

## De nouvelles molécules actives contre les leishmanies

Les leishmanioses et les trypanosomiasés sont des maladies parasitaires qui tuent plusieurs milliers de personnes par an, principalement dans les pays en développement. Or, l'efficacité des traitements existants est remise en question par leur toxicité et l'apparition de résistances. Une famille d'alcaloïdes, les quinoléines, pourraient constituer une nouvelle piste thérapeutique intéressante. Une activité anti-leishmaniose ayant été découverte chez des quinoléines d'origine naturelle, une équipe de chercheurs de l'IRD, de l'Institut Pasteur et du CNRS\* a poursuivi les recherches sur cette famille chimique. Parmi les nombreuses quinoléines synthétisées au laboratoire, certaines présentent des propriétés antiparasitaires, notamment antileishmaniennes, mais aussi antirétrovirales. Des essais biologiques chez la souris ont d'ores et déjà permis de confirmer leurs propriétés et leur efficacité thérapeutique.

### 500 000 personnes affectées chaque année

Les maladies parasitaires, en particulier les leishmanioses et les trypanosomiasés, tuent des centaines de milliers de personnes chaque année dans le monde, principalement dans les pays du Sud. La forme la plus sévère de leishmaniose (la forme viscérale ou "kala-azar"), induite par *Leishmania donovani* et *L. infantum*, affecte environ 500 000 personnes par an et se révèle mortelle en l'absence de traitement.

Bien que des médicaments existent pour traiter ces maladies, ceux-ci ne sont pas toujours efficaces, du fait de l'apparition de parasites résistants et de la toxicité des produits. De plus, l'administration des traitements disponibles contre les leishmanioses s'effectue essentiellement par voie injection, ce qui nécessite une hospitalisation des patients. Or, la plupart vivent dans des régions éloignées ou dépourvues de structures de soins. La recherche de nouvelles molécules thérapeutiques s'avère par conséquent nécessaire.

### Des alcaloïdes aux propriétés antiparasitaires

Des études ethnopharmacologiques ont été entreprises dans ce sens par des chercheurs de l'IRD en Amérique du Sud. Ces derniers, en collaboration avec des chercheurs du CNRS, de l'université Paris-Sud et de l'Institut Pasteur, ont ainsi découvert et étudié des alcaloïdes de la famille chimique des quinoléines, dotés de propriétés antiparasitaires. Ces molécules, obtenues par synthèse chimique, sont des analogues de quinoléines isolées initialement d'une plante bolivienne, *Galipea longiflora* (Rutaceae). Des expérimentations menées sur des souris infectées par la leishmaniose viscérale ont montré que ces quinoléines étaient efficaces, par voie orale, pour traiter cette forme grave de la maladie.

La structure chimique générale des quinoléines comprend deux cycles (le noyau quinoléique), l'un aromatique et l'autre azoté (pyridinique) sur lesquels peuvent se fixer des groupements de substitution variables selon leur nature et leur position. Afin de sélectionner la molécule la plus active, la moins toxique et la plus facile à synthétiser, une centaine de quinoléines substituées ont été préparées et testées *in vitro* sur différents parasites, notamment ceux responsables des formes cutanées et viscérales de la leishmaniose, puis sur deux rétrovirus, le VIH (responsable de la pandémie du sida) et le HTLV-1 (virus de la leucémie des cellules T humaines). Le HTLV-1, qui est le premier rétrovirus découvert (1980), affecte aujourd'hui 15 à 20 millions de personnes dans le monde, essentiellement dans le sud-ouest du Japon, dans les Caraïbes, en Amérique Latine et en Afrique tropicale. Il peut induire une forme particulière de leucémie et une atteinte du système nerveux (paraparésie spastique tropicale), à évolution lente.

### Trois molécules particulièrement actives

L'activité de ces molécules est étroitement liée à leur structure chimique, en particulier à la longueur du groupement de substitution (nombre d'atomes de carbone) situé en position 2 sur le noyau quinoléique. D'une manière générale, les quinoléines les plus actives sont celles qui portent une ramification à trois atomes de carbone et une liaison insaturée (alkényle).

