

## PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT DU PALUDISME : PROBLEMES, RECENTS DEVELOPPEMENTS ET PERSPECTIVES

B. PRADINES, H. VIAL, P. OLLIARO

*Med Trop* 2003 ; **63** : 79-98

**RESUME** • Le développement considérable et rapide des résistances aux médicaments utilisés contre le paludisme est une des motivations essentielles à la recherche de nouvelles molécules. Les récents progrès dans l'identification et le développement de nouvelles molécules devraient permettre d'avoir un choix plus important d'antipaludiques. Ceci devrait partiellement résoudre le dilemme auquel font face la plupart des agences de contrôle du paludisme : distribuer à grande échelle les antipaludiques les plus efficaces et minimiser le développement et l'extension des résistances. Le métabolisme des lipides, la dégradation de l'hémoglobine et les protéines y participant, l'interaction avec le transport de molécules, le métabolisme du fer, l'apicoplaste, la transduction du signal sont autant de voies et de cibles possibles pour de nouveaux antipaludiques. Au cours de l'évolution, les micro-organismes ont su déjouer les pièges qui leur sont tendus par l'environnement et notamment par leur hôte, l'Homme. On ne peut qu'espérer que l'ensemble des moyens mis en œuvre actuellement au niveau mondial permettra de déjouer tous les mécanismes de survie sélectionnés chez les Plasmodium, au cours de leur longue co-évolution avec Homme et Anophèle.

**MOTS-CLES** • Paludisme - Traitement - Prophylaxie - Résistance - Antipaludiques

### MALARIA PROPHYLAXIS AND TREATMENT: PROBLEMS, RECENT DEVELOPMENTS AND PERSPECTIVES

**ABSTRACT** • Rapid development of significant resistance to antimalarials has been a major force driving research to identify and develop new drugs. Recent progress in this field promises to lead to a much greater range of antimalarial agents. The availability of a broader battery of drugs should provide a partial solution to the dilemma faced by malarial control agencies, i.e., distributing antimalarial drugs as widely as possible without enhancing resistance. Avenues of research for development of new antimalarials include lipid metabolism, degradation of hemoglobin and proteins, interaction with molecule transport, iron metabolism, apicoplasty and signal transduction. Throughout the course of evolution, micro-organisms have thwarted traps set by the environment including those designed by man. One can but hope that the different approaches now being implemented on a worldwide bases will overcome the defense mechanisms that Plasmodium have deployed in their long co-evolution with humans and anopheles.

**KEY WORDS** • Malaria – Treatment – Prophylaxis – Resistance – Antimalarials.

Le développement considérable et rapide des résistances aux médicaments utilisés contre les maladies infectieuses est une des motivations essentielles à la recherche de nouvelles molécules. Le paludisme (ou malaria), une des plus vieilles infections décrites depuis plusieurs milliers d'années,

sevit de nouveau gravement dans le monde. Depuis les années 1940, les inhibiteurs de la synthèse des folates (sulfonamide et pyriméthamine) (Fansidar®) et les structures amino 4-quinoléines (chloroquine) (Nivaquine®) jouaient un rôle prépondérant et fantastique dans la thérapie et la chimioprophylaxie de cette maladie. Les propriétés insecticides du DDT découvertes dès 1936, étaient mises à profit dès 1944 pour la lutte contre les épidémies. Le paludisme fut protégé pendant de nombreuses années des dangers de la résistance, du fait des propriétés exceptionnelles de la chloroquine et de la lenteur d'apparition de la chloroquinorésistance (1). Au début des années 1960, le Programme global d'éradication du paludisme initié par l'Organisation Mondiale de la Santé a conduit à une diminution significative de l'endémie palustre. La stratégie suivie, à la fois antivectionnelle (assèchement des marais et usage massif d'insecticides tel que le dichlorodiphényltri chloréthane : DDT) et la mise en place d'une prophylaxie et d'une chimiothérapie du paludisme par la chloroquine, substitut de la quinine, peu toxique et peu chère a permis la disparition du paludisme dans le Sud de l'Europe, au Moyen

• Travail de l'Unité de Parasitologie, Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Marseille, France (B.P., Pharmacien Chimiste du SSA), de l'Institut Fédératif de Recherche 48, Marseille, France (B.P., Pharmacien Chimiste du SSA), du Laboratoire de Dynamique Moléculaire des Interactions Membranaires, CNRS UMR 5539, Université de Montpellier II, Montpellier, France (H.V., Directeur de Recherche) et du Steering Committee on Drugs for Malaria, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, World Health Organization, Geneva, Switzerland (P.O., Directeur de Recherche).

