CultureSciences-Chimie | Article

Le fer de l'hème : cible pour la chimiothérapie du paludisme

Publié le 04.04.16 | Par Anne Robert

Plusieurs métaux de transition jouent un rôle décisif en chimie biologique et en santé humaine. Nous nous intéressons ici au rôle joué par le fer dans le paludisme, ainsi qu'à la façon dont cette réactivité peut être utilisée pour mettre au point de nouveaux médicaments.

1. Le paludisme

Le corps humain contient 4 à 5 grammes de fer (pour un adulte de 70 kg environ) ; 70 % de ce fer est contenu dans l'hémoglobine, protéine constituée de 4 chaînes protéiques, chacune étant accrochée à un hème (en rouge sur la **Figure 1**) centré sur un atome de fer (schématisé **Figure 1**).

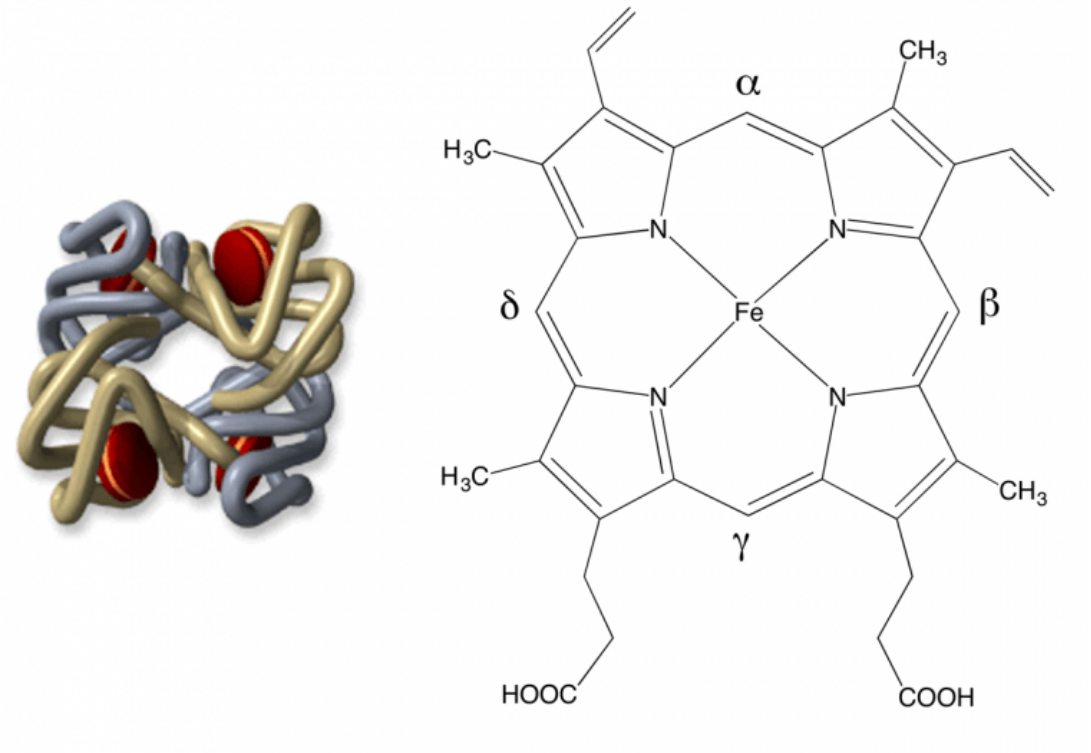


Figure 1 - (*à gauche*) l'hémoglobine (*à droite*) schéma d'un des quatre hèmes de l'hémoglobine

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

C'est la coordination du dioxygène sur le fer qui permet son transport et sa distribution dans l'organisme. Il s'agit donc d'un rôle vital. D'où l'idée, somme toute simple, de s'intéresser au rôle du fer lorsque des évènements pathologiques se produisent dans le sang.

Le paludisme (en anglais malaria) est une maladie parasitaire du sang. Cette maladie constitue un problème majeur de santé publique : 50 % de la population mondiale est exposée au risque de paludisme, dans près de 100 pays. Toute la zone tropicale est touchée. Actuellement, il provoque environ 500 000 morts par an d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), mais ce chiffre est controversé, peut-être très sous-évalué. Il y a eu un pic de mortalité entre 1980 et 2010, dû en grande partie au développement de la résistance du parasite à la chloroquine qui était le médicament de choix.[1]



Figure 2 - Moustique *Anophète*

Auteur(s)/Autrice(s) : Institut Pasteur

Le parasite responsable du paludisme est un *Plasmodium* transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique *Anophèle* (**Figure 2**).

Après quelques détours, le parasite s'installe dans les globules rouges et il accomplit le cycle parasitaire responsable des symptômes du paludisme (accès fébriles intenses et rythmés). Il prolifère dans l'ensemble du système vasculaire, crée des micro-thromboses dans les capillaires de tous les organes. Dans le cerveau, ces thromboses[2] peuvent se traduire par une encéphalite[3] qui, dans une proportion importante de cas, conduit au coma et à la mort du patient. C'est le neuropaludisme.

Si l'on veut attaquer le parasite avec quelque chance de réussite, il faut évidemment se demander dans quel environnement il se trouve, et à quoi il passe son temps. Le globule rouge est un concentré d'hémoglobine (la concentration en hémoglobine y est de l'ordre de 2 mmol.L^{-1} donc celle du fer est comprise entre 8 et 10 mmol.L^{-1}). *Plasmodium* a toute la machinerie enzymatique nécessaire pour découper l'hémoglobine de son hôte en acides aminés avec lesquels il construit ses propres protéines (**Figure 3** à gauche). C'est un véritable parasite : il vit aux dépends de son hôte...