Parmi ces molécules, certaines se sont révélées particulièrement actives contre les parasites du genre *Leishmania*, présentant une efficacité égale ou supérieure à celle du médicament de référence pour traiter les leishmanioses, le glucantime®. Des expériences menées sur des souris ont confirmé l'activité de ces quinoléines par voie orale et leur faible toxicité sur l'animal. L'utilisation de cette voie d'administration permettrait de simplifier le traitement des patients des régions dépourvues d'infrastructures hospitalières. Au final, trois de ces molécules ont été sélectionnées pour leur activité biologique, leur innocuité et leur facilité de synthèse. Elles font actuellement l'objet d'études afin d'évaluer leur mécanisme d'action, leur comportement dans l'organisme humain et leur toxicité.

## Vers une production à l'échelle industrielle

Parmi les quinoléines actives contre les leishmanies, certaines ont également été capables de bloquer *in vitro* la réplication du rétrovirus VIH-1, sans toutefois s'avérer toxiques vis-à-vis des cellules hôtes. D'autres se sont révélées actives contre HTLV-1, l'une étant capable d'inhiber, à très faible dose, la prolifération du rétrovirus en diminuant de 76 % la charge virale.

Certaines quinoléines présentent également une activité contre *Trypanosoma cruzi*, parasite responsable de la maladie de Chagas, au moins aussi élevée que le médicament de référence utilisé pour traiter la maladie.

Les quinoléines constituent par conséquent des molécules d'intérêt pour la recherche de nouveaux traitements des infections contre lesquelles les médicaments existants sont peu efficaces. Des recherches et le développement de ces molécules actives contre les leishmanies sont d'ores et déjà envisagés en partenariat avec le Brésil, afin de mettre au point, en particulier, leur production à l'échelle industrielle. Par ailleurs, l'évaluation de leur activité antirétrovirale (HTLV-1) se poursuit au travers d'une collaboration scientifique, établie entre les scientifiques et un laboratoire de recherche de la FIOCRUZ (Fondation Oswaldo Cruz, Salvador de Bahia).

**Par Alain Fournet :** Alain.Fournet@ird.fr alain.fournet@wanadoo.fr

\* Ces recherches sont le fruit d'une collaboration entre l'IRD, l'UMR C8076 CNRS (BioCIS) - Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry, le laboratoire de Pharmacognosie de l'université Paris Sud et l'Institut Pasteur.

## Pour en savoir plus

### Brevets :

Fournet A., Angelo Barrios A., Muñoz V., Hocquemiller R., Roblot F., Bruneton J., Richomme P., Gantier J. C. 1992. Quinoléines 2-substituées pour le traitement des leishmanioses. *Brevet International PCT*, n° PCT/FR92/00903, déposé, le 29/09/1992.

Les travaux d'expérimentation *in vivo* ont été réalisés à l'époque par les chercheurs de l'IRD en partenariat avec des chercheurs boliviens. Les recherches entreprises par les chercheurs de l'IRD, de l'Institut Pasteur et du CNRS (UMR C8076 CNRS (BioCIS), Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry) ont conduit au dépôt d'une nouvelle demande de brevet CNRS-IRD en 2001.

Fakhfakh M., Figadère B., Fournet A., Franck X., Hocquemiller R., Prina E.. Quinoléines substituées pour le traitement de co-infections à protozoaires et à rétrovirus. Demande de brevet international PCT n°PCT/FR02/00140.

### Publications :

Franck, X, Fournet, A., Prina, E., Mahieux, R., Hocquemiller R., and Figadère B., (2004) Biological evaluation of substituted quinolines, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 14, pp. 3635-3638.

Fakhfakh M. A., Franck X., Duret P., Fournet A., Hocquemiller R., Figadère B. (2001) Expeditive preparation of 2-substituted quinolines. *Tetrahedron Letters*, 42, 3847-3850.

Fakhfakh M. A., Fournet A., Prina E., Mouscadet J. F., Franck X., Hocquemiller R., Figadère B. Synthesis and Biological Evaluation of Substituted Quinolines : Potential Treatment of Protozoal and Retroviral co-Infections. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 11, 5013-5023.

Fournet, A Muñoz, V. (2002) Natural Products as trypanocidal, antileishmanial and antimalarial drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2 1213-1235.