• Correspondance : B. PRADINES, Unité de Parasitologie, Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Bd. Charles Livon, Parc du Pharo, BP 46, 13998 Marseille-Armées, France • Fax : +33 (0) 4 91 15 01 64 • E-mail : bruno.pradines@free.fr •

• Article sollicité.

Orient et en Amérique du Nord, et une forte réduction de la morbidité palustre dans les régions sub-tropicales d'Asie et d'Amérique du Sud. Ce programme fut le plus efficace dans les régions où le taux de reproduction des infections était le plus faible. Son impact dans les zones de paludisme stable, où le taux de transmission était très élevé (et l'infrastructure des services de santé très limitée) essentiellement regroupées en Afrique intertropicale, fut transitoire et marginal.

Quinze ans plus tard, en 1969, les membres de l'Assemblée de l'Organisation Mondiale de la Santé devaient reconnaître les limites et, dans une certaine mesure, l'échec : les facultés d'adaptation du vecteur et du parasite avaient conduit à la propagation d'anophèles résistantes aux insecticides et de souches plasmodiales résistantes aux antipaludiques. L'extension de la chloroquinorésistance à l'ensemble des zones d'endémies palustres fut suivie par l'apparition et la diffusion de résistances à la plupart des autres antipaludiques non reliés structurellement (agissant donc par des mécanismes d'actions distincts) notamment les antifolates (2). Aujourd'hui, l'état du paludisme dans le monde (40 % de la population mondiale en zones à risque ; 300 à 500 millions de nouvelles infections chaque année ; 1,5 à 2,7 millions de morts annuelles) n'est pas très différent de celui rapporté par l'Organisation Mondiale de la Santé à la fin des années 40 (3 millions de décès et 300 millions de malades). En 1994, à l'initiative du Conseil Économique et Social des Nations Unies, et d'un certain nombre d'organismes de recherche, il fut décidé de mettre en place un agenda global de lutte contre le paludisme sur 30 ans. Il peut être espéré que les prochaines décennies verront la mise au point de principes vaccinaux dont il est difficile pour l'heure de prédire à la fois l'éventail de protection et la durée d'action. La chimiothérapie demeurera, au moins pour les 10 prochaines années, une méthode nécessaire pour la protection contre le paludisme. Seules des molécules à mode d'action originale pourront court-circuiter les résistances alarmantes des parasites circulant aux médicaments actuels.

Cette revue a pour objectifs de montrer l'arsenal thérapeutique actuel, les développements récents et les nouveaux concepts ou nouvelles molécules d'intérêt pour l'avenir.

Au cours de l'évolution, les micro-organismes ont su déjouer les pièges qui leur sont tendus par l'environnement et notamment par leur hôte, l'Homme. On ne peut qu'espérer que l'ensemble des moyens mis en œuvre actuellement au niveau mondial permette de déjouer tous les mécanismes de survie sélectionnés chez les Plasmodium, au cours de leur longue co-évolution avec l'homme et l'anophèle.

## L'ARSENAL THERAPEUTIQUE ACTUEL

### Les quinoléines (chloroquine, quinine, méfloquine, halofantrine, amodiaquine)

#### • La chloroquine

La chloroquine, synthétisée en 1934, est largement utilisée en prophylaxie et en thérapeutique du fait de son activité sur les quatre Plasmodium humains (3). Faiblement

toxique et bon marché, elle permettait de contrôler efficacement le problème posé par le paludisme. Suite à l'apparition, dans les années 1960, de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine en Asie du Sud-Est, en Amérique Centrale et en Amérique du Sud puis en Afrique (4-6), son utilisation est maintenant limitée. Bien qu'étudiés depuis de nombreuses années, ses modes d'action et mécanismes de résistance restent hypothétiques et toujours controversés.

L'accumulation de la chloroquine dans les érythrocytes infectés est préalablement nécessaire pour son activité et il est à peu près établi que l'accumulation de cette base faible dans la vacuole digestive du parasite est essentielle pour l'activité antipaludique (7,8).