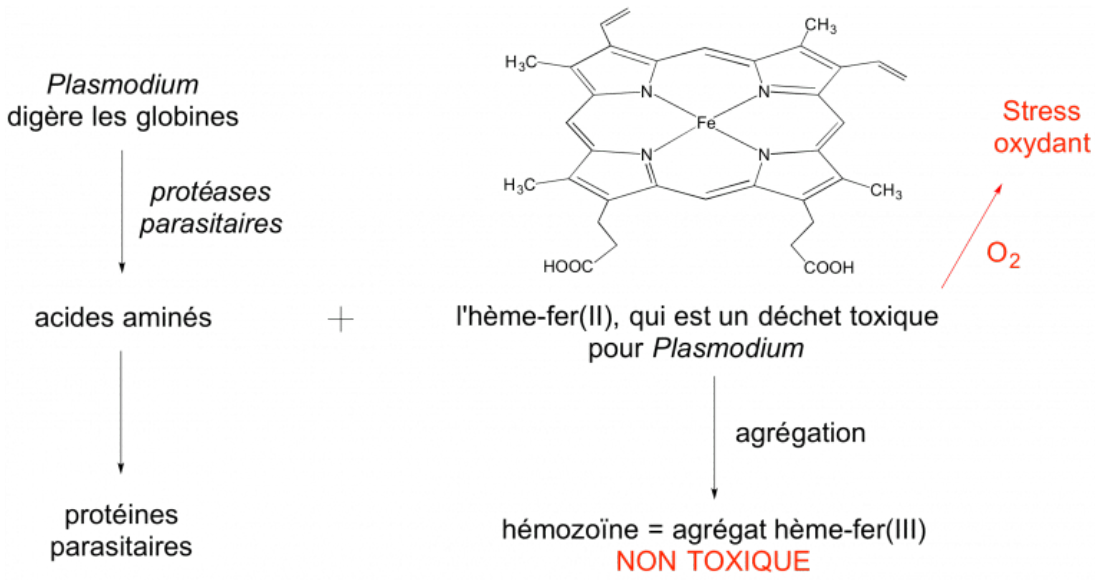


Figure 3 - Digestion des globines et détoxification de l'hème par *Plasmodium*

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

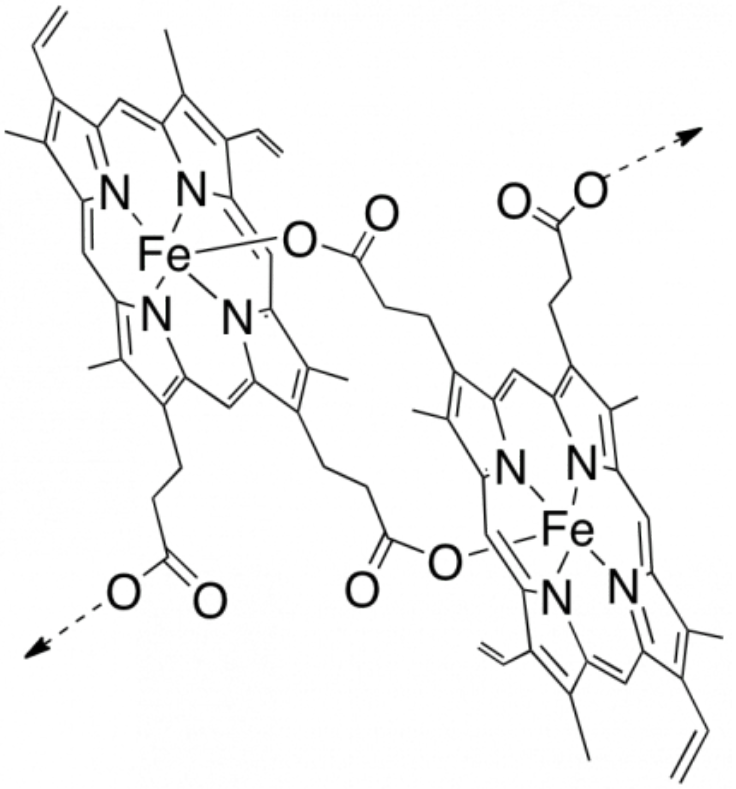


Figure 4 - Hémozoïne (dimère d'hème)

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

Au cours de ce processus métabolique, il libère de l'hème. Cet hème –avec son fer– était au cœur de l'hémoglobine pour transporter l'oxygène, pas pour le transformer ! Une fois sorti de la protéine, l'hème est dévoyé : son fer *réagit*, il réduit le dioxygène en un processus toxique pour toute cellule vivante que l'on nomme stress oxydant. Le *Plasmodium* doit alors échapper à la toxicité d'un déchet qu'il a lui-même généré (**Figure 3** à droite). Pour cela, il polymérise l'hème-fer(II) en un pigment noir, insoluble, qui n'est plus capable de réduire l'oxygène, et n'est donc plus toxique : c'est l'hémozoïne (**Figure 4**).

L'hème libre –hors de la protéine–, ainsi que sa polymérisation, sont tout-à-fait spécifiques du parasite, c'est-à-dire qu'ils n'existent pas dans le globule rouge sain. L'hème et son agrégation sont donc des cibles potentielles de thérapie.

2. Les médicaments antipaludiques

2.1. Les dérivés synthétiques de la quinine

Les anciens médicaments antipaludiques, en particulier la chloroquine et la méfloquine (**Figure 5**), sont inspirés de la quinine, elle-même extraite de l'écorce de quinquina en 1820 par deux pharmaciens français, Joseph PELLETIER et Jospeh CAVENTOU. Ces composés contiennent un noyau quinoléine, plan, qui, en s'empilant avec l'hème-fer(II), empêche sa polymérisation en hémozoïne. On inhibe ainsi le système de détoxification du parasite.

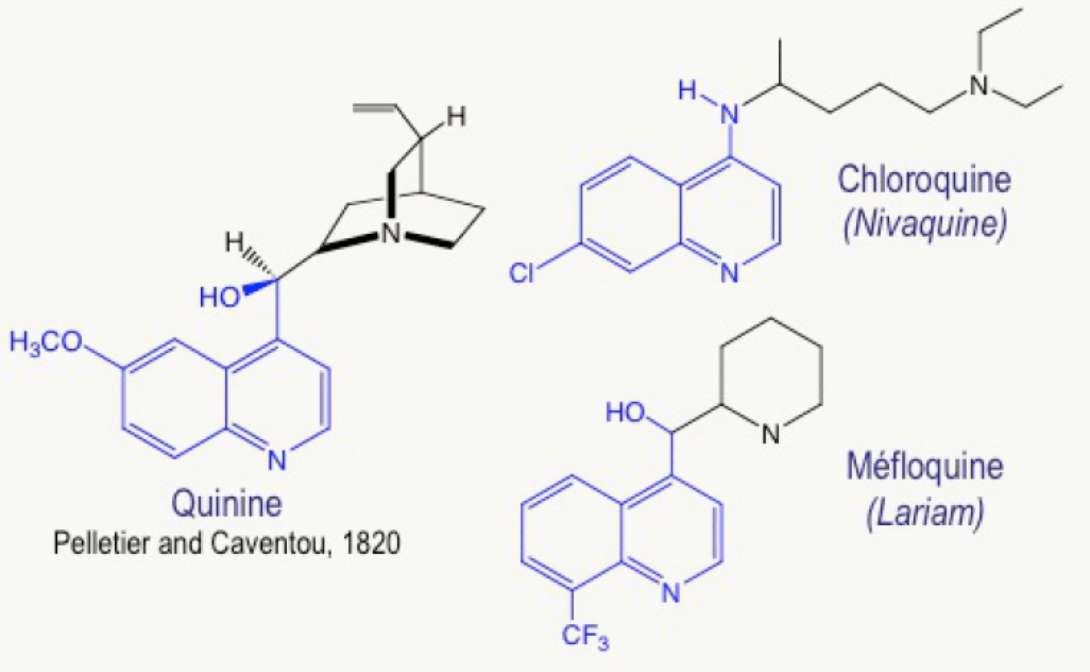


Figure 5 - Quinines et ses dérivés comme premiers médicaments antipaludiques

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

Malheureusement, les résistances à la chloroquine, et également à la méfloquine, se sont généralisées, de telle sorte que ces produits conduisent à un taux inacceptable d'échecs thérapeutiques.

2.2. L'artémisinine et son mécanisme d'action

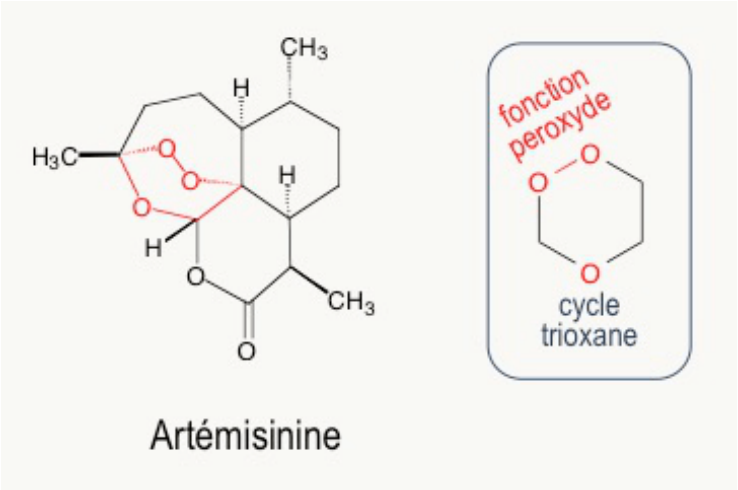


Figure 6 - (à gauche) l'artémisinine (à droite) un cycle trioxane

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

Au début des années 1970, l'artémisinine (**Figure 7**) est extraite des feuilles d'une armoise commune, plante utilisée depuis des siècles dans la médecine traditionnelle chinoise pour lutter contre la fièvre et, en particulier, contre le paludisme. Ces travaux ont été récompensés par le prix Nobel de médecine, en octobre 2015. L'artémisinine a une structure très différente des quinoléines. L'activité biologique est due à la fonction peroxyde d'un cycle 1,2,4-trioxane (en rouge **Figure 7**).[4]

Dans les grandes lignes, quel est le mode d'action de l'artémisinine ?

