophylaxie antipalustre (19).

En thérapeutique, différentes études ont montré la cardiotoxicité de l'halofantrine (20) et l'utilité de diminuer la posologie de la deuxième cure (21) pour réduire ce risque tout en assurant l'efficacité antipaludiale.

Dès l'indication de nouvelles molécules contre le paludisme, les techniques de dosage sont développées dans l'unité de parasitologie. C'est ainsi que des techniques de dosage par HPLC avec détection électrochimique de l'artémisinine et les molécules dérivées ont été mises au point. De rares laboratoires dans le monde possèdent cette expertise. L'ensemble de ces techniques permet les études de pharmacocinétique, de toxicologie et l'identification des concentrations plasmatiques ou urinaires associées à une bonne observance thérapeutique ou prophylactique. Les dosages systématiques et les normes ainsi établies permettent au Service de santé des armées de superviser les mesures chimioprophylactiques préconisées dans les forces armées (A. Keundjian, article soumis).

## A la recherche de nouvelles molécules antipaludiques : le criblage

Les compétences développées en culture cellulaire et dans l'évaluation *in vitro* des molécules antipaludiques permettent à l'unité de parasitologie, dans le cadre de collaborations, de participer à l'évaluation

## REFERENCES

- 1 - FUSAI T., KEUNDJIAN A., PRADINES B. et Coll. - Evaluation de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* chez les militaires de 1991 à 1995. *Medecine et Armees* 1997; **25** : 29-32.
- 2 - LE BRAS J., PRADINES B., DI PIAZZA J.P. et Coll. - Résistance à la chloroquine et au cycloguanil de *Plasmodium falciparum* chez des patients arrivant en France après un voyage en Afrique sans chimioprophylaxie. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1998; **91** : 490-492.
- 3 - PRADINES B., ROGIER C., FUSAI T. et Coll. - Sensibilité *in vitro* de 85 isolats de *Plasmodium falciparum* dans la région de Fatick, Sénégal. *Med. Trop.* 1996; **56** : 141-145.
- 4 - PARZY D., PRADINES B., KEUNDJIAN A. et Coll. - Evaluation des résistances de *Plasmodium falciparum* aux antimalaires. *Med. Trop.* 1995; **55** : 211-215.
- 5 - PRADINES B., ROGIER C., FUSAI T. et Coll. - *In vitro* activity of Artemether against African isolates (Senegal) of *Plasmodium falciparum* in comparison with standard antimalarial drugs. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; **58** : 354-357.
- 6 - PRADINES B., TALL A., PARZY D. et Coll. - *In vitro* activity of pyronaridine and amodiaquine against African isolates (Senegal) of *Plasmodium falciparum* in comparison with standard antimalarial agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 1998; **42** : 333-339.
- 7 - PRADINES B., TALL A., FUSAI T. et Coll. - *In vitro* activities of Benflumetol against 158 Senegalese isolates of *Plasmodium falciparum* in comparison with those of standard antimalarial drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; **43** : 418-420.
- 8 - PRADINES B., MABIKA MAMFOUMBI M., PARZY D. et Coll. - *In vitro* susceptibility of Gabonese wild isolates of *Plasmodium falciparum* to artemether, and comparison with chloroquine, quinine, halofantrine and amodiaquine. *Parasitology* 1998; **177** : 545-5.
- 9 - PRADINES B., MABIKA MAMFOUMBI M. et Coll. - *In vitro* susceptibility of African isolates of *Plasmodium falciparum* from Gabon to pyronaridine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999; **60** : 105-108.
- 10 - Pradines B., Mabika Mamfoumbi M., Keundjian A. et Coll. - Sensibilité *in vitro* d'isolats gabonais de *Plasmodium falciparum* vis-à-vis de la chloroquine et du cycloguanil. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1999; **92** : 91-94.
- 11 - DI PIAZZA J.P., DURAND R., VASLIN L. et Coll. - Chimiosensibilité du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* en France en 1997. *BEH* 1998; **33** : 141-142.

