

NOTES PRÉLIMINAIRES

ACTION DE LA CHLOROQUINE SUR LE MÉTABOLISME DU GLUTATHION CHEZ L'HÉMATIE PARASITÉE PAR *PLASMODIUM BERGHEI*

A. BHATIA et P. CHARET*

Collaboration technique : A. MASSET

Action of chloroquine on glutathione metabolism of *Plasmodium berghei* parasitized red blood cells.

SUMMARY. Chloroquine acts on erythrocytes parasitized by a *P. berghei* sensitive strain, inducing a dramatic decrease of the intra erythrocytic reduced glutathione. This reduction follows a decrease of the glutathione reductase activity.

Contrarily when erythrocytes are parasitized by a *P. berghei* resistant strain neither the intra erythrocytic reduced glutathione nor the glutathione reductase activity are modified by the action of chloroquine.

Glutathione metabolism could be the main target of action of chloroquine in malaria infection.

Le glutathion réduit (GSH) joue un rôle très important dans le maintien de l'intégrité cellulaire du globule rouge (Meister, 1981) en protégeant l'hémoglobine et la membrane érythrocytaire contre les effets oxydants. Le taux de GSH intraérythrocytaire est maintenu en partie grâce à un système enzymatique faisant intervenir la glutathion réductase (GR) et la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Ce travail a été réalisé avec l'appui financier du programme spécial /PNUD/ Banque Mondiale /OMS/ de Recherche et de formation concernant les maladies tropicales.

A. BHATIA est boursière du gouvernement français.

* *INSERM U. 42, 369, rue Jules Guesde, F 59650 Villeneuve d'Ascq.*

Accepté le 27 mars 1984.

Ektin et Eaton (1975) ont montré que la présence de *Plasmodium* dans l'hématie entraîne un choc oxydatif qui est compensé par une augmentation de l'activité glutathion réductase et du taux de glutathion réduit (Eckman et Eaton, 1979).

Enfin, comme la chloroquine provoque chez les porteurs d'une déficience héréditaire en G6PD des accès hémolytiques, et que cette déficience s'accompagne d'un déficit en GSH, nous avons entrepris d'étudier *in vivo* l'action de la chloroquine sur ce système, chez des souris parasitées par *P. berghei*.

Des souris Swiss parasitées à plus de 50 % par *P. berghei* reçoivent une injection intra-péritonéale de 5 mg/kg de chloroquine. Trente minutes après, le sang est prélevé par saignées rétro-orbitales et les dosages de GSH et de GR sont effectués suivant les techniques préconisées par Beutler (1971). Des souris témoins saines sont traitées selon le même protocole.

Nous avons choisi d'effectuer les déterminations 30 mn après l'injection de chloroquine car Warhust et Coll. (1974) ont montré en suivant la coalescence du pigment que l'action de ce médicament commençait très vite.

Les résultats obtenus sont sans ambiguïté (tableau I), d'une part ils confirment l'augmentation du taux de GSH et de l'activité GR sur les souris parasitées par *P. berghei* et d'autre part, ils indiquent que la chloroquine induit chez l'hématie parasitée une chute significative de l'activité GR qui s'accompagne d'une réduction considérable du taux de glutathion réduit pouvant expliquer une lyse prématurée du globule rouge. Cette lyse est confirmée par la chute de 25 % de l'hématocrite chez des souris parasitées, durant les 90 mn suivant l'injection de chloroquine (fig. 1).

TABLEAU I. — Taux de GSH et activité GR des hématies de souris saines et parasitées par *P. berghei* (parasitémie 50 %) et *P. berghei* R.C. (parasitémie 40 %) avant et après injection de chloroquine (5 mg/kg).

	GSH mg/100 ml hématies	G.R. UI/ml hématies
Hématies saines	56,5 ± 2,29* n = 28	4,46 ± 0,26* n = 16
Hématies saines + chloroquine	58,19 ± 2,3 n = 22	—
<i>P. berghei</i>	77,31 ± 5,12* n = 31	8,27 ± 1,58* n = 7
<i>P. berghei</i> + chloroquine	39,58 ± 4,8 n = 10	2,41 ± 0,35* n = 10
<i>P. berghei</i> R.C.	110,31 ± 8,89* n = 17	5,6 ± 1,04 n = 9
<i>P. berghei</i> R.C. + chloroquine	153,8 ± 12,8* n = 9	4,33 ± 0,26 n = 9

* Différence significative par test de t ($p < 0,01$). n = nombre d'animaux.

