

CLASSIFICATION, STRUCTURE CHIMIQUE ET PROPRIETES DES PRINCIPAUX ANTIPALUDEENS

Depuis le début du 20^e siècle, des milliers de molécules ont été sélectionnées pour leurs activités antipaludiques, mais seules quelques-unes se sont avérées efficaces et ont été utilisées. Jusqu'à présent, les efforts pour produire un vaccin efficace contre le paludisme ont été vains.⁸ D'où la nécessité de développer de nouveaux médicaments antipaludiques.

Les médicaments antipaludiques peuvent être classés selon plusieurs critères : selon leur origine et la nature de leur structure chimique.

I. Classification des médicaments antipaludiques

I.1. Classification selon leur origine

Antipaludéens naturels : la Quinine (QN) (*Quinquina*) et les autres alcaloïdes du quinquina, et l'Artémisinine (ART) (*Artémisia annua L.*).

Antipaludéens synthétiques : tous les autres médicaments antipaludiques.

I.2. Classification chimique :

Selon la structure chimique des molécules, les antipaludéens peuvent être classés en :

- **Les dérivés quinoléiques** : dans ce groupe on retrouve les 4-aminoquinoléines : Chloroquine, Amodiaquine ; les aminoalcools quinoléiques ou arylméthanol : Quinine et ses dérivés alcaloïdes ; Mefloquine, Amodiaquine et les 8-aminoquinoléines : Pamaquine, Primaquine, etc.
- **Les dérivés antracéniques ou aminoalcools antracéniques** : dans ce groupe on retrouve : l'Halofantrine et la Luméfantrine (Benfluméthol), un dérivé apparenté mais non antracénique.
- **Les 2-hydroxynaphtoquinones** : Atovaquone et dérivés.
- **Les endoperoxydes (1, 2, 4- trioxanes)** : l'Artémisinine et ses dérivés hémisynthétiques : Dihydroartémisinine, Artéméthéther, Artéether, Artésunate.
- **Les sulfones** : on y retrouve la Dapsone et dérivés ;

- **Les sulfamides** : sulfadoxine, sulfalène ;
- **Les biguanides** : le Proguanil et son métabolite actif, le Cycloguanil ;
- **Les diaminopyrimidines** : Pyriméthamine et dérivés.
- **Les antibiotiques** : Tétracyclines, Cindamycine, etc.

II. Structures chimiques et propriétés biologiques des principaux antipaludéens

II.1. Les alcaloïdes du quinquina

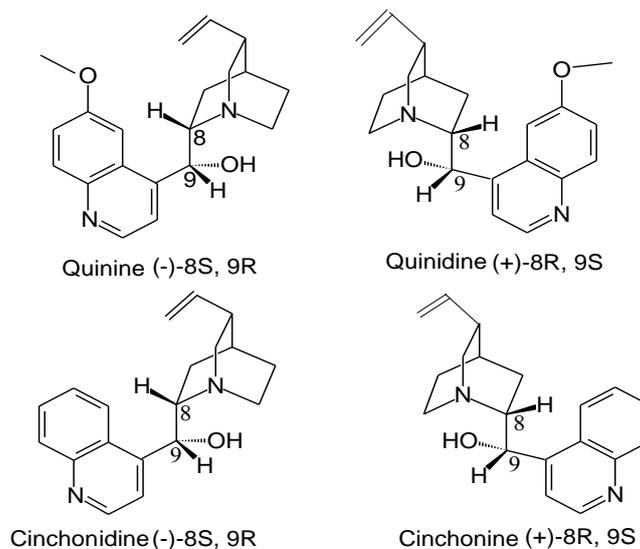


Schéma 1 : Structures moléculaires des alcaloïdes du Quinquina

II.1.1. La Quinine

(Quinimax[®]) : sous forme de quatre alcaloïdes, Quiniforme[®], Surquina[®], Quinine Lafran[®], etc...)

La Quinine est à la fois le plus ancien et le plus précieux des antipaludéens pour le traitement du paludisme grave par voie de perfusion intraveineuse (IP) ou par voie rectale (IR) chez l'enfant.⁹ Elle a été isolée pour la première fois en 1820 par P. J. Pelletier et J. Caventou des écorces de quinquina (*Cinchona spp*) dont les vertus thérapeutiques ont été découvertes en 1630 au Pérou.

Le quinquina pousse de manière spontanée au Pérou et en Bolivie. Mais elle est cultivée dans les plaines de Java, en Indonésie, en Inde et en Afrique centrale. Ces trois dernières régions sont d'ailleurs les principales régions productrices de Quinine.

