

Nouvelle stratégie de modulation par les stérols de la résistance aux antihelminthiques médiée par les P-glycoprotéines chez *Haemonchus contortus*

Mickael Riou, Fabrice Guégnard, Yves Le Vern, Christine Koch, Dominique
Kerbœuf

► To cite this version:

Mickael Riou, Fabrice Guégnard, Yves Le Vern, Christine Koch, Dominique Kerbœuf. Nouvelle stratégie de modulation par les stérols de la résistance aux antihelminthiques médiée par les P-glycoprotéines chez *Haemonchus contortus*. 10. Journées du Consortium anti-Parasitaire et -Fongique (CaPF), Consortium anti-Parasitaire et -Fongique (CaPF), Mar 2020, Montpellier, France. hal-03154515

HAL Id: hal-03154515

<https://hal.inrae.fr/hal-03154515>

Submitted on 1 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Nouvelle stratégie de modulation par les stérols de la résistance aux anthelminthiques médiée par les P-glycoprotéines chez *Haemonchus contortus*.

Mickaël Riou^{1,2}, Fabrice Guégnard², Yves Le Vern^{2,#}, Christine Koch², Dominique Kerboeuf².

1 INRAE, UE-1277 Plateforme d'Infectiologie expérimentale (PFIE), Centre Val de Loire, 37380 Nouzilly, France

2 INRAE, Université de Tours, UMR-1282 Infectiologie et Santé Publique (ISP), Centre Val de Loire, 37380 Nouzilly, France

INRAE, Equipe IMI, Laboratoire de Cytométrie en Flux, Centre Val de Loire, 37380 Nouzilly, France

* Corresponding author: Mickaël Riou : mickael.riou@inra.fr, mickael.riou@inrae.fr

La composition lipidique des membranes cellulaires influence la solubilisation des antiparasitaires. Ces derniers diffusent fortement à travers ces membranes. Les interactions entre les différentes classes de lipides induisent des mouvements membranaires [1]. L'ensemble de ces mouvements membranaires sont contrôlés par une classe particulière de lipides, les stérols. Des résultats récents obtenus avec des modèles cellulaires de vertébrés ont démontré que des traitements membranaires utilisant la méthyl- β -cyclodextrine (M β CD) modulent directement la nature et la concentration des stérols dans les membranes [2]. Ces modifications membranaires impactent directement la fluidité membranaire et le fonctionnement des protéines membranaires telles que les P-glycoprotéines (P-gp) [3]. Quatre isolats nématode parasite des petits ruminants d'*H. contortus*, de différents niveaux de résistance aux anthelminthiques, ont été testés dans cette étude. Nous avons donc induit des changements dans l'environnement lipidique de la «coque» des œufs d'*H. contortus*, par un double traitement : déplétion/réplétion. La déplétion avec la M β CD a consisté à extraire le cholestérol naturel présent dans la coque des œufs et la réplétion à réintroduire du cholestérol ou un autre stérol chimique (4-cholestène-3-one, ergostérol et stigmastérol) préalablement complexé à la M β CD [4]. Les effets de ces traitements ont été analysés à l'aide de quatre paramètres : (i) la teneur en cholestérol total des œufs, (ii) la fluidité de la coque, (iii) l'activité de pompes d'efflux de type P-gp et (iv) la résistance des isolats au thiabendazole (TBZ). La déplétion seule et la déplétion suivie de la réplétion en cholestérol ont été validées biochimiquement. La réplétion en cholestérol après déplétion par M β CD a permis de restaurer les quatre paramètres biologiques analysés, mais différemment selon la nature de l'isolat parasitaire. Les hypothèses sont que le cholestérol semble s'être incorporé directement dans la coque de l'œuf, restaurant la fluidité membranaire et l'activité des P-gp permettant ainsi le maintien du niveau de la résistance au TBZ. Pour le 4-cholestène-3-one, l'ergostérol et le stigmastérol, ces hypothèses varient selon la nature de l'isolat parasitaire. En conclusion, ces premiers résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour la modulation de la résistance aux anthelminthiques par les stérols membranaires. Aujourd'hui, de nouvelles cibles thérapeutiques du métabolisme des stérols apparaissent, ainsi que de nouvelles stratégies pour l'amélioration des thérapeutiques vétérinaires existantes.

Mots clés : Nématode, œuf, M β CD, stérols, P-glycoprotéines, résistance aux anthelminthiques.

[1] Shechter E, Rossignol B. Biochimie et biophysique des membranes. Aspects structuraux et fonctionnels. 1997. 2nd ed., Paris (France): Dunod. 459 pp.

[2] Mora MP, Tourne-Peteilh C, Charveron M, Fabre B, Milon A, Muller I. 1999. Optimisation of plant sterols incorporation in human keratinocyte plasma membrane and modulation of membrane fluidity. *Chemistry Physics Lipids*, 101(2), 255-65.

[3] Riou M, Guégnard F., Le Vern Y., Grasseau I, Koch C, Blesbois E, Kerboeuf D. 2019. Effects of cholesterol content on activity of P-glycoproteins and membrane physical state; consequences for anthelmintic resistance in the nematode *Haemonchus contortus*. *Parasite*, in revision.

[4] Gimpl G, Burger K, Fahrenholz F. 1997. Cholesterol as modulator of receptor function. *Biochemistry*, 36(36), 10959-74.