Les hypothèses actuelles concernant le mécanisme d'action de la chloroquine se centrent autour de l'interaction de la drogue avec l'hématine, produit de dégradation de l'hémoglobine (9). En effet, dans la vacuole digestive, le parasite séquestre l'hématine libre dans une macromolécule non toxique pour lui-même, appelée l'hémozoïne (9, 10). Le mécanisme d'action le plus convaincant semble être une inhibition de ce processus responsable de la détoxification d'un métabolite produit lors de la dégradation de l'hémoglobine et très probablement l'empêchement de la cristallisation du métabolite hématine en hémozoïne, produit non toxique pour le parasite. Par ailleurs, l'utilisation des inhibiteurs de protéases qui empêchent la protéolyse de l'hémoglobine, réduit l'accumulation de la drogue dans le parasite. Ces résultats indiquent que l'accumulation de la chloroquine est due, au moins en partie, à une affinité spécifique pour l'hématine et non pas seulement au mécanisme de transport de la chloroquine à travers la membrane plasmique, que ce soit suite à un effet lysosomotropique (11, 12), ou par un échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> comme suggéré auparavant (13, 14).

Deux mécanismes pourraient rendre compte de cette interférence avec les fonctions de la vacuole digestive : (i) la liaison de la chloroquine à l'hème libre (ferriprotoporphyrine IX) empêchant son incorporation dans l'hémozoïne, des récentes études ayant montré que la chloroquine inhibait la polymérisation de l'hème (15, 16) ; (ii) une augmentation du pH vacuolaire qui altérerait la physiologie de cet organe. La chloroquine pourrait aussi interférer avec le transport intracellulaire (transport des vésicules d'endocytose contenant l'hémoglobine vers la vacuole digestive ou celui des enzymes lysosomales comme les protéases vers la vacuole digestive) (17) en augmentant le pH intravésiculaire (18).

Le pH du cytoplasme érythrocytaire est compris entre 7,0 et 7,2, celui du cytoplasme parasitaire entre 6,8 et 7,0 et celui de la vacuole digestive entre 4,8 et 5,2. Nombre d'études montrent que les amino-4-quinoléines et les amino-alcools augmentent le pH interne de la vacuole digestive. Cette augmentation de pH pourrait inhiber indirectement l'activité des protéases acides (19), la pompe à protons ou le transport intracellulaire des macromolécules.

Cependant, il a été récemment montré que le pH de la vacuole digestive de souches résistantes est plus acide que celui de souches sensibles (20), ce qui est en contradiction avec le fait communément admis que la diminution de l'ac-

cumulation de la chloroquine est liée à une augmentation de pH vacuolaire.

L'acidification de la vacuole digestive empêcherait l'action toxique de la chloroquine contre le parasite en raison des effets du pH sur la solubilité de l'hème non polymérisé présent dans la vacuole (i) la cristallisation (ou polymérisation) s'effectue à des pH inférieurs à 5,5 et est instantanée à pH 5,3; (ii) la chloroquine se lie à l'hème soluble mais pas à l'hème insoluble ou à l'hémozoiné (21). L'acidification de la vacuole digestive facilite donc la cristallisation de l'hématine, diminuant du même coup l'interaction de la chloroquine avec sa cible. Cependant, une longue exposition du parasite à la chloroquine entraîne une acidification du pH vacuolaire de la souche chloroquinosensible mais pas de changement significatif du pH de la vacuole digestive de la souche chloroquinorésistante (22). Cette acidification serait due à une réponse physiologique à la présence de chloroquine et n'interviendrait qu'après l'action de la chloroquine.