La structure moléculaire de la Quinine a pour la première fois été décrite en 1907 par P. Rabe *et al.*¹⁰ Elle est formée de deux noyaux quinoléine et quinuclidine, lesquels sont reliés

par un pont carbinol. Le noyau quinuclidine est substitué en position 3 par le vinyle. Tandis que le noyau quinoléique porte sur le carbone 6' le groupe méthoxy.

Des études de relation structure-activité réalisées sur la molécule de Quinine ont montré que le groupe OH est indispensable à l'activité antipaludique. En effet son remplacement par un halogène donne lieu à des composés inactifs. La saturation du groupe vinyle ne change pas cependant l'activité. En revanche, son oxydation en COOH annihile l'activité antipaludique. L'ester correspondant est toutefois actif.¹¹

Deux approches de synthèse partielle de la Quinine ont d'abord été proposées.^{12, 13} La première synthèse totale a été réalisée en 1944 par Woodward et Doering.^{14, 15} Un nouveau procédé de synthèse totale a été décrit en 2004 par Raheem *et al.*¹⁶ La première synthèse totale stéréosélective de la Quinine a été réalisée par Stork *et al* en **2001**.¹⁷ Les procédés de synthèse totale de la Quinine sont cependant trop complexes et comportent beaucoup d'étapes pour être commercialement rentables. Ainsi, la Quinine continue d'être isolée par voie d'extraction chimique.

En dehors de ses propriétés antipaludiques, la Quinine a aussi des propriétés catalytiques. Elle intervient dans de nombreuses réactions de synthèse asymétrique. Elle possède en effet 4 stéréocentres : C3, C4, C8 et C9. Ainsi, elle se présente sous la forme configurationnelle (-)-8R, 9S. Elle est diastéréoisomère à la Quinidine (+)-8R, 9S.

II.1.2. La Quinidine

Elle a été isolée une douzaine d'années après la découverte de la Quinine et de la Cinchonine. Elle est une modification isomérique de la Quinine. Mais les deux sont images optiques l'une de l'autre au niveau des atomes de carbone C8 et C9.

II.1.3. La Cinchonine et la Cinchonidine

- ✓ **La Cinchonine** (-)-8S, 9R : isolée à l'état impur par Duncan en 1803, elle a été obtenue pour la première fois à l'état de pureté et cristallisée par le Docteur Gomez de Lisbonne en 1810. C'est en 1820 que Pelletier et Caventou l'ont obtenu à l'état pur de l'écorce du quinquina.¹⁸

- ✓ **La Cinchonidine (+)-8S, 9R** : elle a été découverte par Winkler dans le quinquina Maracaibo et dans les écorces d'Huamalies.

La Cinchonine et la Cinchonidine sont respectivement des analogues déméthoxy de la Quinine et de la Quinidine. Ces deux alcaloïdes du Quinquina sont, avec la Quinine, issus des eaux mères de l'extraction de la Quinine. Médicament antipaludique souvent prescrit dans les cas de paludisme grave, le Quinimax[®] est ainsi une combinaison archaïque de la Quinine, la Quinidine, la Cinchonine et la Cinchonidine.

L'étude comparative des activités antipaludiques in vitro des quatre alcaloïdes montre que l'activité décroît dans le sens: Quinidine > Quinine > Cinchonine > Cinchonidine. Les 4 stéréoisomères de configuration Erythro sont actifs, alors que leur diastéréoisomère de configuration thréo sont inactifs.^{19,20}

II.2. Les dérivés 1, 2, 4-trioxanes

Dans ce groupe, on retrouve l'Artémisinine ou Qinghaosu et ses dérivés de première génération: la Dihydroartémisinine, l'Artéméther, l'Artéether et l'Artésunate.

Ces médicaments ont un large spectre d'activité contre toutes les phases parasitaires dans l'érythrocyte, en particulier les formes annulaires jeunes.²¹ A l'heure actuelle, les dérivés de l'Artémisinine sont couramment administrés pour le traitement du paludisme.

II.2.1. L'Artémisinine

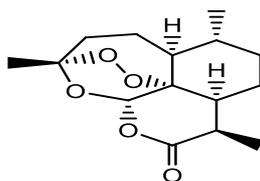


Schéma 2: Structure moléculaire de l'Artémisinine

En 1967, le gouvernement chinois a lancé un programme de criblage des plantes utilisées en médecine traditionnelle en relation avec la recherche de nouveaux composés antipaludiques.²² Il a fallu attendre jusqu' en 1972 pour que des scientifiques chinois isolent l'Artémisinine comme un ingrédient actif à partir d'une plante connue sous le nom de Qinghao généralement identifiée comme *Artémisia annua* L.^{23,24}

En 2001, l'OMS considérait que l'Artémisinine était « *le plus grand espoir mondial contre le paludisme* ».

L'Artémisinine est une lactone sesquiterpénique avec un pont peroxyde qui est nécessaire mais non indispensable à l'activité antipaludique.

