

RÉSUMÉ

Ce travail de thèse a été mené dans l'optique de participer à la recherche de nouveaux antipaludiques provenant de plantes endémiques des Mascareignes.

La première partie de ce travail est consacrée au criblage antiplasmodial *in vitro* réalisé sur 64 plantes provenant de l'île de la Réunion. Ces plantes ont été sélectionnées selon plusieurs critères : leurs endémismes, leurs usages traditionnels, ainsi que leurs inscriptions à la Pharmacopée. L'objectif principal de cette partie du travail consistait à mettre en évidence les plantes présentant une activité antiplasmodiale prometteuse ($IC_{50} < 15 \mu\text{g/mL}$). Parallèlement, le second objectif était de valoriser la flore locale. Plusieurs plantes se sont avérées être intéressantes : le *Casearia coriacea*, le *Poupartia borbonica* et le *Vernonia fimbriifera* dont les IC_{50} sont inférieures à $10 \mu\text{g/mL}$. Le *Poupartia borbonica* a été sélectionné en vue de réaliser des tests phytochimiques et pharmacologiques approfondis.

La deuxième partie du travail est consacrée à l'exploration phytochimique et pharmacologique de cette plante endémique. Un fractionnement bioguidé a été entrepris et a conduit à la mise en évidence de trois nouveaux composés, des dérivés d'alkylcyclohexenones, les poupartones A, B, et C. Ces trois molécules présentent une activité antiplasmodiale prometteuse ($IC_{50} < 2 \mu\text{M}$). La poupartone majoritaire, la poupartone A, a été testée *in vivo* sur un modèle murin. Son potentiel antipaludique a été confirmé, puisqu'une dose de 15 mg/kg a permis une réduction de la parasitémie de presque 70%, 7 jours après l'infection. Cependant, une certaine toxicité a été observée.

La troisième partie de cette thèse a consisté à mettre en évidence des pistes quant aux mécanismes de toxicité liés aux poupartones. Des tests sur larves de Zebrafish exprimant une fluorescence vasculaire ou une fluorescence musculaire ont permis de mettre en évidence qu'une toxicité cardiaque semblait être une conséquence d'un mauvais état général. L'atteinte la plus rapide et la plus marquée, sur toutes larves confondues, était liée à une toxicité de contact importante. Des tests de toxicité cellulaire réalisés avec des techniques d'imagerie en temps réel sur deux lignées cellulaires ont mis en évidence une hétérogénéité d'action. Cependant, la poupartone B induit des modifications importantes de l'adhésion cellulaire, ainsi que des mécanismes de type apoptotique.

La dernière partie de ce travail a eu pour principal objectif de neutraliser cette toxicité périphérique en ciblant spécifiquement les globules rouges parasités par *P. falciparum*. Des liposomes contenant la poupartone B ont été réalisés, ceux-ci ont été entourés d'héparine, connue pour lier spécifiquement certaines protéines exprimées par les globules rouges infectés. Des tests réalisés sur larves de Zebrafish ont démontré une diminution de la toxicité, et les tests réalisés sur *P. falciparum* ont établi que l'activité était améliorée, même sur les *Plasmodium* partiellement résistants à l'artémisinine.



Étude des potentialités antiplasmodiales de plantes endémiques des Mascareignes :
Poupartia borbonica Gmel., une nouvelle source de composés antimalariques prometteurs ?

A. LEDOUX

Université de Liège
Faculté de Médecine
Centre Interdisciplinaire de Recherche du Médicament
Laboratoire de Pharmacognosie (Pr. M. Frédérick)

Université Catholique de Louvain
Faculté de Pharmacie et des Sciences Biomédicales
Louvain Drug Research Institute (Pr. J. Leclercq)

LIÈGE université
Center for Interdisciplinary
Research on Medicines

UCLouvain
Université

Étude des potentialités antiplasmodiales de plantes endémiques des Mascareignes : *Poupartia borbonica* Gmel., une nouvelle source de composés antimalariques prometteurs ?



Allison LEDOUX
Pharmacien

Thèse déposée pour l'obtention du Doctorat en Sciences Pharmaceutiques et Biomédicales
Promoteurs : Prof. M. Frédérick et Prof. J. Quetin-Leclercq
Année académique 2018-2019