La résistance à la chloroquine est bien connue pour être reversée par le vérapamil, un inhibiteur de la résistance multiple aux drogues chez les cellules cancéreuses (23), suggérant que la résistance à la chloroquine chez *P. falciparum* serait similaire à celle observée chez des cellules cancéreuses de mammifère multirésistantes. Dans les cellules cancéreuses, les résistances sont alors dues à l'induction d'une P-glycoprotéine codée par le gène *mdr* (multi-drug resistance) (24). Par analogie, il a été supposé que les parasites résistants expulsent activement la chloroquine (25) probablement grâce à un transporteur codé par un gène de type *mdr* (26). Deux gènes, *pfmdr1* et *pfmdr2*, homologues aux gènes *MDR* de mammifères, ont été identifiés chez *P. falciparum* (27,28). Pgh-1, le produit de *pfmdr1*, est localisé dans la membrane de la vacuole digestive (26) et pourrait donc bien être impliqué dans le transport de molécules à travers cette membrane (29). Il a été initialement suggéré que la protéine Pgh-1 faisait sortir la chloroquine hors de la vacuole (phénomène d'efflux) et était surexprimée chez les parasites chloroquinorésistants (25). Cependant, la résistance à la chloroquine n'est pas corrélée au niveau d'expression de la Pgh-1 (30), peut même être associée à une diminution du nombre de copies de *pfmdr1* (31) et des expériences de croisement des souches résistantes et sensibles à la chloroquine ont montré que les mutations dans le gène *pfmdr* ne sont pas liées à la résistance ce qui a remis en cause le rôle central de ce gène dans le mécanisme de résistance à la chloroquine (32). Une autre hypothèse évoquée était que la pompe Pgh-1 permettait l'entrée (et non la sortie) de la chloroquine dans la vacuole digestive. Cette hypothèse était compatible avec une résistance due à des mutations du gène *pfmdr1* ou associée à une diminution du nombre de copies de *pfmdr1*, une mutation sur le codon tyrosine-86 étant associée à une résistance à la chloroquine (33). Mais, des études, sur un nombre plus important d'échantillons, ont montré que la résistance à la chloroquine n'était finalement pas liée à cette mutation (34, 35). Le rôle de pompe de la Pgh-1 (entrée ou sortie) pourrait ne pas être lié à la résistance à la chloroquine. La protéine Pgh-1 pourrait agir comme un canal chlore ou comme

modulateur d'un tel canal (36). Elle permettrait l'acidification de la vacuole digestive et les mutations sur Pgh-1 entraîneraient une alcalinisation de la vacuole digestive. Mais cette hypothèse n'est pas en accord avec les données récentes qui montrent un pH plus élevé chez les parasites sensibles (20-22). Les liens entre Pgh-1 et résistance à la chloroquine restent donc à ce jour hypothétiques.

Plus tard, cette résistance a été associée à des polymorphismes complexes dans une région de 36 Kb sur le chromosome 7 (37). Les gènes *pfcg1* et *pfcg2* situés sur le chromosome 7, furent identifiés dans cette région (38). La protéine *cg2* codant une protéine unique transmembranaire localisée dans la membrane du cytosol pourrait être impliquée dans le transport de la chloroquine et dans l'inhibition de la polymérisation de la protoporphyrine IX. Des polymorphismes complexes de *pfcg2* ont été associés à la résistance à la chloroquine (39,40). Mais une étude ultérieure, basée sur le remplacement de ces deux gènes chez les souches résistantes par ceux des souches sensibles à la chloroquine, indique que la résistance à la chloroquine ne serait pas toujours corrélée à ces gènes (41).

Récemment, *pfctc*, un gène codé par 13 exons, a été identifié près de *pfcg2* sur le chromosome 7 (42). Il code une protéine de 424 acides aminés qui serait un canal ou transporteur permettant de traverser la membrane de la vacuole digestive. Une mutation du codon 76 associée à plusieurs autres mutations est présente chez tous les isolats résistants et absente chez les isolats sensibles. *Pfctc* T76 peut être utilisé comme marqueur pour la surveillance de la chloroquinorésistance (43-45). Cependant, ce marqueur est également présent chez des isolats présentant une faible diminution de sensibilité et qui sont éliminés par un traitement standard par la chloroquine, ce qui limite son intérêt dans la surveillance aux régions à faible prévalence de chloroquinorésistance comme le Mali (1).

#### • L'amodiaquine

Récemment un renouveau d'intérêt est apparu pour l'amodiaquine dans le traitement de l'accès simple. Elle montre des taux d'échecs parasitologiques et cliniques plus faibles que la chloroquine, dans le traitement d'enfants en Gambie (46) et au Sénégal, au Cameroun, au Gabon et au Congo (47,48). Du fait de sa toxicité hépatique et sur la moelle osseuse au cours de traitement de longue durée (49), elle n'est pas recommandée en prophylaxie. Mais, aucune toxicité sérieuse n'a été rapportée au cours de traitement par amodiaquine (50,51). Le mode d'action de l'amodiaquine semble être le même que celui de la chloroquine. L'accumulation de l'amodiaquine est corrélée à celle de la chloroquine et est aussi diminuée chez les isolats chloroquinorésistants (52). De plus, des mutations sur le gène *pfmdr1* sont associées à une résistance à l'amodiaquine (53). Comme la chloroquine, l'amodiaquine peut inhiber la polymérisation de l'hème (15,54) à des concentrations plus faibles que celles de la chloroquine (55), probablement en inhibant la dégradation de l'hème par la glutathione (56).