Le fragment peroxyde serait responsable de l'activité antipaludique par la production intra-parasitaire (catalysés par l'hème) de radicaux libres toxiques pour le parasite.^{25, 26}

II.2.2. Les dérivés de l'Artémisinine

De nombreux dérivés plus solubles ont été synthétisés car l'Artémisinine, bien qu'employée cliniquement, présente une faible biodisponibilité.

Les dérivés utilisés en thérapeutique sont l'Artésunate, l'Artémether, l'Artéether et la Dihydroartémisinine.

Le dérivé Déoxyartémisinine est cependant inactif. Cela prouve que le pont endoperoxyde est nécessaire à l'activité thérapeutique.

L'Artémether (Paluther®)

C'est un dérivé d'éther méthylique de l'Artémisinine. Il est obtenu par hémisynthèse. Il est administré par injection.

L'Artéether (Artemotil ®) : c'est un dérivé d'éther éthylique de l'Artémisinine obtenu par hémisynthèse.

La Dihydroartémisinine (Cotecxin®) : Elle est obtenue par réduction de l'Artémisinine. Elle est beaucoup plus active que ces derniers mais moins stables.

L'Artesunate (Arsumax®, Plasmotril®, Artesune®, Arthesis® et Arinat®) : C'est un ester succinique de la Dihydroartémisinine. Actuellement l'OMS recommande l'Artésunate comme première intention dans le traitement du paludisme sévère²⁷ et le médicament Artesune® fabriqué par Guilin Pharmaceuticals est le premier à être préqualifié par l'OMS en 2010.²⁸

L'Artémisone: c'est un autre dérivé hémi-synthétique de l'Artémisinine qui présente une activité antipaludique. Il est actuellement en phase préclinique IIa. Il est proposé comme étant une option contre le plasmodium résistant à l'Artémisinine.²⁹

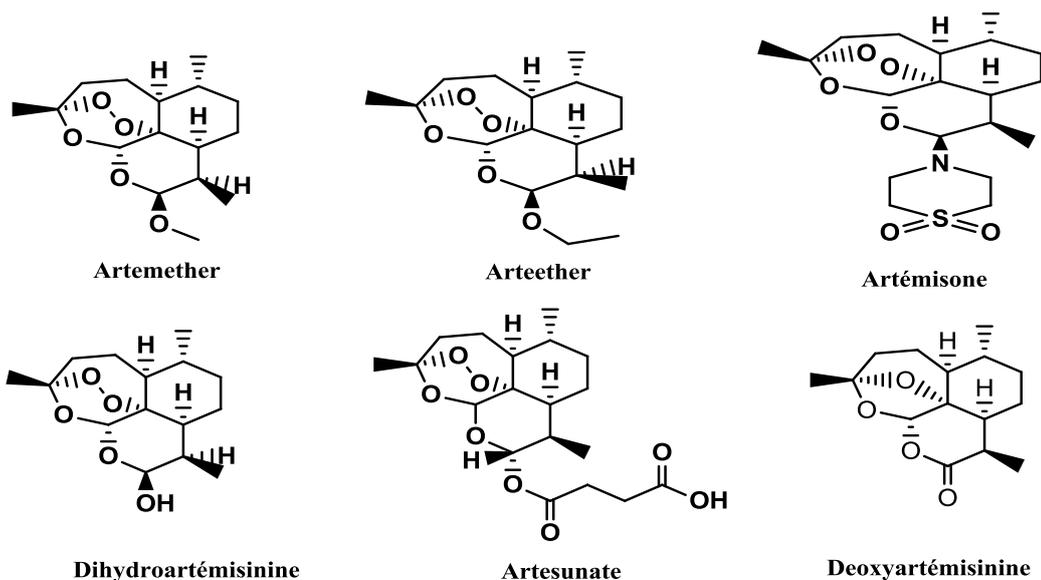


Schéma 3: Structures moléculaires des dérivés de l'artémisinine

II.3. Les 4-Aminoquinoléines (4-AQ)

Ils sont structurellement proches de la Quinine. Les médicaments 4-AQ agissent dans la plupart du temps au cours des stades sanguins du cycle de vie du parasite³⁰ mais certains sont également soupçonnés de cibler le stade hépatique.³¹ Dans ce groupe, on retrouve la Chloroquine, l'Amodiaquine et la Pipéraquline.

II.3.1. Le Bleu de méthylène (BM)

Ses propriétés antiplasmodiales ont été observées par Ehrlich et Guttman dès 1891.³² Par la suite sa structure a été modifiée par l'adjonction d'une chaîne dialkylaminoalkane. La molécule obtenue à cet effet s'est révélée plus active que le BM parent lui-même. La modification chimique du chromophore du BM a servi ensuite à la mise au point des 8-aminoquinoléines et des 4-aminoquinoléines.^{33, 34} Actuellement le BM est en développement clinique en combinaison avec l'Amodiaquine (voir schéma 25).