2.2.1. Réaction de l'artémisinine avec l'hème-fer(II)

Dans un milieu cellulaire réducteur, ce qui est le cas des globules rouges, on peut facilement envisager une réduction monoélectronique du peroxyde de l'artémisinine par l'hème-fer(II). Cette réaction (**Figure 7**) conduit à une homolyse du peroxyde, suivie d'une isomérisation rapide du radical alkoxy O• en radical alkyl C•. Ce dernier est un alkylant puissant qui ne va pas voyager très loin… il préfère donc, par une réaction intramoléculaire, l'hème qui lui a donné naissance.

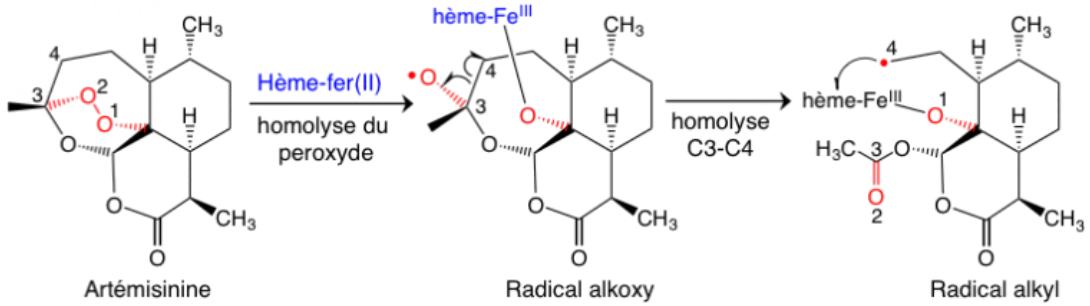


Figure 7 - Mécanisme d'action de l'artémisinine

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

Le résultat de cette réaction très efficace est la formation de produits de couplage covalent entre l'hème et le radical alkyle issu de l'artémisinine (adduits **Figure 8**) [1].[5]

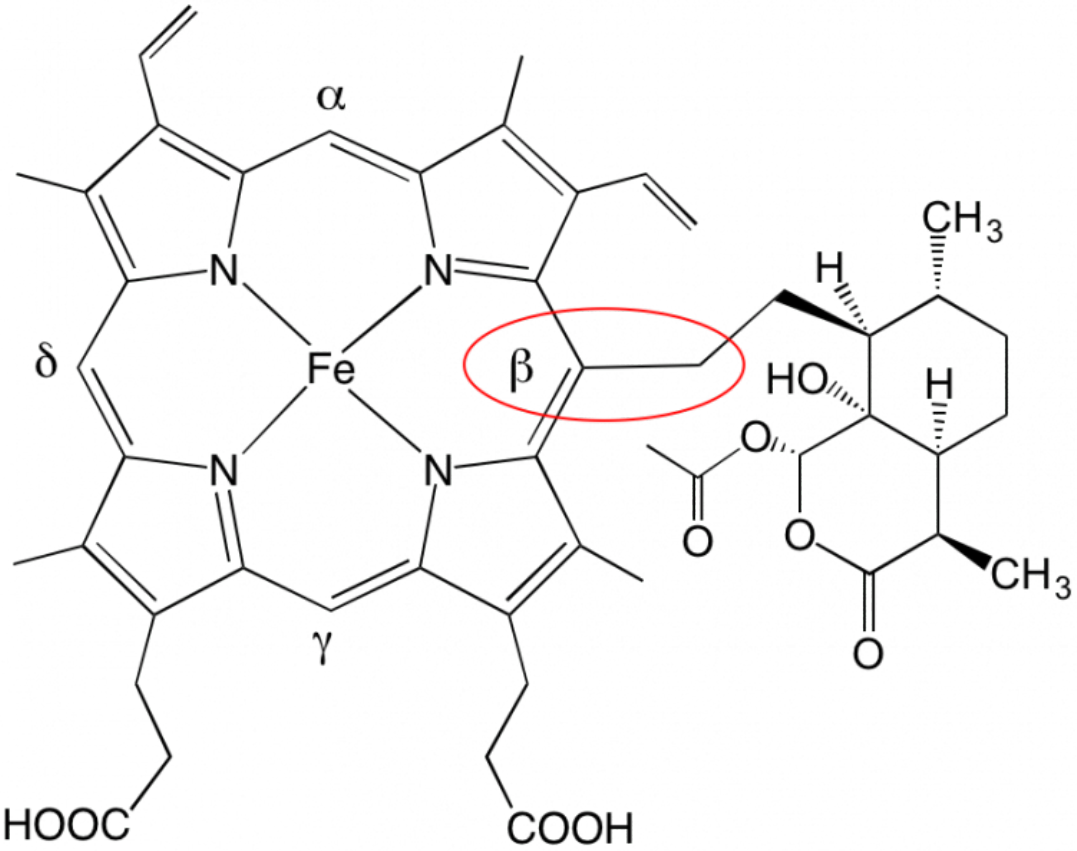


Figure 8 - Couplage covalent hème-antémisinine

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

Cela se produit non seulement sur la paillasse du chimiste, mais aussi chez les souris impaludées, suggérant qu'*in vivo* l'hème est à la fois l'activateur et la cible du médicament [2].[6] Il est important de noter que ces produits de couplage hème-médicament sont absents chez les souris saines que l'on traite dans les mêmes conditions. Cela signifie que leur présence est due à la fois au parasite et au traitement ; donc, très probablement, au mode d'action du médicament.

2.2.2. Comment ces adduits tuent-ils le parasite ?

Au laboratoire, nous avons vérifié que :

- ces adduits sont incapables de polymériser comme l'hème-fer(II) polymérise *in vitro* en b-hématine, qui est un analogue synthétique de l'hémozoïne ;
- une petite quantité de ces adduits inhibe la polymérisation de l'hème lui-même [3]. La raison en est simplement que le fragment artémisinine est volumineux et globulaire ; il constitue donc une gêne stérique (**Figure 9**) à l'empilement des cycles porphyriniques qui est nécessaire à la polymérisation.

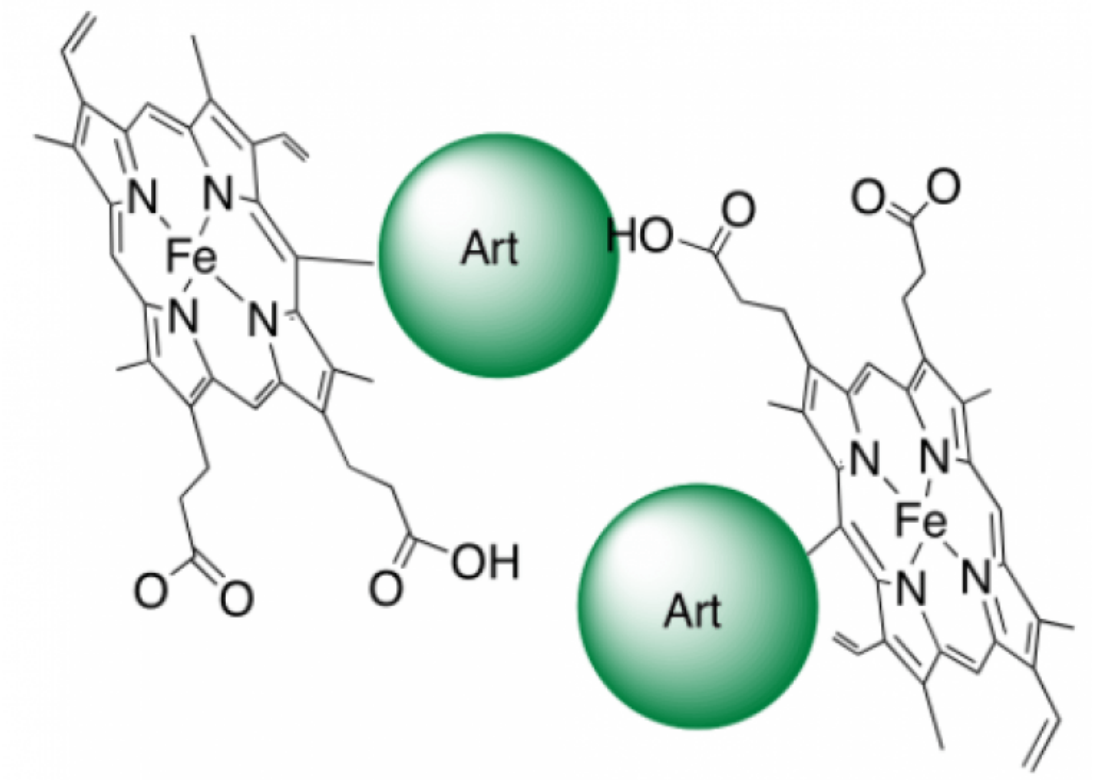


Figure 9 - Gêne stérique entre les adduits hème-artémisinine

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

La conséquence est la suivante : dans le parasite, lorsque l'artémisinine a rencontré l'hème, il reste soit de l'hème, soit un hème modifié, tous deux solubles, non polymérisables, et dans tous les cas avec leur fer doué d'activité rédox (**Figure 10**). Ils réduisent l'oxygène moléculaire en superoxyde, radical anion $O_2^{-\bullet}$ qui constitue la première étape d'un stress oxydant fatal au parasite. [7]

