

## **Du nouveau dans le traitement de la maladie de Chagas : La canthin-6-one, molécule d'origine végétale**

**En Amérique latine, 90 millions de personnes environ vivent dans des régions où la maladie de Chagas est endémique. Cette maladie parasitaire, également appelée trypanosomiase, affecte près de 20 millions de personnes essentiellement dans les régions tropicales d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud. L'agent pathogène à l'origine de cette maladie est un protozoaire flagellé, *Trypanosoma cruzi*, qui est transmis à l'homme par des insectes (réduves ou triatomés).**

### **Vers la fabrication d'un nouveau médicament**

La coopération entre l'IRD et l'Université Nationale d'Asuncion au Paraguay va peut-être aboutir à un dépôt de brevet dans le domaine de la recherche de nouveaux traitements de la maladie de Chagas. L'invention a pour objet l'utilisation de la canthin-6-one, des extraits de plantes la contenant et de certains de ses dérivés pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des trypanosomiasés, en particulier au traitement de la maladie de Chagas.

Les traitements chimiothérapeutiques de cette maladie reposent à ce jour sur une famille de molécules : les nitroimidazoles, comme le benznidazole commercialisé sous les noms commerciaux de Radanil® ou Rochagan®. Ce composé peut avoir une efficacité sur la maladie de Chagas au début de l'infection, mais ils en ont peu ou pas du tout sur cette maladie lorsque *Trypanosoma cruzi* s'est installé dans l'organisme et que la maladie a pris un caractère chronique. A ce stade, cette maladie est considérée comme incurable.

Les traitements au benznidazole sont en outre confrontés à l'apparition de souches résistantes de *Trypanosoma cruzi*, ce qui diminue encore leur efficacité dans la phase première de la maladie de Chagas. Enfin, cette molécule a des effets secondaires non négligeables tels que l'anorexie, les vomissements, la neuropathie périphérique et la dermatopathie allergique.

### **L'urgence d'un traitement efficace**

Le besoin se faisait donc sentir d'un traitement de la maladie de Chagas qui soit efficace tant dans la première phase de la maladie, où *Trypanosoma cruzi* est présent essentiellement dans le sang, que dans la seconde phase de cette maladie, où l'on trouve *Trypanosoma cruzi* essentiellement dans les organes : cœur, système digestif.

La canthin-6-one est un composé isolé à partir de plantes appartenant notamment aux familles des Simaroubaceae, des Zygophyllaceae et des Rutaceae.

Des activités thérapeutiques de la canthin-6-one ou d'extraits végétaux la contenant ont été rapportés dans les indications suivantes :

- le traitement de la malaria ; comme agent antitumoral ; comme agent antifongique ; comme antileishmanien.

*Zanthoxylum chiloperone*, d'où l'on a extrait la canthin-6-one pour la mise en œuvre de l'invention, est connu pour son utilisation en médecine traditionnelle comme anti-inflammatoire, comme antipyrétique, contre les rhumatismes et comme antiparasitaire général. Toutefois, rien ne laissait supposer que la canthin-6-one était susceptible de constituer un traitement de la maladie de Chagas, tant dans sa phase aiguë que dans sa phase chronique.

### **Une plante du Paraguay qui a déjà fait ses preuves**

Cette plante a été récoltée au Paraguay, près de Piribebuy dans le département de Cordillera. Un exemplaire de cette plante a été enregistré auprès de l'Herbarium de la Faculté de Chimie d'Asuncion au Paraguay. On peut également préparer des dérivés de la canthin-6-one par des méthodes de synthèses bien connues en utilisant comme produit de départ la canthin-6-one ou tout autre composé approprié.

La canthin-6-one administrée sur des souris infectées avec *T. cruzi* a montré une efficacité étonnante à des doses dix fois moindres que les doses auxquelles le benznidazole (seul médicament existant) est efficace.

Par ailleurs, lors de différentes recherches, la canthin-6-one a démontré un niveau d'activité antifongique comparable à celui du ketoconazole sur treize souches de champignons et ainsi qu'une activité leishmanicide. La propriété antifongique de l'extrait brut des écorces de *Z. chiloperone* contenant de la canthin-6-one a trouvé une application pratique au Paraguay. En effet, le Département de Médecine Tropicale commercialisera au Paraguay par l'intermédiaire d'un laboratoire pharmaceutique national une spécialité antifongique à base de cet extrait.

Deux boursières, Delphine Lagoutte et Flor Soriano Agaton (mexicaine) ont pour sujet de thèse à la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry (Paris XI), la synthèse et l'évaluation biologique des dérivés de synthèse de la canthin-6-one. Des résultats intéressants ont déjà été obtenus ; notamment la mise au point de voies originales de synthèse de la canthin-6-one et de ses analogues et leur activité biologique sur les protozoaires (*Trypanosoma cruzi* et *Leishmania* spp.). Parallèlement à ces études de chimie médicinale, des essais sur des animaux infectés chroniquement par *T. cruzi* ont été réalisés par nos partenaires paraguayens. Ces essais ont permis de confirmer l'activité trypanocide de la canthin-6-one.

**Par Alain Fournet**

**Pour en savoir plus :**

*Brevet :*

Ferreira ME, Fournet A., Rojas de Arias A., Hocquemiller R., Poupon E. Utilisation de la canthin-6-one, des extraits de plantes la contenant et de ses dérivés dans le traitement de la maladie de Chagas. PCT/FR03/03459 (WO 2004/050092).

Thouvenel C., Gantier J. C., Duret P., Fourneau C., Hocquemiller R., Ferreira M. E., Rojas de Arias A., Fournet A. (2003) Antifungal compounds from *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolium*. *Phytotherapy Research*, **17**, 678-680.

Ferreira M. E., Rojas de Arias, Torres de Ortiz S., Inchausti A, Nakayama H., Thouvenel C, Hocquemiller R, Fournet A. (2002) Leishmanicidal activity of canthin-6-one alkaloids isolated from *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolium*. *Journal of Ethnopharmacology*, **80**, 199-202.