• *La quinine*

La quinine était utilisée par les médecins avant même que le paludisme soit une pathologie reconnue. Les premiers cas documentés de résistance ont été rapportés dans les années 1960 au Brésil et en Asie du Sud-Est puis deviennent moins rares dans les années 1980 (57-59). En Asie du Sud-Est, la quinine est utilisée en association avec la tétracycline (60-62) ou la clindamycine (63). La quinine reste le principal antipaludique recommandé dans la traitement du paludisme grave. La quinine a une activité optimale contre les trophozoïtes âgés et les jeunes schizontes (64, 65). La quinine se lie aussi à l'hème (66) et inhibe la cristallisation de l'hème (54, 55). Le complexe quinine-hème est capable d'endommager les membranes parasitaires par peroxydation lipidique (67) et par libération d'hème en présence de glutathion (68). La quinine bloque les canaux Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> des cellules de mammifères. Elle entraîne aussi une diminution de conductivité électrique dans la membrane des hématies parasitées, suggérant qu'elle bloque aussi le transport ionique (69).

La sensibilité des isolats à la quinine est généralement indépendante de celle à la chloroquine ou à la méfloquine. Cela suggère que les mécanismes de résistance à la quinine sont différents de ceux de la résistance à la chloroquine ou à la méfloquine. Alors que la surexpression *in vitro* du gène *pfmdr1* entraîne une résistance à la fois à la quinine et à la méfloquine (70-72), les isolats résistants à la méfloquine sont le plus souvent sensibles à la quinine et vice versa (73-75).

• *La méfloquine*

La méfloquine (quinoléinéméthanol) est le résultat de la collaboration du *Walter Reed Army Institute of Research* (WRAIR), de l'OMS et de Hoffman-La Roche. Son emploi est réservé à la chimioprophylaxie en monothérapie ou associé en chimiothérapie du paludisme chloroquino- et/ou multirésistant. Cependant, la résistance à la méfloquine est maintenant bien documentée en Indochine, en Afrique de l'Est et en Afrique de l'Ouest, où des cas sporadiques apparaissent régulièrement (76-79). L'efficacité de la méfloquine en Thaïlande a diminué de 90 % en 1985 à moins de 50 % (80). Les 1200 militaires brésiliens qui composaient la force de maintien de la paix en Angola en 1995-1996, ont suivi une prophylaxie à la méfloquine pendant six mois. Il a été observé 21 % d'accès palustre pendant cette période avec 3 décès dus au paludisme grave (81). Les effets secondaires de la méfloquine sont encore très controversés. L'utilisation de la méfloquine chez les aviateurs (82) et chez des militaires (83) suggérerait que cette molécule est relativement sans danger en prophylaxie. Cependant, la méfloquine est associée à des syndromes neuropsychiatriques (84-87).

Le mécanisme d'action de la méfloquine n'est pas encore connu. Il a été montré que, comme toutes les quinoléines, elle inhibait la cristallisation de l'hème (54, 55). La résistance *in vitro* à la méfloquine est associée à une résistance à l'halofantrine et à la quinine avec une augmentation de sensibilité à la chloroquine (70). Elle serait due à une mutation sur l'acide aminé 86 sur le gène de *pfmdr1* (70). Une augmentation du nombre de copies et de l'expression de

*pfmdr1* semble corrélée à la résistance d'isolats thaïlandais à la méfloquine et à l'halofantrine (30). D'autres travaux ont montré que des polymorphismes sur la séquence de *pfmdr1* étaient associés à une augmentation de sensibilité à la méfloquine et à l'artémisinine (88).

• *L'halofantrine*

L'halofantrine (phénanthrène-méthanol) fait aussi partie du programme de recherche mis en place après la Deuxième Guerre Mondiale par le WRAIR. Elle a démontré en thérapeutique une efficacité dans les régions où la méfloquine n'avait plus d'action (89). Des cas de résistance à l'halofantrine ont été décrits. L'utilisation de l'halofantrine peut entraîner des troubles cardiaques (90-93).

Le mécanisme d'action de l'halofantrine reste inconnu. Il a été montré que, comme toutes les quinoléines, il inhibait la cristallisation de l'hème (54,55). La résistance *in vitro* à l'halofantrine serait associée à une résistance à la méfloquine et à la quinine mais une augmentation de sensibilité à la chloroquine est alors observée (70). L'augmentation du nombre de copies et de l'expression de *pfmdr1* semble corrélée à la résistance d'isolats thaïlandais à la méfloquine et à l'halofantrine (30).