de nouvelles molécules. De nombreuses coopérations ont été développées ces dernières années, soit avec des laboratoires de recherche et des organismes publics (les Unités de Recherche Associées (URA) du CNRS comme le GERCTOP-1411, Marseille, ou le laboratoire des molécules fluorées bioactives, BIOCIS 1843, Châtenet-Malabry, l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, ICSN, ou le Département d'Ingénierie et d'Etude des Protéines du CEA, Gif sur Yvette), soit avec des laboratoires pharmaceutiques (laboratoires Pierre Fabre ou Sanofi-Synthelabo).

Ainsi, la pyronaridine et le benflumétol sont deux médicaments sur le point d'être commercialisés qui ont été testés sur des isolats du Sénégal et du Gabon. La pyronaridine et le benflumétol présentent une activité légèrement supérieure sur les parasites sensibles à la chloroquine (CI<sub>50</sub> respectivement de 2,9 nM et 47,9 nM) par rapport aux isolats chloroquinorésistants (CI<sub>50</sub> respectivement de 4,9 nM et 63,4 nM) (6, 7). Il existe une corrélation positive entre les CI<sub>50</sub> de la pyronaridine et des amino-4-quinoléines, qui suggère un mécanisme d'action commun.

D'autres molécules qui ne sont pas encore à ce stade de développement ont été testées. C'est le cas par exemple de dérivés acridiniques [dérivés (3, 2-g) quinoléine synthétisés par le GERCTOP] (22) dont deux molécules avaient une activité à la fois sur des clones sensibles et des clones résistants à la chloroquine, et de dérivés fluorés de l'artémisinine (23). D'autres molécules, synthétisées par l'ICSN et le GERCTOP, présentent peu ou pas d'activité antiplasmodiale, mais potentialisent l'activité de la chloroquine sur les souches chloroquinorésistantes, avec une activité supérieure à l'association chloroquine-vérapamil (24).

Un programme particulier est mené sur les chélateurs du fer dont certains, comme la desferrioxamine, ont une activité antiplasmodiale (25). Le rôle de la ribonucléotide réductase et de la dihydroorotate déshydrogénase de *Plasmodium falciparum*, comme cibles potentielles de ces molécules sont en cours d'étude. Par ailleurs, le niveau de toxicité de ces composés et la découverte d'un effet synergique des chélateurs du fer avec la doxycycline permettent d'envisager ce type d'association dans le traitement ou la prophylaxie du paludisme.

Les études de relation structure-activité par modélisation moléculaire permettent l'amélioration de l'activité des classes de molécules connues, éventuellement de prévoir les effets synergiques avec d'autres

molécules. Il est cependant indispensable d'identifier de nouvelles cibles. Cette identification passe nécessairement par une meilleure connaissance de la biologie du parasite.

## A la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques ou prophylactiques

L'adaptation du parasite à son environnement nécessite la réception, la transmission et l'intégration de signaux. Dans ce cadre ont été définis deux axes majeurs d'étude de biologie cellulaire : l'étude des cascades de transduction intra-parasitaires, et l'étude de molécules parasitaires impliquées dans les interactions parasite-hôte, ou adressées à la surface de l'hématie parasitée, composantes importantes de la virulence de *Plasmodium falciparum*. Ces recherches sont menées en étroite collaboration avec l'unité de parasitologie expérimentale (Université de la Méditerranée) et l'unité INSERM U511 parisienne.

