

Synthèse et étude d'arylaminoalcools énantiopurs à visée antipaludique

Alexandra DASSONVILLE-KLIMPT,

Alexia JONET, Jérémy SCHNEIDER, Catherine DEMAILLY-MULLIE, Patrice AGNAMEY, Pascal SONNET

AGIR (Agents Infectieux, Résistance et chimiothérapie) - EA 4294, UFR de pharmacie, UPJV
1 rue des Louvels 80037 Amiens cedex 1, France
alexandra.dassonville@u-picardie.fr

Avec plus de 219 millions de cas estimés et 435 000 décès en 2017 (dont 61% chez les enfants), le paludisme reste une des maladies les plus préoccupantes au monde.^[1] Depuis 2014, aucune diminution significative du nombre cas n'a été enregistrée et ce malgré une augmentation importante des investissements contre la maladie (de 2,5 milliards de dollars en 2014 à 3,1 milliards en 2017).^[1] L'un des problèmes majeurs dans la lutte contre le paludisme est l'apparition de résistances aux traitements. D'une part, les moustiques Anopheles, vecteurs du paludisme, résistent de mieux en mieux aux insecticides. D'autre part, les parasites du genre Plasmodium responsables de la maladie, et particulièrement le plus virulent *P. falciparum*, montrent un fort potentiel d'adaptation vis-à-vis des traitements. C'est d'ailleurs pour limiter l'apparition de telles résistances que depuis 2006, l'OMS recommande la combinaison thérapeutique de dérivés de l'artémisinine avec notamment des médicaments de type arylaminoalcools tels que la méfloquine (MQ) ou la luméfántrine (LM).^[2] Malheureusement, l'efficacité de ces traitements est compromise dû à l'émergence de souches résistantes à l'artémisinine et aux médicaments partenaires.^[3] Il y a donc un besoin urgent de nouveaux médicaments pour lutter efficacement contre *P. falciparum*.

Les arylaminoalcools tels que la LM ou la MQ sont particulièrement intéressants dans les combinaisons thérapeutiques car leur faible clairance compense la courte demi-vie de l'artémisinine. Néanmoins, leur utilisation historique sous forme de racémate interpelle aujourd'hui de plus en plus. La MQ, notamment, est connue pour avoir d'importants effets secondaires neurotoxiques et il a été montré qu'un de ses deux énantiomères était moins actif contre le parasite, mais surtout qu'il passait beaucoup plus facilement la barrière hémato-encéphalique.^[4]

Dans ce contexte, notre équipe travaille depuis plusieurs années sur le développement d'arylaminoalcools énantiopurs et l'évaluation de leur potentiel antipaludique et/ou antibactérien.^[5-8] Plusieurs dérivés ont démontré de très bonnes activités antipaludiques in vitro de l'ordre du nanomolaire avec un bon index thérapeutique. Trois composés « hits » ont été identifiés et ont fait l'objet d'une étude plus approfondie.

Références:

- [1] World Malaria Report 2018 : WHO, **2018**.
- [2] Guidelines for the treatment of malaria, 3RD edition, WHO, **2015**.
- [3] Status report on artemisinin and ACT resistance, WHO, **2015**.
- [4] Baudry S *et al.* *J. Pharm. Pharmacol.* **1997**, *49*, 1086-1090.
- [5] Jonet A *et al.* *Tetrahedron:Asymmetry* **2011** *28*, 138-148.
- [6] Jonet A *et al.* European patent, EP 11154229, **2011**.
- [7] Mullié C *et al.* *Malaria J.* **2012**, *11*:65.
- [8] Mullié C *et al.* *Malaria J.* **2014**, *13*:407.