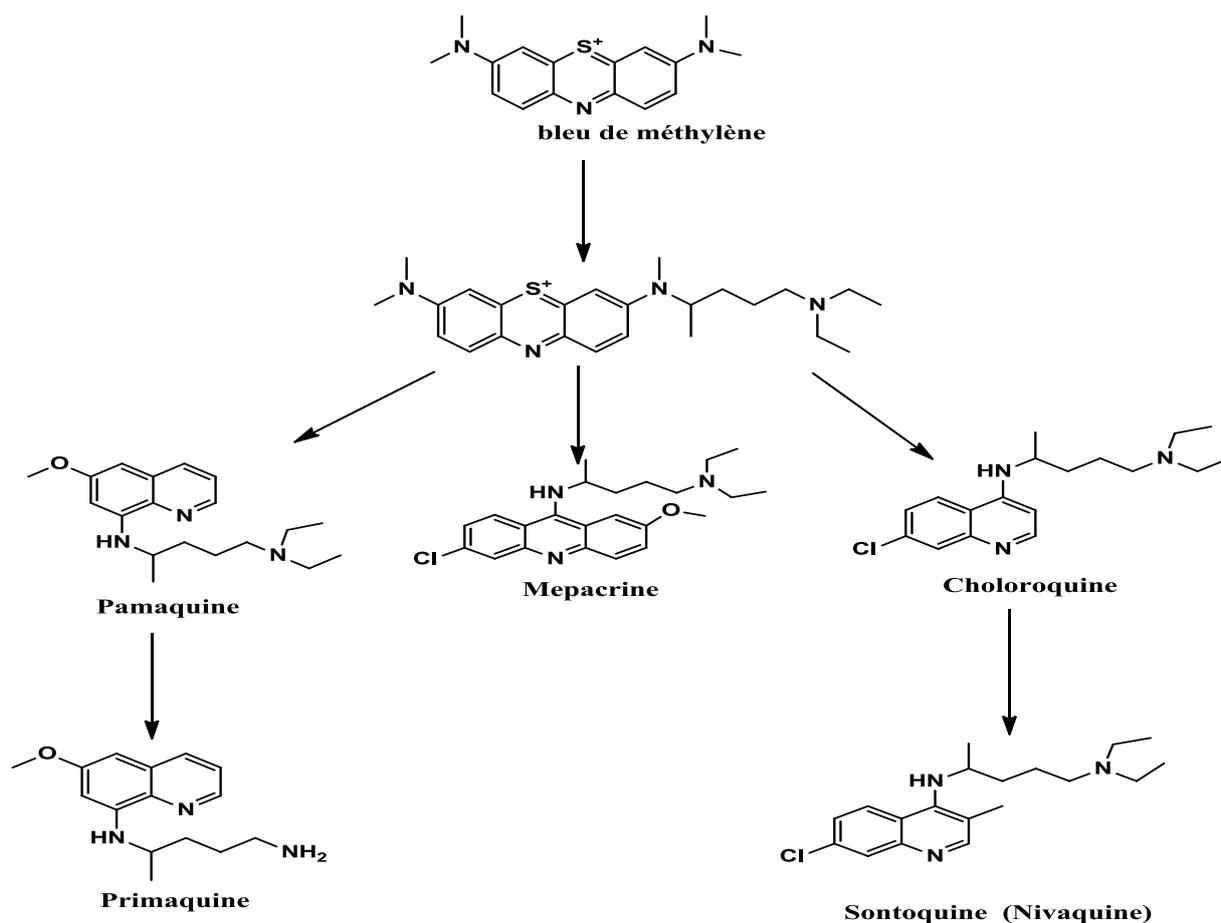


Schéma 4: le Bleu de Méthylène et ses dérivés synthétiques³⁴

II.3.2. La Chloroquine (CQ): (Nivaquine[®], Resochin[®], Aralen[®], Avlochlor[®])

La CQ est une 4-aminoquinoléine de synthèse qui a fait son apparition après la seconde guerre mondiale.⁵ Elle est efficace et bien tolérée. La popularité de la CQ était due à son efficacité et du faible risque d'effets secondaires lorsqu'elle est utilisée selon la dose prescrite.³⁰ Elle est commercialisée sous le nom de Nivaquine[®].