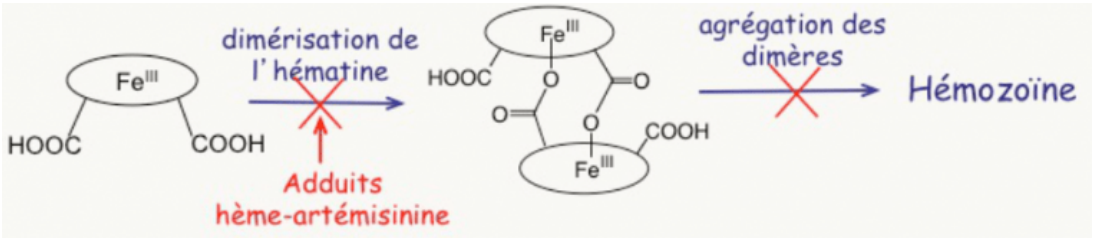


Figure 10 - L'artémisinine inhibe le mécanisme de formation d'hémozoïne du parasite

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

L'artémisinine est très efficace, y compris sur les parasites résistants à la chloroquine ou à la méfloquine. Elle est utilisée en association avec un autre antipaludique, et a sauvé des millions de vies. Malheureusement, depuis 2007-2008, des parasites répondant mal à l'artémisinine sont apparus en divers lieux de l'Asie du Sud-Est… La lutte anti-infectieuse demande des adaptations et des inventions constantes. De plus, l'armoise ne produit de bons rendements en artémisinine que lorsqu'elle pousse sur les hauts-plateaux de la Chine et du Vietnam… Problème géopolitique.

Comment imaginer de nouvelles molécules synthétiques actives, afin de s'affranchir des difficultés d'approvisionnement, en se basant sur le mécanisme d'action de l'artémisinine ?

3. Élaboration de molécules hybrides contenant deux pharmacophores

3.1. Nécessité d'une poly-chimiothérapie et conception des trioxaquines

Pour toutes les grandes endémies infectieuses, une poly-chimiothérapie (au moins une bithérapie) est préconisée, non seulement pour obtenir une guérison rapide et complète, mais aussi pour éviter ou retarder l'émergence de souches pathogènes résistantes aux médicaments utilisés.[8]

De plus, l'administration conjointe de deux médicaments peut être à l'origine de difficultés que nous ne détaillerons pas (pharmacocinétique, métabolisme...).

Nous avons donc imaginé et synthétisé des molécules contenant deux pharmacophores –c'est-à-dire deux entités ayant chacune leur activité antipaludique propre. C'est, en quelque sorte, une bithérapie dans une molécule unique, une sorte de « fusil à deux coups » [4].

L'un des pharmacophores est, bien sûr, le cycle trioxane de l'artémisinine, pour sa réactivité vis-à-vis du fer de l'hème, et ses propriétés alkylantes ; le second est une quinoléine, puisque nous avons vu que c'est le motif des antipaludiques copiés sur la quinine. Ces motifs ont tous les deux l'hème-fer(II) pour cible, ce qui justifie le bras de jonction covalent (**Figure 11**), par des mécanismes différents (empilement pour les quinoléines, alkylation pour le trioxane), ce qui doit minimiser l'émergence de résistance.

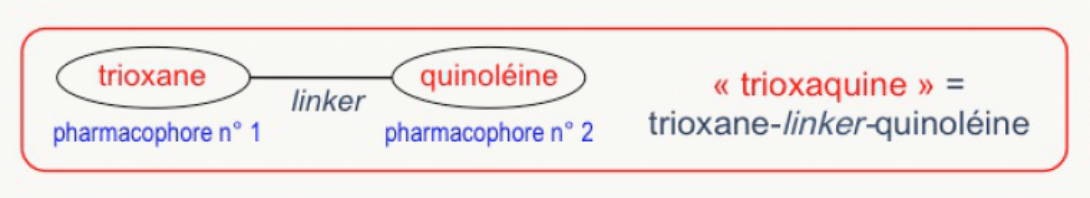


Figure 11 - Schéma générale d'une trioxaquine

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

Les trioxaquines sont obtenues par une synthèse convergente simple (**Figure 12**), ce qui permet de multiples variations de structure. Par substitution nucléophile d'un diaminoalcane sur la 4,7-dichloroquinoléine, on obtient une 4-aminoquinoléine substituée par un bras portant une amine primaire (composé **1** de la **Figure 12**). Le trioxane fonctionnalisé par une cétone (composé **2**) est obtenu par condensation d'un 1,4-endoperoxyde et de la cyclohexane-1,4-dione. L'amination réductrice du trioxane-cétone **2** par l'amine primaire de l'aminoquinoléine **1** conduit à la trioxaquine avec un bon rendement. Divers sels peuvent être préparés [5a-c]. (Le mécanisme de formation du trioxane est détaillé en annexe).