Le parasite maintient un contrôle étroit de la machinerie du cycle cellulaire de manière à coordonner le statut de division cellulaire avec les stades de différenciation et les changements environnementaux. Les différents travaux de l'unité sur les cascades de transduction intra-parasitaires ont permis et permettent de participer étroitement à l'identification des enzymes et substrats des voies des MAP kinases (mitogen-activated protein kinases) et PKA (protein kinase A) (26, 27, 28). Ils ont été initiés sur la base des connaissances générales de la transduction du signal recueillies à partir des recherches menées chez différents eucaryotes. *Pfmap-1* et *Pfmap-2* ont, par exemple, été identifiés et clonés à partir d'ADNc de gamétocytes de *Plasmodium falciparum* et d'amorces définies à partir des séquences peptidiques des MAP kinases conservées dans la plupart des cellules eucaryotes. L'évaluation fonctionnelle *in vitro* de ces kinases permet un criblage de molécules susceptibles de modifier le fonctionnement des voies de signalisation de *Plasmodium falciparum*. Ces molécules pourraient devenir des médicaments bloquant le cycle cellulaire du parasite ou empêchant son orientation vers la gamétocytogénèse.

Les interactions parasite et hématies de l'hôte impliquent des protéines de surface du mérozoïte et des formations sécrétoires (rhoptries et micronèmes). Des antigènes de rhoptries, thématique de l'unité lors de sa création, ont été identifiés et caractérisés chez *Plasmodium yoelii*, un *plasmodium* de rongeur (29). Parallèlement, un gène

- 12 - LE BRAS J., DURAND R., DI PIAZZA J.P. et Coll. - Prise en compte des disparités de résistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique dans la décision chimioprophylactique. *Presse Med.* 1998; **27** : 1419-1423.
- 13 - PARZY D., DOERIG C., PRADINES B. et Coll. - Proguanil resistance in *Plasmodium falciparum* African isolates CI<sub>50</sub> assessment by mutation-specific polymerase chain reaction and *in vitro* susceptibility testing. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1997; **57** : 646-650.
- 14 - PARZY D., ROGIER C., PRADINES B. et Coll. - Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques. *Rev. Fr. Lab.* 1999; **315** : 43-48.
- 15 - KONATE L., ZWETYENGA J., ROGIER C. et Coll. - Variation of *Plasmodium falciparum* MSP-1 block 2 and MSP-2 allele prevalence and infection complexity in two neighbouring Senegalese villages with different transmission conditions. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1999; **93 Suppl. 1** : S1-21/28.
- 16 - ZWETYENGA J., ROGIER C., SPIEGEL A. et Coll. - A cohort study of *Plasmodium falciparum* diversity during a non transmission season in Ndiop, a Senegalese village with seasonal, mesoendemic malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1999; **93** : 375-380.
- 17 - PARTOVIAN C., JACQZ-AIGRAIN E., KEUNDJIAN A. et Coll. - Comparison of chloroguanide and mephenytoin for the *in vivo* assessment of genetically determined CYP2C19 activity in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; **58** : 257-263.
- 18 - TOUZE J.E., KEUNDJIAN A., FUSAÏ T., DOURY J.C. - Human pharmacokinetics of chloroquine and proguanil delivered in a single capsule for malaria chemoprophylaxis. *Trop. Med. Parasitol.* 1995; **46** : 158-160.
- 19 - BAUDON D., MARTET G., PASCAL B. et Coll. - Efficacy of daily antimalarial chemoprophylaxis in tropical Africa using either doxycycline or chloroquine-proguanil: a study conducted in 1996 in the French Army. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1999; **93** : 1-2.
- 20 - TOUZE J.E., BERNARD J., KEUNDJIAN A. et Coll. - Electrocardiographic changes and halofantrine plasma level during acute falciparum malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996; **54** : 225-228.
- 21 - TOUZE J.E., PERRET J.-L., NICOLAS X. et Coll. - Efficacy of low-dose halofantrine for second treatment of uncomplicated falciparum malaria. *Lancet* 1997; **349** : 255-256.
- 22 - MATIAS C., MAHAMOUD A., BARBE J. et Coll. - Synthesis and antimalarial activity of new 4,6-dialkoxy- and 4,6-bis(alkylthio) pyrido [3,2-g]quinoline derivatives. *Heterocycles* 1996; **43** : 1621-1632.

