

ECOLE DOCTORALE DES  
SCIENCES DE LA MATIERE, DU  
RAYONNEMENT ET DE  
L'ENVIRONNEMENT.

Unité de catalyse et Chimie du Solide  
UCCS - UMR CNRS 8181

Discipline : Chimie Organique

NOM/PRENOM DU CANDIDAT : DUBAR Faustine

N° d'ordre : 40832

JURY :

Directeur de Thèse : BIOT Christophe

Rapporteurs : GASSER Gilles et PICOT Stéphane

Membres : MEUNIER Bernard, BOHIC Sylvain, MERCKX Anaïs, MICHALSKI Jean-Claude (Président) et DIVE Daniel (Invité)

TITRE DE LA THESE :

Avancées dans la compréhension des mécanismes d'action d'agents anti-apicomplexes : De la conception à l'imagerie *in vitro*

RESUME :

Les apicomplexes sont des organismes intracellulaires intervenant dans de nombreuses pathologies humaines. Parmi celles-ci le fléau du paludisme continue de tuer plus de 600000 personnes chaque année. Malgré tous les efforts déployés par les autorités de santé, le parasite du paludisme a développé de nombreuses résistances à tous les antipaludiques. Les alternatives aux traitements actuels sont donc très attendues. Le développement efficace de nouvelles molécules doit passer par la compréhension complète des mécanismes d'action des molécules actuelles et par la connaissance des mécanismes de résistance développés par le parasite. Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la compréhension du mécanisme d'action de la Ferroquine, un candidat médicament en développement par la Sanofi. Nous avons étudié l'impact de sa structure originale et de ses propriétés physico-chimiques sur son activité antipaludique. D'autre part, des études d'imagerie ont permis d'étudier l'accumulation et la localisation de cette molécule. Dans une seconde partie, nous nous sommes intéressés au développement d'analogues de la ciprofloxacine. Dans des études antérieures de pharmacomodulation ont montré que la transformation de la ciprofloxacine en prodrogue et l'insertion d'un ferrocène dans sa structure permettent une augmentation de l'activité. Ces travaux de thèse ont permis d'étudier l'influence du ferrocène sur l'activité de ces molécules. Des études d'imagerie ont également été mises en oeuvre sur cette famille de composés. Dans une dernière partie, nous nous sommes intéressés à une nouvelle classe thérapeutique originale dans le cadre du traitement du paludisme, les benzimidazoles.

Soutenance le 21 septembre 2012 à 10H00

Lieu : Amphithéâtre de l'IEMN