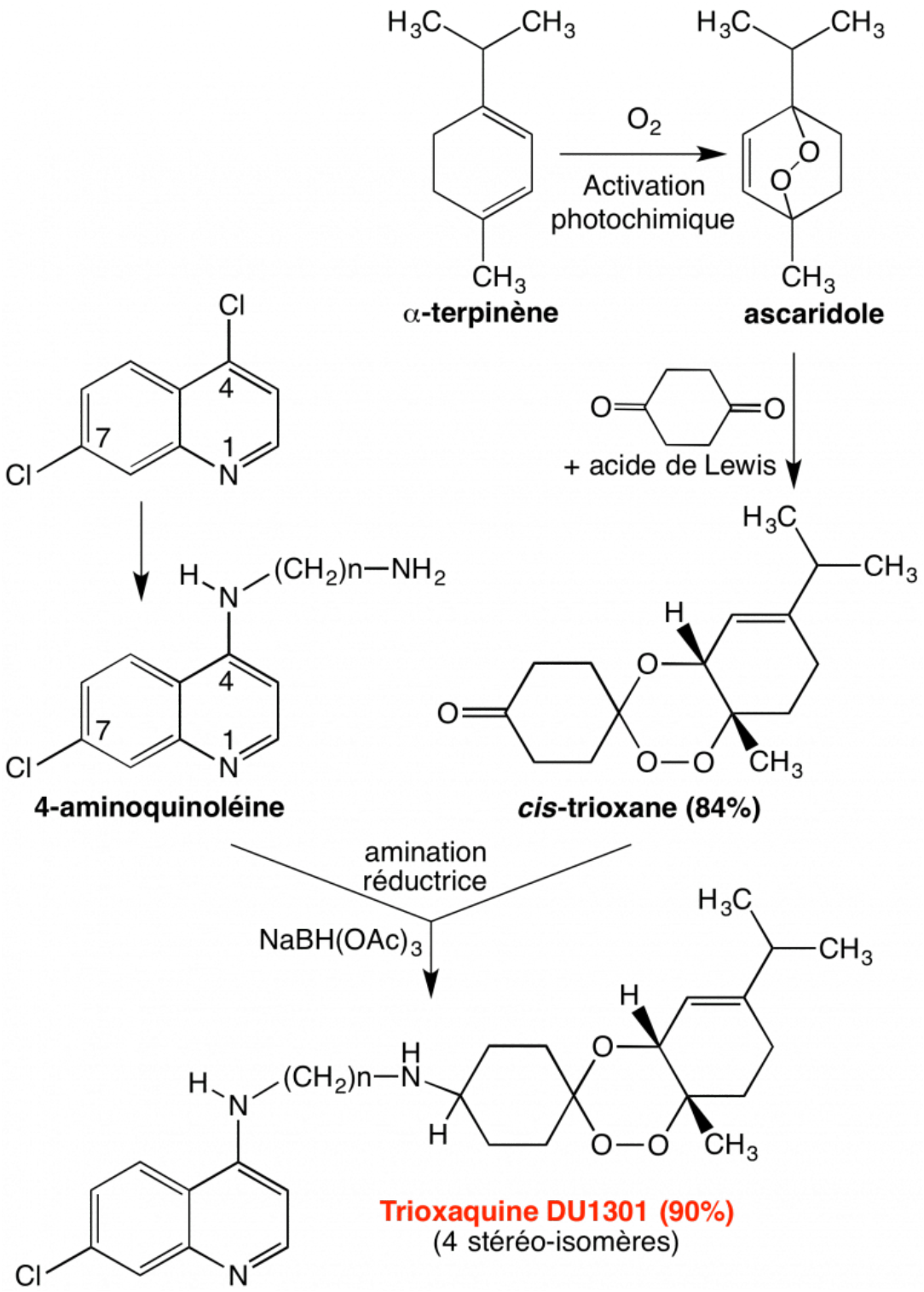


Figure 12 - Synthèse de la trioxaquine DU1301

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

Ce schéma conduit à la synthèse d'un mélange de stéréo-isomères, du fait :

- de la chiralité de la jonction entre le trioxane et le cyclohexène d'une part ;
- de la possibilité de substitution du cyclohexane en 1,4-cis ou 1,4-trans. Chaque stéréo-isomère ayant *a priori* une activité biologique propre, pour éviter d'avoir à séparer, étudier et développer séparément chaque stéréo-isomère, il est souhaitable de choisir le diène et le bras de jonction de façon à limiter ou supprimer les éléments d'asymétrie de la molécule.

De plus, la synthèse doit être transposable à grande échelle et, pour un médicament visant une maladie tropicale, bon marché. C'est le cas de la trioxaquine PA1103 (ci-après) qui a été synthétisée à l'échelle de plusieurs kg, aux normes GMP (Good Manufacturing Pratices) en vigueur pour les médicaments.

3.2. Activité antipaludique des trioxaquines

Le résultat, c'est que les trioxaquines sont très actives, y compris sur les parasites qui résistent à des quinoléines synthétiques comme la chloroquine [5]. Comme l'artémisinine, elles alkylent l'hème *in vitro* et chez la souris impaludée [6].

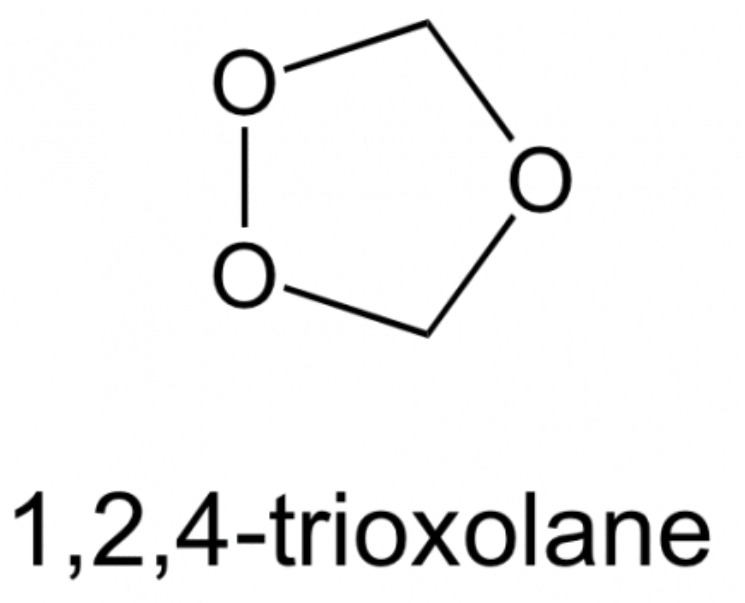


Figure 13 - Composé trioxolane

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

Quand on en est là, ce n'est que le tout début d'une histoire. La société Palumed a été fondée en 2000 [7]. Environ 120 trioxaquines et trioxolaquines (qui sont des analogues avec un cycle trioxolane (**Figure 13**) au lieu d'un trioxane) ont été synthétisées et évaluées sur des parasites en culture puis, pour les meilleures, *in vivo*.

De ce screening, est sortie la trioxaquine PA1103 (**Figure 14**) pour laquelle un accord de co-développement a été conclu avec Sanofi-aventis [7]. Cette trioxaquine est active non seulement sur les souches de laboratoire, mais aussi sur des vrais parasites de vrais malades (les « isolats cliniques »).

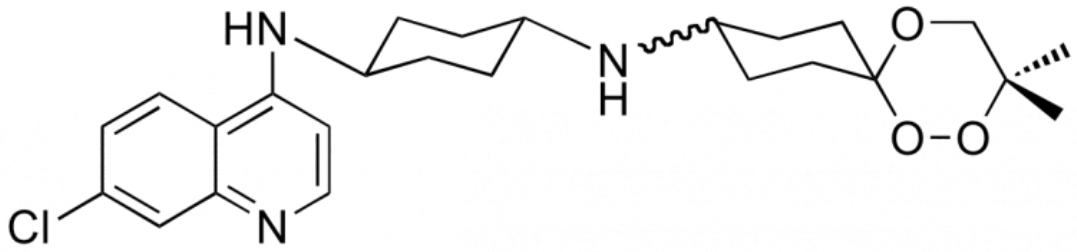


Figure 14 - Trioxaquine PA1103

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

Administrée par voie orale (ce qui est important), elle est curative chez la souris, c'est-à-dire que 100 % des souris guérissent sans recrudescence de la maladie. Elle n'est ni mutagène, ni cardiotoxique. Sanofi-Aventis a mis fin au développement de la PA1103 en 2010.

4. Application au traitement d'autres maladies causées par des parasites hématophages

4.1. La bilharziose (ou schistosomiase)

Les raisons pour lesquelles Sanofi-Aventis a mis fin au développement d'une trioxaquine antipaludique ne sont pas scientifiques ; elles ne mettent pas en cause la pertinence de la démarche. Nous avons donc décidé d'évaluer l'activité des trioxaquines sur d'autres parasites hématophages qui ont le même processus de digestion de l'hémoglobine et de polymérisation de l'hème que *Plasmodium*.

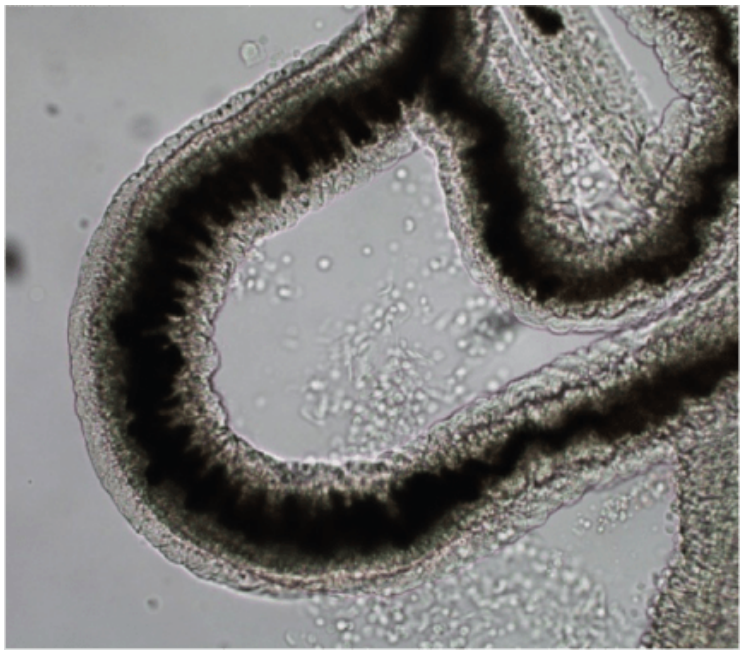


Figure 15 - Ver schistosome femelle adulte

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

La bilharziose (ou schistosomiase) est, en nombre de cas et en nombre de morts, la deuxième parasitose tropicale après le paludisme. C'est une maladie chronique provoquée par les schistosomes, vers sexués d'environ 1 cm de long. La photo (**Figure 15**

) représente une portion de schistosome femelle adulte ; son corps contient un long cordon noir : c'est son tube digestif, rempli d'hémozoïne.