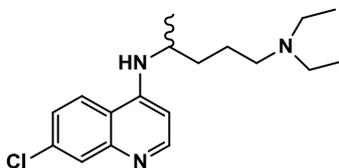


Schéma 5 : Structure moléculaire de la Chloroquine

La CQ est issue d'une modification structurale d'un dérivé du Bleu de méthylène. Elle est constituée d'un noyau quinoléinique qui, lui-même, est substitué en position 7 par un atome de chlore et en position 4 par une chaîne diaminobutane. Elle porte aussi le groupe méthyle sur la chaîne alcoylée, ce qui a donné lieu à un centre stéréogénique.

La CQ est ainsi commercialisée sous la forme d'un mélange racémique. Ses deux énantiomères « *R* » et « *S* » ont cependant été isolés puis testés individuellement. Ils sont aussi actifs que la CQ racémate.³⁴ La CQ a été préparée en 1934 par Andersag comme un substitut à la Quinine lors de l'occupation de la plaine de Java par les troupes japonaises.³⁵ Elle était au début considérée comme toxique. Mais c'est en 1945 que son utilisation comme antipaludéen a été confirmée.³⁴

II.3.3. L'Amodiaquine(AQ) : (Flavoquine[®], Camoquin[®])

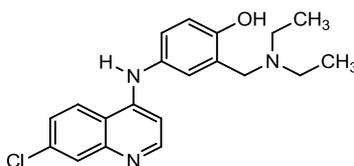


Schéma 6 : Structure moléculaire de l'Amodiaquine

L'Amodiaquine est un antipaludéen de synthèse de la famille des 4-aminoquinoléines découvertes en 1947. Elle a été développée dans le cadre d'un programme mis en œuvre par l'armée américaine (WRAIR) lors de la seconde guerre mondiale.^{36, 37} Elle est commercialisée sous les noms Camoquine[®] et Flavoquine[®].

La molécule d'AQ est une modification structurale de la CQ. Elle fait partie de la famille des bases de Mannich. Elle est ainsi caractérisée par la présence d'une chaîne amino-terminale contenant un noyau *o*-crésol substitué en 3' par le groupe diéthylaminométhyle.

L'AQ est généralement efficace contre les souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes. Toutefois, des résistances croisées avec la CQ ont été observées *in vivo* et *in vitro*.³⁸ L'AQ n'est pas conseillée en chimioprophylaxie à cause de sa toxicité. En 1990, son utilisation à titre curatif a été déconseillée par l'OMS.³⁹ Mais, du fait de son efficacité dans le traitement des accès simples, et faute de mieux, l'usage de l'AQ a de nouveau été recommandé, surtout lorsqu'elle est en association avec l'Artéméther.^{40a}

II.3.4. La Naphtoquine

La Naphtoquine a une structure apparentée à celle de l'Amodiaquine. Elle est actuellement en développement clinique en combinaison avec l'Artémisinine. (Voir page 19).^{40b}

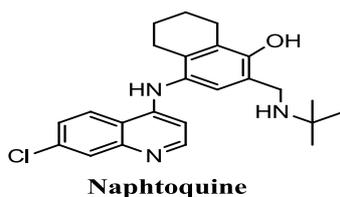


Schéma 7 : Structures moléculaires de la Naphtoquine

II.3.5. Les bisquinoléines

Les bisquinoléines sont composées d'une chaîne alkylée liant deux noyaux quinoléines. Abandonnées pendant un certain temps pour des raisons de toxicité, elles connaissent depuis quelques années un regain d'intérêt.^{41, 42, 43, 44} Dans la recherche de dérivés quinoléiques capables de surmonter la CQR, une attention particulière a ainsi été portée à la synthèse de dérivés bis (quinolyl)pipérazines tels que la Pipéraquine, l'Hydroxypipéraquine, et la Dichloropipéraquine.⁴⁵ Les propriétés antipaludiques des bisquinoléines sont en relation avec leur structure volumineuse qui fait qu'ils sont difficilement expulsés hors de la vacuole digestive, le site d'action des aminoquinoléines.⁴⁶

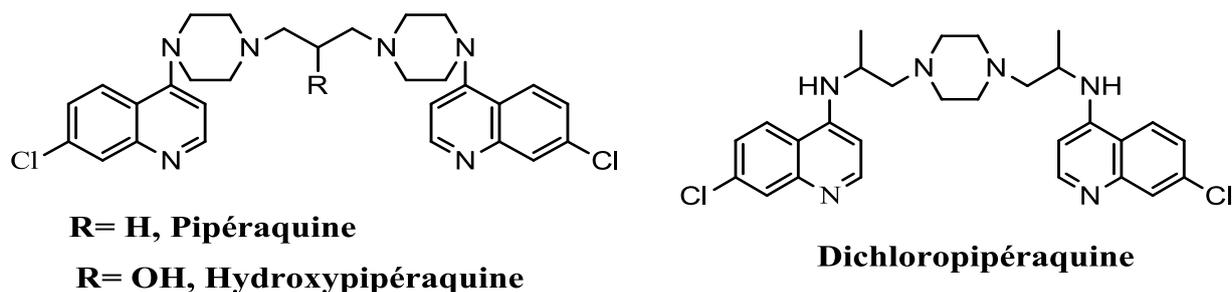


Schéma 8 : Structures moléculaires de bisquinoléines

II.4. Les aminoalcools ou aryl-amino-alcools

II.4.1. La Méfloquine (MQ) : (Lariam[®])