PyAG-1, codant un probable facteur d'ADP-ribosylation impliqué dans le transport vésiculaire entre l'appareil de Golgi et les rhoptries, a été cloné et exprimé (30). Il faut rappeler ici que dans leur cycle intra-érythrocytaire, les *Plasmodium* sont enfermés dans une vacuole parasitophore et que la cellule hôte subit une réorganisation du compartiment cytoplasmique et de la membrane plasmique avec adressage de protéines plasmodiales à la surface des hématies. Les problèmes de trafic cellulaire sont donc à la fois importants et peut-être originaux. Son homologue chez *Plasmodium falciparum* a été identifié et est en cours d'investigation.

L'adressage de protéines plasmodiales à la surface des hématies induit de profonds changements de la membrane érythrocytaire. Cette nouvelle membrane constitue une interface majeure entre *Plasmodium falciparum* et l'hôte. Certaines molécules adressées à la surface érythrocytaire sont une composante importante de sa virulence. En effet, elles lui confèrent l'aptitude à adhérer à l'endothélium des capillaires ou au syncytiotrophoblaste lors de son cycle érythrocytaire (31). Ce processus a été décrit sous le terme de « phénomène de séquestration ». Ce phénomène est l'un des éléments clef dans l'induction des conséquences physiopathologiques du paludisme grave tant du point de vue anatomo-pathologique que dans la réponse immunitaire de l'hôte. L'unité a participé à l'identification d'un couple ligand parasite-récepteur endothélial : il s'agit de la chondroïtine-4-sulfate (CSA), élément constitutionnel des protéoglycanes exprimés à la surface des endothéliums et du syncytiotrophoblaste (32). Plusieurs protéoglycanes à CSA ont été décrits, dont la thrombomoduline (TM). Le gène codant pour la région extracellulaire de la TM humaine a été cloné et exprimé. Une protéine recombinante, soluble et possédant sa chaîne de CSA, a été obtenue. Cette protéine permettra l'identification des différentes populations de *Plasmodium falciparum* adhérent au CSA, et l'étude du ligand parasite (33). Ce dernier est la protéine transmembranaire PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane 1), codée par les gènes *var* (pour variability), dont la partie extracellulaire est composée, entre autres, de plusieurs domaines DBL (duffy binding like). Le domaine DBL $\gamma$ 3 serait impliqué dans les interactions avec la CSA (34). La séquence codante de ce domaine d'une souche parasite a été clonée et exprimée dans des cellules d'insectes. Les caractéristiques biologique et biochimique de l'adhésion dépendante de la CSA ont été établies (35),