Un seul médicament est disponible, le praziquantel (**Figure 16**), utilisé en monothérapie depuis près de 40 ans, et pour lequel une baisse de sensibilité est observée en divers lieux [8].

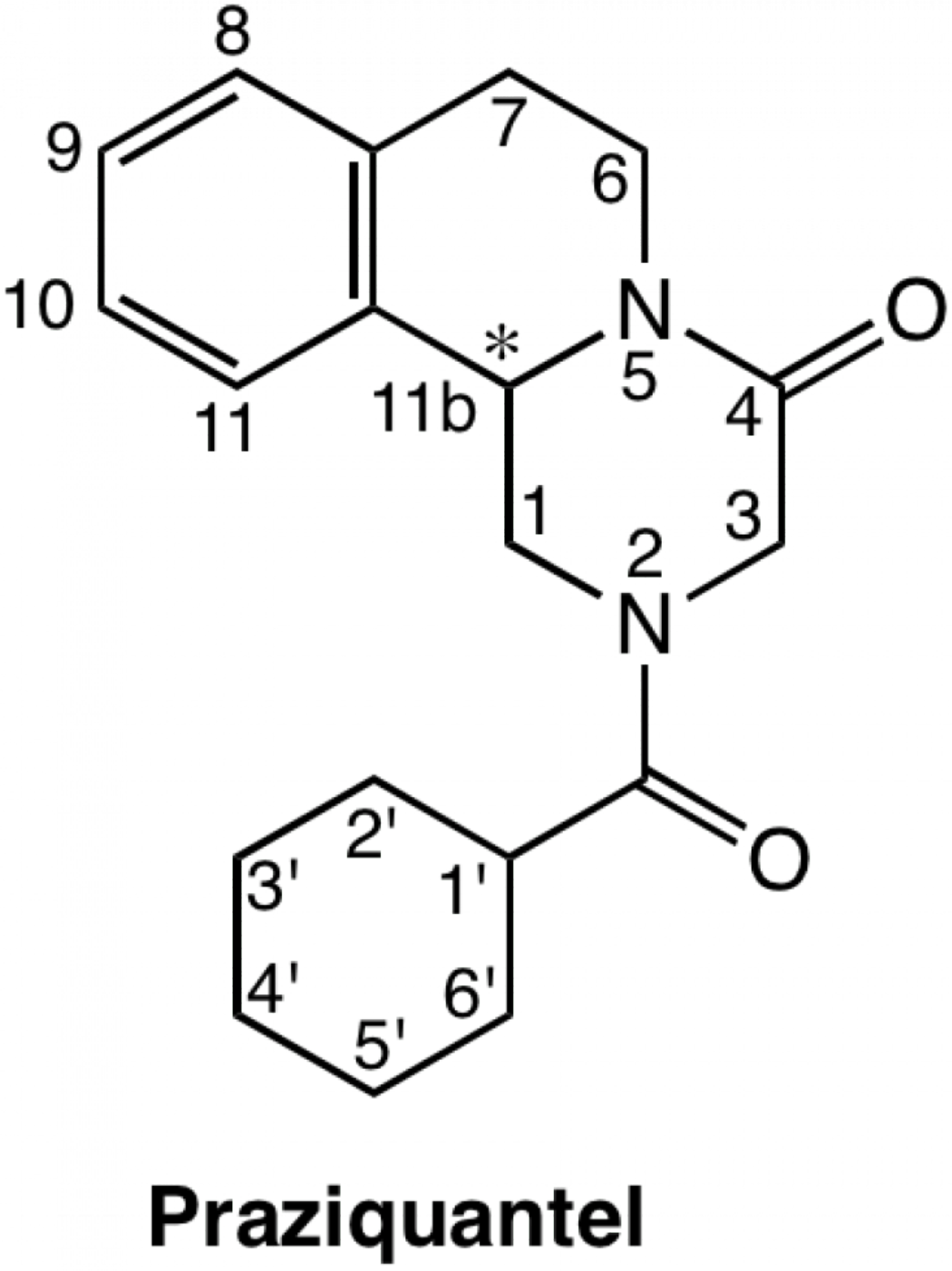


Figure 16 - Structure du Pranziquantel

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

Des peroxydes alkylants, comme l'artémisinine et les trioxaquines, ont-ils un effet sur ces parasites ?

Le schistosome est un parasite beaucoup plus complexe que *Plasmodium*, avec un cycle de vie beaucoup plus long (9 semaines pour l'une des espèces qui infectent l'homme, *S. mansoni* **Figure 17**). Dans les eaux stagnantes de pays tropicaux, un petit mollusque émet des larves de schistosomes appelées cercaires. Lorsqu'une personne est en contact avec l'eau infestée, ces

cercaires traversent la peau en quelques minutes, puis colonisent le système lymphatique et le système sanguin. Là, les larves se développent –elles prennent leur temps : 3 à 4 semaines–, deviennent des vers adultes sexués qui s'accouplent dans les vaisseaux sanguins des tractus urinaire ou digestif[9]. La femelle pond alors une grande quantité d'œufs qui sont responsables de la pathologie. Une petite quantité d'œufs est excrétée et, en l'absence d'installations sanitaires convenables, ces œufs vont polluer les eaux de surface et participer à la transmission de la maladie.

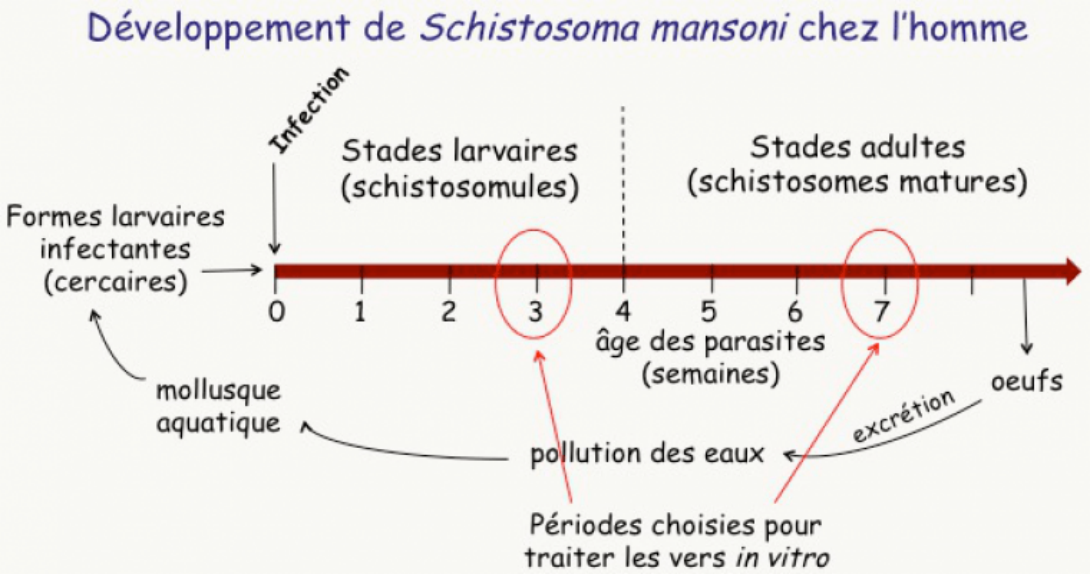


Figure 17 - Développement du *Schistosoma mansoni* chez l'homme

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

Dans la recherche d'une thérapie, deux paramètres doivent être considérés : d'une part, les personnes vivant en pays d'endémie sont continuellement ré-infectées, ce qui conduit les malades à être porteurs de tous les stades de schistosomes ; d'autre part, le traitement doit être le plus court possible, si possible efficace en une seule prise. Un « bon » médicament doit donc être actif sur tous les stades parasitaires. Or, les stades successifs du schistosome sont très différents d'un point de vue métabolique, ce qui complique évidemment la thérapie.