C'est un antipaludéen de synthèse de la même famille que la CQ. Elle est active contre toutes les espèces d'hématozoaires humains, principalement *Pl. falciparum*.⁴⁷

La synthèse de la Méfloquine a été décrite pour la première fois en 1971 par Ohnmacht *et al*, 1970. Elle est commercialisée sous la marque déposée Lariam[®].

La synthèse asymétrique de la (11R, 12S)-MQ a été réalisée en 1993 par Les Laboratoires La Roche.⁴⁸ Dans la pratique Clinique, la MQ est couramment utilisée sous forme de mélange racémique des énantiomères érythro (+)-(11R, 12 S) et (-)-(11S, 12R).⁴⁹

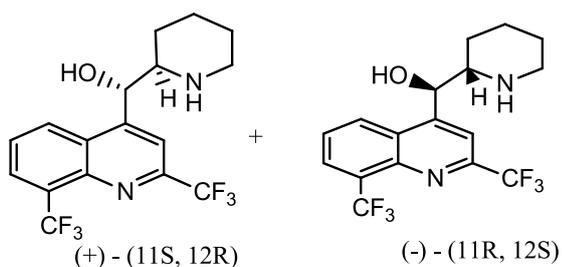


Schéma 9 : Structure moléculaire de la Méfloquine

II.4.2. L'Halofantrine (Halfan[®])

Comme la Méfloquine, L' Halofantrine a été développée par l'institut de recherche Walter Reed Army Institute of Research à partir d'une série de méthanol phénanthrène dont l'activité a été découverte lors de la seconde guerre mondiale.³⁴ Sa synthèse a été décrite pour la première fois en 1972.⁵⁰ La structure de l'Halofantrine est formée du noyau 6-trifluorométhylephénanthrène portant en position 9 une chaîne α -dibutylamine et deux atomes de chlore en position 1 et 3. Elle est commercialisée sous le nom Halfan[®]. Mais malgré son efficacité, son usage est fortement déconseillé chez les sujets ayant développé des antécédents cardiaques. Elle a été retirée de l'usage médical au profit de la Luméfantrine.

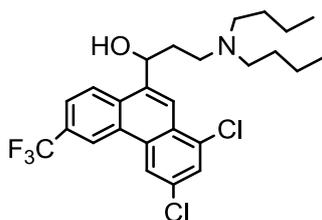


Schéma 10 : Structure moléculaire de l'Halofantrine

II.4.3. La Luméfantrine ou Benflumétol: (Riamet[®], Coartem[®])

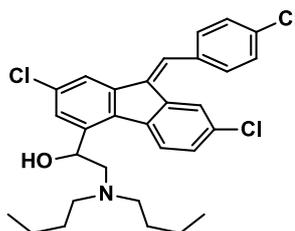


Schéma 11 : Structure moléculaire de la Luméfantrine

Elle a été développée dans les années 1970 par l'Académie Militaire des Sciences Médicales à Pékin. Elle a été enregistrée comme médicament antipaludique en Chine en 1987.⁵¹ Sa structure est un peu apparentée à celle de l'Halofantrine. Elle est commercialisée sous sa forme racémique.

II.5. Les amino-8-Quinoléines

La classe des 8-aminoquinoléines (8-AQ) des antipaludéens est extrêmement importante dans la lutte contre le paludisme. Cette classe de molécules est unique en raison de l'efficacité contre les formes récidivantes de paludisme.^{52,53}

II.5.1. La Pamaquine

La Pamaquine est le deuxième antipaludéen de synthèse après le Bleu de Méthylène. Elle a été synthétisée pour la première fois en 1926. La Pamaquine a été utilisée depuis les années 1940 pour lutter contre les stades hépatiques au cours d'une infection à *plasmodium vivax*.⁵⁴ Elle est le seul médicament disponible pour la prévention des rechutes de paludisme.⁵⁵ Elle a été utilisée pour la première fois par les militaires américains pendant la guerre de Corée.⁵⁶ Elle est active sur les schizontes hépatiques primaires, dormants et sur les gamétocytes de toutes les espèces de *Plasmodium* et sur les formes asexuées circulantes de *Pl. vivax* et de *Pl. ovale*.⁵⁶