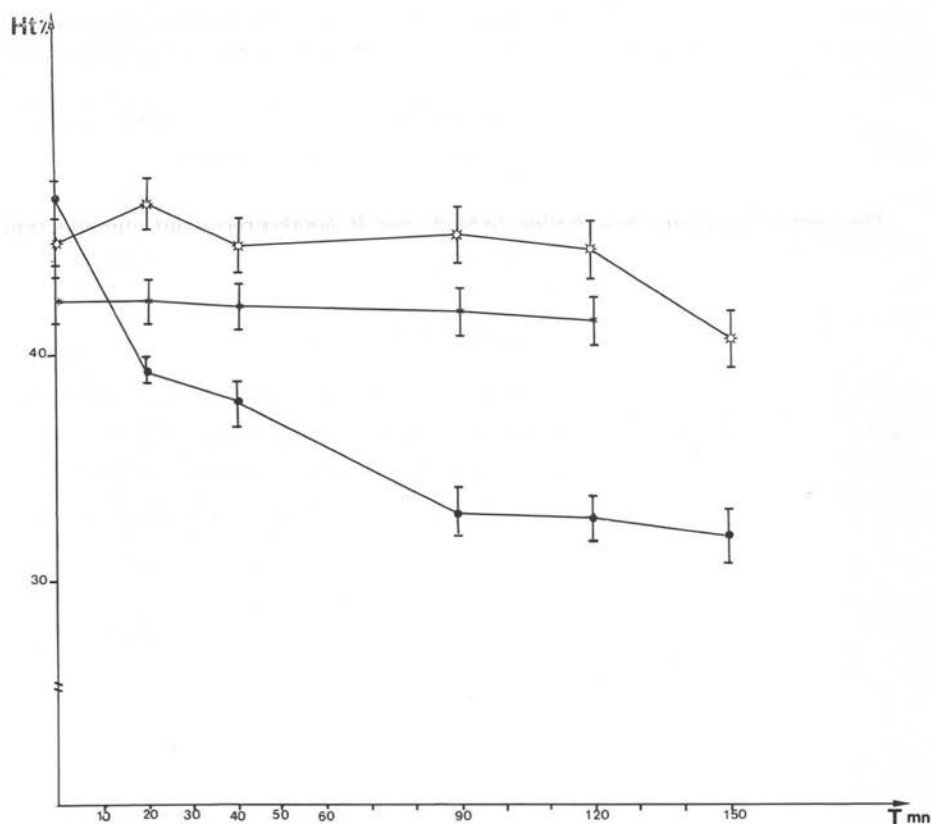


FIG. 1. — Variations de l'hématocrite de 5 souris (moyenne de 5 animaux \pm D.S.).

(□—□) souris saines + chloroquine (5 mg/kg)

(○—○) souris parasitées par *P. berghei*

(△—△) souris parasitées par *P. berghei* + chloroquine (5 mg/kg).

Nous avons également pu montrer que la chloroquine n'a pas d'action inhibitrice directe sur la glutathion réductase. La diminution d'activité observée après l'injection de chloroquine doit s'expliquer par une modification du système complexe de régulation de cette enzyme. Ce point nécessite des investigations plus détaillées.

Nos résultats indiquent que la chloroquine agit *in vivo* de façon très rapide sur le métabolisme du GSH de la cellule parasitée entraînant des modifications importantes de la concentration de ce métabolite.

L'importance du glutathion réduit dans le mode d'action de la chloroquine est confirmé par le fait que les hématies de souris parasitées par la souche *P. berghei* R.C. résistante à la chloroquine présente un taux de GSH beaucoup plus important

(*tableau I*) et que contrairement à ce qui se passe avec la souche normalement sensible l'injection de chloroquine n'entraîne pas un effondrement du taux de ce métabolite, bien au contraire.

En conclusion, il nous paraît donc possible d'affirmer que le métabolisme du GSH doit être une cible privilégiée dans l'action de la chloroquine.

Nous remercions vivement le Pr. Peters (Londres) qui nous a fourni les souches de *P. berghei* et *P. berghei* R.C.

BIBLIOGRAPHIE

- BEUTLER E. Red Cell Metabolism : A manual of biochemical methods 2nd edn, 69 (Grune and Stratton, New York, 1975).
- ECKMAN J. R., EATON J. W. : Dependence of plasmodial glutathione metabolism on the host cell. *Nature*, 1979, 278, 754-756.
- EKTIN N. L., EATON J. W. : Malaria induced erythrocytic oxidant sensitivity. In Erythrocytes structure and function (Brewer G. J., ed.), *Liss*, New York, 1975, 219-232.
- MEISTER A. : Metabolism and functions of glutathione. *Trends Biochem. Sci.*, 1981, 6, 231-234.
-