4.2. Activité des trioxaquines sur les schistosomes

Certaines trioxaquines sont actives *in vitro* sur le parasite *Schistosoma mansoni*. Par exemple, la PA1259 (**Figure 18**) est active sur les stades larvaires et adultes de *S. mansoni* : elle contient le motif trioxane d'une part (en rouge) et le noyau quinoléine d'autre part.

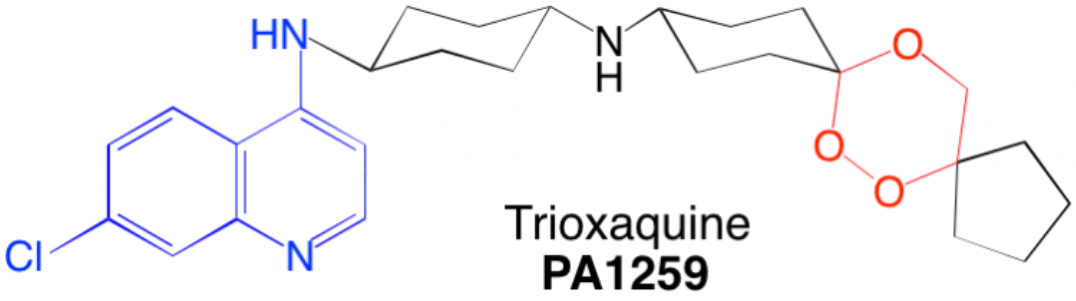


Figure 18 - Structure de la trioxaquine PA1259

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

Les photos suivantes (**Figure 19**) montre la différence entre une femelle non traitée, avec de l'hémozoïne dans son intestin aux parois bien définies et une femelle traitée par PA1259.

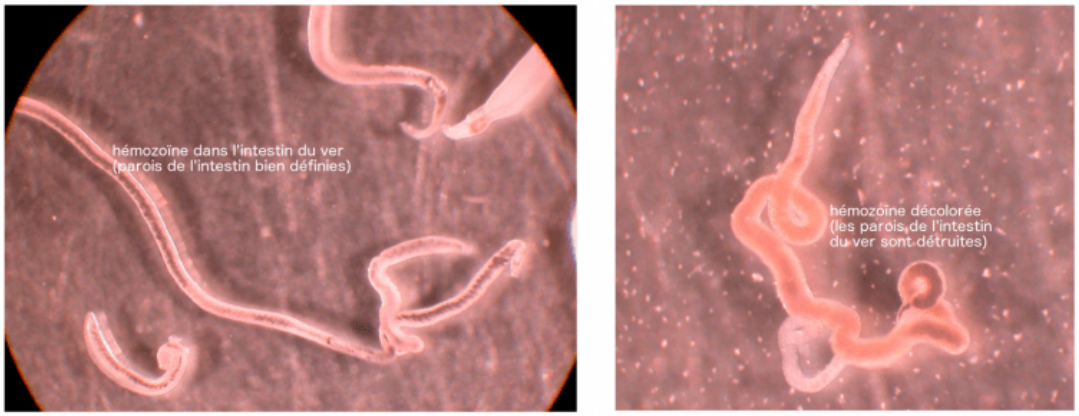


Figure 19 - (*à gauche*) femelle non traitée (*à droite*) femelle traitée par PA1259

Auteur(s)/Autrice(s) : J. Boissier

Dans ce dernier cas, non seulement le ver est mort, mais l'hémozoïne est fortement décolorée, ce qui indique la destruction de cette molécule.[10] Ce qu'il reste d'hémozoïne a aussi envahi le corps du ver, preuve de dégâts occasionnés à la paroi intestinale [9]. De l'hème alkylé par la trioxaquine est également présent chez les vers traités [9]. L'hémozoïne est donc bien, dans ce cas encore, une cible du médicament comportant un peroxyde. Cette trioxaquine est active également sur les stades larvaires de schistosomes.

4.3. Vers une bithérapie trioxaquine + praziquantel

Le praziquantel, seul médicament utilisé en clinique actuellement, cible principalement les vers adultes et est peu actif sur les formes juvéniles. Par ailleurs, il son mécanisme d'action est différent de celui des peroxydes alkylants comme les trioxaquines. Pour tenter de mettre à profit une complémentarité de ces deux molécules actives, des souris malades ont été traitées par administration simultanée de trioxaquine PA1259 (sous forme de sel diphosphate) et du praziquantel. Ce traitement se traduit par un effet synergique : l'association de doses égales de ces deux médicaments est très active, y compris sur les stades larvaires,

ouvrant la voie à une éventuelle bithérapie (**Figure 20**).

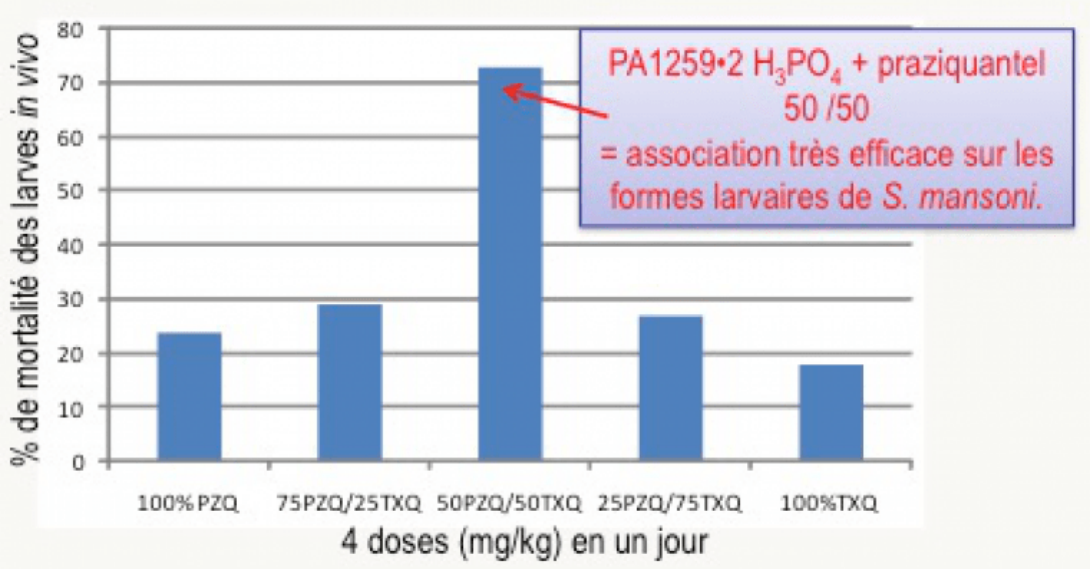


Figure 20 - Résultats d'une bithérapie trioxaquine + praziquantel sur des souris malades

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

Bien que 200 millions de personnes soient infectées par la schistosomiase en divers pays (environ 200 000 morts par an), la recherche de nouveaux médicaments n'est pas considérée comme une priorité.[11] Pourtant, les pays de la zone tempérée ne sont pas non plus totalement à l'abri… Le petit escargot responsable du maintien du cycle parasitaire vit à l'état endémique dans les rivières de Corse. Plus d'une centaine de personnes ayant pris des vacances dans le sud de la Corse entre 2011 et 2013 en sont revenues contaminées…

Cette histoire a débuté au Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, à Toulouse, en 1995, à l'initiative du Dr Bernard Meunier. Elle s'est poursuivie grâce à sa constante inventivité, à la confiance qu'il fait aux chercheurs qui travaillent avec lui, et aussi à la fructueuse collaboration avec des parasitologues, tous co-auteurs des publications ici mentionnées.