- 23 - THI THANH NGA T., MENAGE C., BEGUE J.P. et Coll. - Synthesis and antimalarial activities of fluoroalkyl derivatives of dihydroartemisin. *J. Med. Chem.* 1998; **41** : 4101-4108.
- 24 - ALIBERT-FRANCO S., SANTELLI-ROUVIER C., BARBE J. et Coll. - 9,10-(3',4'-pyrrolidino)-9,10-dihydroanthracene and structurally related compounds as synergic antimalarial drugs. *Heterocyclic Communications* 1999; **5** : 235-240.
- 25 - PRADINES B., RAMIANDRASOA F., BASCO L.K. et Coll. - *In vitro* activities of novel catecholamide siderophores against *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; **40** : 2094-2098.
- 26 - DOERIG C., PARZY D., LANGSLEY G. et Coll. - A MAP kinase homologue from the human malaria parasite, *Plasmodium falciparum*. *Gene* 1996; **177** : 1-6.
- 27 - DOERIG C., BOCCACCIO I., PARZY D. - Regulation of differentiation in *Plasmodium falciparum* : a role for cyclin-dependent and mitogen-activated protein kinases ? *South Afr. J. Sci.* 1998; **94** : 289-291.
- 28 - DORIN D., ALANO P., BOCCACCIO I. et Coll. - An atypical mitogen-activated protein kinase (MAPK) homologue expressed in gametocytes of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *J. Biol. Chem.* 1999; **274** : 29912-29920.
- 29 - HIENNE R., RICARD G., FUSAI T. et Coll. - *Plasmodium yoelii* : Identification of rhoptry proteins using monoclonal antibodies. *Exp. Parasitol.* 1998; **90** : 230-235.
- 30 - HIENNE R., RICO A., PARZY D., DOURY J.C. - *Plasmodium yoelii* : identification of a gene encoding a putative ADP-ribosylation factor-1 GTPase-activating protein, PyAG1. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2000; **95** : 345-352.
- 31 - SARTELET H., GARRAUD O., LORENZATO M. et Coll. - Quantitative computer image analysis of chondroitin sulfate A expression in placentas infected with *Plasmodium falciparum*. *J. Histochemistry Cytochemistry* 1999; **47** : 751-756.
- 32 - POUVELLE B., FUSAÏ T., GYSIN J. - *Plasmodium falciparum* et chondroïtine-4-sulfate : le nouveau couple clef de la séquestration. *Med. Trop.* 1998; **58** : 187-198.
- 33 - PARZY D., FUSAÏ T., POUVELLE B. et Coll. - Recombinant human thrombomodulin<sup>CSA+</sup> : a tool for analysing *Plasmodium falciparum* adhesion to chondroitin-4-sulfate. *Microb. Infect.* 2000; **2** : 779-788.
- 34 - BUFFET P.A., GAMAIN B., SCHEIDIG C. et Coll. - *Plasmodium falciparum* domain mediating adhesion to chondroitin sulfate A : a receptor for human placental infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; **92** : 12743-12748.
- 35 - FUSAÏ T., PARZY D., SPILLMANN D. et Coll. - Characterisation of chondroitin sulphate of Saimiri brain microvascular endothelial cells involved in *Plasmodium falciparum* cytoadhesion. *Mol. Biochem. Parasitol.* 2000; **108** : 25-37.
- 36 - POUVELLE B., FUSAÏ T., LEPOCARD C., GYSIN J. - Biological and biochemical characteristics of cytoadhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to chondroitin-4-sulfate *Infect Immun* 1998; **66** : 4950-4956.
- 37 - DIAGNE N., ROGIER C., SOKHNA C.S. et Coll. - Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period. *N. Engl. J. Med.* 2000; **343** : 598-603.

36). Toutes ces études visent à développer soit une thérapeutique, soit un vaccin visant à empêcher la cytoadhérence des hématies parasitées et ainsi l'incidence des formes graves de paludisme (33).

Une étude épidémiologique a montré que le placenta ne jouerait pas un rôle majeur dans la sélection de populations de *Plasmodium falciparum* adhérent à la CSA, contrairement à ce que certains auteurs auraient mis en évidence (37).

## Conclusion

L'unité de parasitologie est un des maillons de la lutte contre le paludisme mis en place par le Service de Santé des Armées, en étroite partenariat avec les structures hospitalières et le service de médecine des collectivités. Elle

préside au maintien de la capacité opérationnelle des forces. La spécificité de cette unité tient au fait qu'elle représente la seule structure militaire traitant de parasitologie en Europe. Son originalité réside dans la présence de trois techniques complémentaires d'étude de la chimiorésistance (tests *in vitro*, techniques de biologie moléculaire, dosages HPLC) en une même unité de lieu.

Les recherches amont menées sont la garantie d'une expertise de haut niveau et du maintien de la capacité de réactivité et d'anticipation du personnel du Service de santé des armées. En raison de la forte dualité de ce domaine d'action, l'unité de parasitologie, à travers ses différentes collaborations scientifiques, en particulier avec le Centre national de référence pour la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum*, contribue aussi à l'effort national de recherche sur le paludisme ■