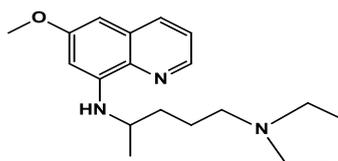
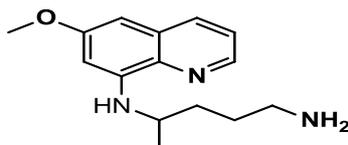


Schéma 12 : Structure moléculaire de la Pamaquine

II.5.2. La Primaquine : (Primaquine®)

La guerre dans le pacifique en 1941 a créé un besoin stratégique d'urgence aux Etats-Unis de médicaments pour prévenir la rechute de paludisme. Les études pendant et après la seconde guerre mondiale étaient axées sur les 8-aminoquinoléines, parce que dans les années 1920, la Pamaquine avait prouvé son efficacité, mais était trop toxique.⁵⁵ De ce fait, des efforts considérables ont été entrepris aux Etats Unis pour faire varier sa structure, ce qui a fait que, sous la pression de la guerre de Corée, la Primaquine a été introduite en 1952.³⁴ Elle a été officiellement autorisée comme médicament antipaludique dans la même année par la Food and Drug Administration (FDA).⁵⁷



Primaquine

Schéma 13 : Structure moléculaire de la Primaquine

II.5.3. La Tafénoquine : (Etaquine™)

La Tafénoquine (TQ) est un des dérivés améliorés des 8-aminoquinoléines.⁵⁸ Elle est plus lipophile que la Primaquine. La principale différence structurale est le substituant trifluorométhylphénoxy en position 5 qui lui confère une plus grande activité dans le sang et le foie ainsi qu'une activité sporonticide.⁵⁸ Elle a été testée dans plusieurs études cliniques de phase II et de phase III. Elle est actuellement en phase avancée de développement comme un agent prophylactique contre le paludisme et la seule molécule actuellement en développement clinique dans cette famille.^{59, 60}

La Tafénoquine agit sur toutes les étapes du parasite avec un potentiel de protection contre toutes les espèces de parasites.⁶¹

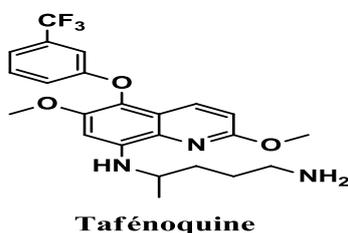


Schéma 14 : Structure moléculaire de la Tafénoquine

II.5.4. Autres 8-aminoquinoléines :

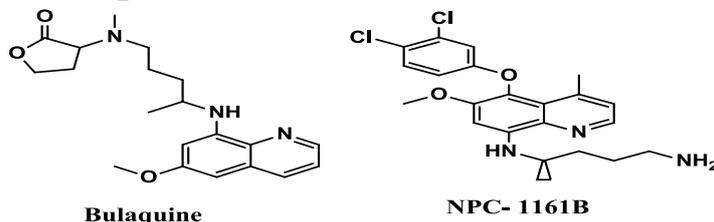


Schéma 15 : structure moléculaire de la Bulaquine et NPC-116B

II.6. Les antimétabolites ou les inhibiteurs des acides nucléiques

Dans ce groupe, on retrouve les antifolates, les naphtoquinones et les antibiotiques.

Ce sont des composés destinés à inhiber la synthèse des cofacteurs folates qui sont nécessaires à la synthèse nucléotidique et le métabolisme des acides aminés.⁶²

II.6.1. Les antifolates

Ils sont répartis en deux familles : la famille des antifoliques et celle des antifoliniques.

II.6.1.1. Les antifoliques :

Ce sont des inhibiteurs de la dihydropteroate synthase (DHPS) qui produit l'acide folique. Le plus utilisé en Afrique est la Sulfadoxine (SFX).⁵

Les sulfones et les sulfonamides ont été très utilisés pendant la seconde guerre mondiale.

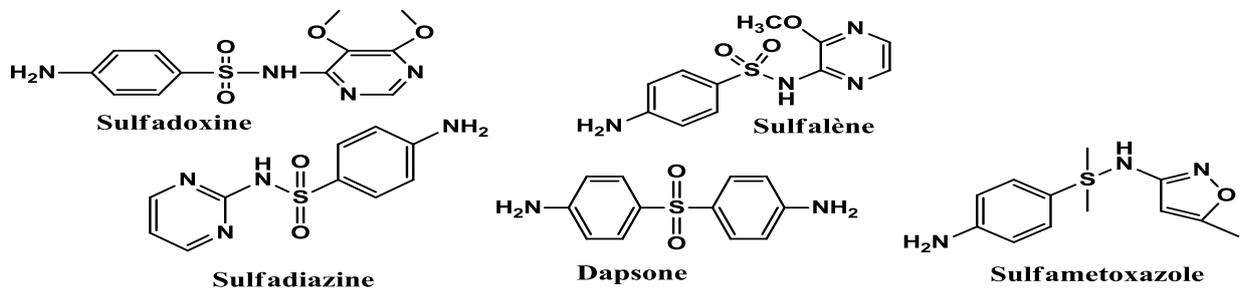


Schéma 16 : Structures moléculaires des antifoliques

II.6.1.2. Les antifoliniques :

Ce sont des inhibiteurs de la déhydrofolate réductase (DHFR) qui produit l'acide folinique.