5. Annexe

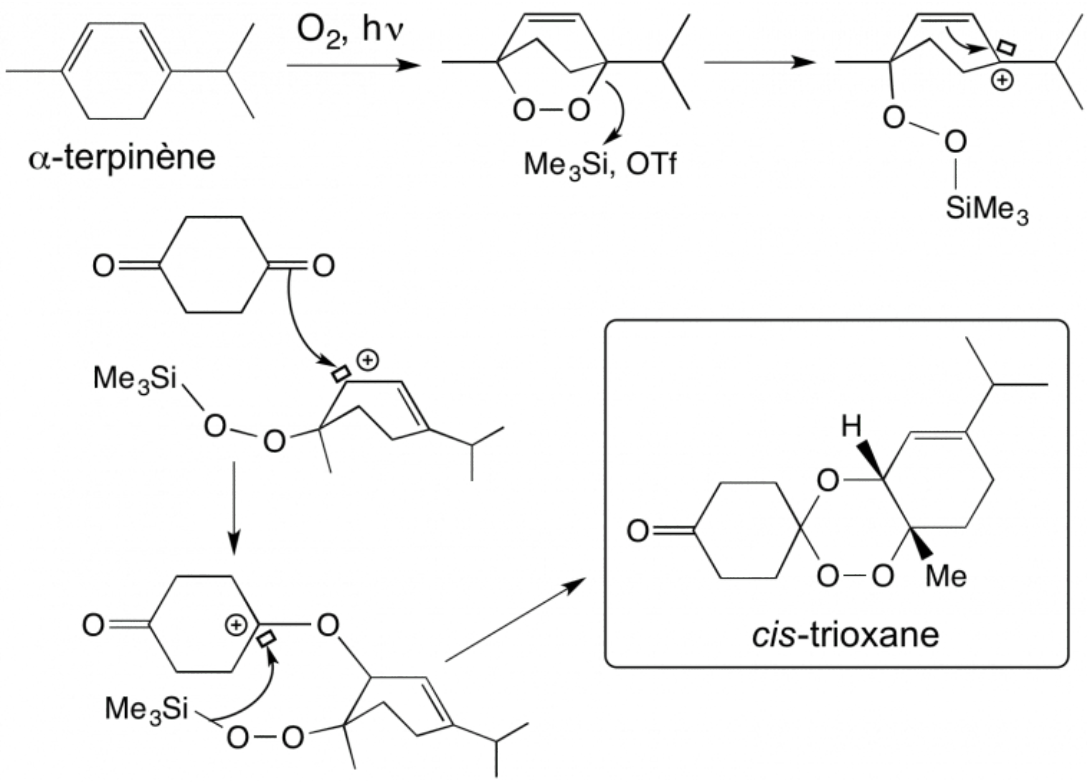


Figure 21 - Mécanisme de formation d'un trioxane

Auteur(s)/Autrice(s) : Anne Robert – Licence : CC-BY-NC-ND

6. Références

[1] A. Robert *et al. J. A. C. S.* **1997**, *119,* 5968; A. Robert *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 1954; A. Robert *et al. Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 167; S. Laurent et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2060.

[2] A. Robert *et al. PNAS, 2005,* 102, 31676.

[3] C. Loup *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, *51*, 3768; B. Meunier *et al. Acc. Chem. Res.* 2010, *43*, 1444.

[4] B. Meunier, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41,* 69.

[5] a) O. Dechy-Cabaret *et al. ChemBioChem.* **2000**, *1*, 281 ; b) O. Dechy-Cabaret *et al. Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1625 ; c) O. Dechy-Cabaret *et al.* brevet CNRS (2000); d) Robert *et al. Acc. Chem. Res.* **2002**, *35,*167 ; e) Meunier *et al. Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1444.

[6] F. Bousejra-El Garah *et al. Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2133 ; F. Bousejra-El Garah *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 2966.

[7] F. Coslédan *et al. PNAS* **2008**, *105,* 17579.

[8] Revue récente sur la chimiothérapie de la schistosomiase : S. Thétiot-Laurent *et al., Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7936.

[9] J. Boissier *et al., Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 4903 ; V. Pradines *et al., Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 2403 ; J. Portela *et al., PLoS Neglected Dis. 2012, 6*, e1474.

CRÉDITS

AUTEUR(S)/AUTRICE(S)

Anne Robert

Directrice de Recherche au CNRS travaillant sur le rôle des métaux ayant une activité oxydo-réductrice en biologie, surtout fer et cuivre : oxydations biomimétiques, peroxydes à activité antipaludique, et homéostasie du cuivre comme traitement potentiel de la maladie d'Alzheimer.

MISE EN LIGNE

Claire Vilain

Responsable éditoriale de CultureSciences-Chimie

LICENCE DU TEXTE DE L'ARTICLE

Creative Commons - Attribution - Pas d'utilisation commerciale - Pas de modifications

NOTES

1. La référence Lancet 2012, 379, 413 donne 1,1 million de morts en 2010.
2. Obstruction d'une veine ou d'une artère par un thrombus (caillot).
3. Inflammation de l'encéphale, partie du cerveau logée dans la boîte crânienne.
4. En fait, pour des raisons de pharmacocinétique, ce n'est pas l'artémisinine qui est utilisée en clinique, mais ses dérivés d'hémisynthèse résultant d'une réduction de la lactone, suivie d'une fonctionnalisation du lactol (artéméther, artésunate). Ils conservent la fonction peroxyde et son environnement, et leur mécanisme d'action est identique à celui de l'artémisinine. On parle d'ailleurs parfois « des artémisinines ».
5. L'hème est alkylé sur les positions meso ; principalement en alpha (30 %), béta (30 %) et gamma (30 %) et environ 10% en delta. Seule l'alkylation en béta est représentée. A. Robert et al. J. A. C. S. 1997, 119, 5968; A. Robert et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 1954; A. Robert et al. Acc. Chem. Res. 2002, 35, 167; S. Laurent et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2060.
6. Ces produits de couplage hème-artémisinine sont présents dans la rate, organe chargé de l'élimination des globules rouges endomagés ou en fin de vie. Ils sont ensuite métabolisés dans le foie et éliminer dans les urines où on peut les identifier. A. Robert et al. PNAS, 2005, 102, 31676.
7. La concentration de l'hème dans les globules rouges est de 10 mM, et un Plasmodium falciparum virulent est capable de digérer 80 % de l'hémoglobine de son hôte... L'hème « libre » (hors de sa protéine) est toxique à une concentration de l'ordre du micromolaire. Pour générer un stress oxydant, il suffit donc qu'une molécule d'hème sur 10^4 environ soit libérée et non polymérisée.
8. Le pathogène a évidemment plus de difficultés à s'adapter à deux médicaments qu'à un seul, si ces deux médicaments ont des modes d'action différents. Dans le cas simple où la résistance proviendrait d'une mutation d'un seul gène, la probabilité d'émergence d'un mutant résistant simultanément à deux médicaments M1 et M2 est égale au taux de mutation du parasite pour M1 multiplié par le taux de mutation du parasite pour M2. Un exemple chiffré. Supposons qu'1 parasite sur 109 est résistant à M1, et 1 parasite sur 10^13 est résistant à M2, et que les 2 mutations conférant la résistance à M1 et à M2 sont indépendantes. Alors, 1 parasite sur 10^9 x 10^13 = 10^22 est résistant à la fois à M1 et M2. La plupart des patients ayant le paludisme ont entre 10^8 et 10^12 parasites, disons 10^10. Il y aura donc un parasite résistant à la fois à M1 et M2 pour 10^22 / 10^10 = 10^12 patients, c'est-à-dire moins d'une fois par siècle...

9 Inflammation de l'encéphale, partie du cerveau logée dans la boîte crânienne.

10 La décoloration est due à la perte de conjugaison par coupure du cycle porphyrinique.

11 Le Pr. A. Fenwick, directeur du programme de contrôle de la schistosomiase ("Schistosomiasis Control Initiative") à l'OMS considère que le praziquantel suffit ! A. Fenwick, Future Med. Chem. 2015, 7, 677. Nous ne partageons pas son avis.