Dans cette famille, on retrouve le Proguanil et la Pyriméthamine.

II.6.1.2.1. Le proguanil (PRG), commercialisé sous le nom de Paludrine® :

Il est un biguanide synthétisé en 1948. Il a été développé suite à l'invasion de l'Indonésie par les japonais pendant la seconde guerre mondiale qui a privé les armées alliées de leur unique source en Quinine.⁵

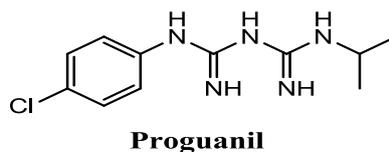


Schéma 17 : structure moléculaire du Proguanil

II.6.1.2.2. La pyriméthamine (PY):

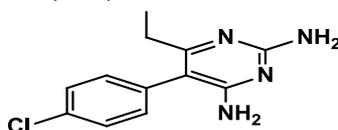


Schéma 18 : structure moléculaire de la Pyriméthamine

Le succès du PRG a stimulé la recherche sur les dérivés des pyrimidines et a abouti à la synthèse de la Pyriméthamine.^{63, 64}

II.6.1.2.3. Autres composés antifoliniques :

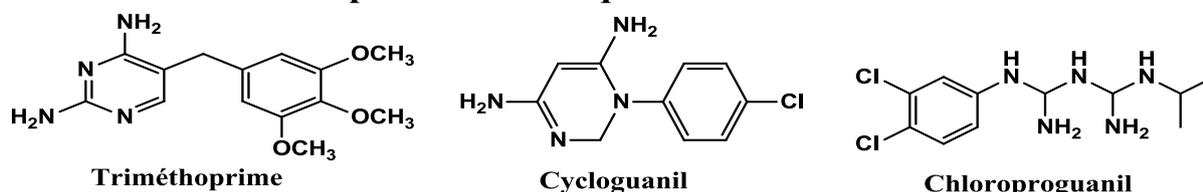


Schéma 19 : Structures moléculaires de la Triméthoprime, la Cycloguanil et la Chloroproguanil

II.6.2. L'Atovaquone (ATV) (Welvone®)

Elle est le composé le plus connu du groupe des naphthoquinones. C'est un inhibiteur puissant des fonctions mitochondriales. Prise seule, elle a un peu d'impact thérapeutique mais en combinaison avec un autre anti-métabolite (le Proguanil), on observe une synergie d'action intéressante.⁶⁵ Elle tue le parasite en inhibant la dihydroorotate réductase, quatrième enzyme de la synthèse des pyrimidines.⁶⁶ Afin d'éviter l'apparition rapide de résistance à l'Atovaquone, la combinaison avec le proguanil a été développée.⁶⁷ Un autre dérivé de l'Atovaquone nommé PhQN-6 dont la structure est donnée ci-dessous a été synthétisé.

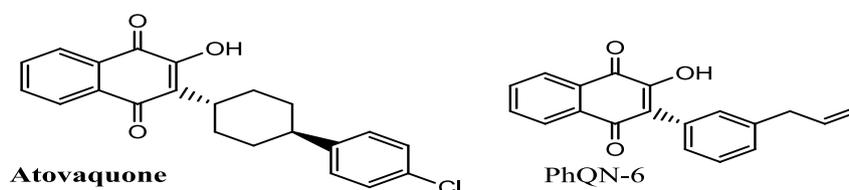


Schéma 20 : Structures moléculaires de l'Atovaquone et PhQN-6

II.6.3. Les antibiotiques

Divers antibiotiques qui sont connus pour être des agents antibactériens présentent également une activité antipaludique.⁵⁸ Dans cette famille on retrouve les tétracyclines (Doxycycline) et les macrolides (érythromycine, azithromycine et clindamycine).

II.6.3.1. Les tétracyclines : Doxycycline (DOX)

C'est un antibiotique de la famille des cyclines. La DOX est recommandée en prophylaxie dans les zones de multirésistance ou en association avec la Méfloquine ou la Quinine dans le traitement de l'accès simple ou de l'accès grave à *Pl. falciparum*.^{68, 69}