**Sesquiterpènes lactones : dérivés de l'artémisinine**

Utilisés en médecine traditionnelle en Chine depuis plusieurs centaines d'années, les extraits de la plante *Artemisia annua* n'ont que récemment rejoint la panoplie des médicaments antipaludiques commercialisés. L'identification en 1972 du principe actif par un groupe de scientifiques chinois fut suivi d'études scientifiques assez complètes ayant permis d'identifier une nouvelle classe d'antiparasitaires de type peroxyde, qui n'a pas encore suscité de résistance réelle (94). L'artémisinine et la première génération de ses dérivés sont utilisées couramment depuis en Chine et en Asie du Sud-Est (95). Des centaines de dérivés ont été synthétisés et évalués *in vitro* et *in vivo* chez des animaux (96-100).

Plus rapides qu'aucun autre antipaludique sur la disparition des parasites du sang (101) et ne possédant que peu d'effets secondaires, ils sont d'une grande utilité dans le traitement des paludismes graves où l'artémether fait jeu égal avec la quinine, surtout dans les zones de multirésistance de *P. falciparum*. Mais leur élimination très rapide (demi-vie de quelques heures) impose des traitements longs (102, 103) ou des associations (101, 104), sous peine d'observer un taux de rechutes important. Ces composés sont donc associés à d'autres molécules comme la luméfantrine (105, 106) ou la méfloquine (105, 107). Quelques isolats présentent *in vitro* des sensibilités diminuées à l'artémether (108, 109) ou à l'artésunate (110). Des cas de résistance à l'artémisinine et à ses dérivés auraient été rapportés (111).

Le mécanisme d'action de l'artémisinine est un des mieux connus à l'heure actuelle (112-114). Le pont endoperoxyde paraît essentiel pour l'activité de l'artémisinine et de ses dérivés, les analogues n'en possédant pas étant inactifs (112, 115). Les endoperoxydes peuvent se décomposer en radicaux libres en présence de fer. Les piègeurs de radi-

caux libres ont la capacité d'inhiber l'activité antipaludique de l'artémisinine alors que les radicaux libres ou un fort taux d'oxygène l'augmentent (116-118). Le traitement de membranes d'hématies saines ou parasitées par des dérivés de l'artémisinine entraîne des dommages liés à la libération de radicaux libres et la production de composés oxydation caractéristiques (119, 120). L'artémisinine peut donc être considérée comme un composé pro-oxydant.

Mais certaines sesquiterpènes lactones, comme l'artéflène, ont des propriétés d'alkylation beaucoup plus faibles (121). L'hème libre, libéré pendant la digestion de l'hémoglobine, joue un rôle important dans la toxicité sélective de l'artémisinine vis-à-vis de *P. falciparum* (122). La libération de radicaux libres à partir de l'artémisinine dépend du fer, et plus particulièrement du fer (II). Le fer et surtout la ferroprotoporphyrine IX catalysent la décomposition *in vitro* de l'artémisinine (123-125). Des chélateurs du fer peuvent inhiber l'action de l'artémisinine (126). De fortes corrélations ont été trouvées entre la liaison de dérivés de l'artémisinine à la ferroprotoporphyrine IX et leur activité antipaludique (127). Il est désormais admis que l'activité de l'artémisinine nécessite son interaction avec la ferroprotoporphyrine IX (120, 122, 128, 129).

La capacité de l'artémisinine à inhiber la biosynthèse de l'hémozoïne est controversée. Pour Hawley et al., l'artémisinine et ses dérivés n'inhibent pas la cristallisation de l'hème (55). Pour d'autres, ils inhiberaient la cristallisation de l'hème (15, 130, 131).

L'alkylation de protéines spécifiques par l'artémisinine a été montrée (132, 133). Une de ces protéines a été purifiée et séquencée ; son gène a été cloné et exprimé. Elle fait partie de la famille des protéines de contrôle tumoral (TCCTP), qui sont cytosoliques. Cette protéine se lie *in vitro* à l'hème et réagit sélectivement avec l'artémisinine (112, 134). De même, l'artémisinine peut alkyler l'albumine humaine (135).

Il a été montré que des mutations du codon 86 sur le gène *pfmdr1* étaient associées à une augmentation de sensibilité à l'artémisinine conjointe à celle de la méfloquine (136).

### Hydroxynaphtoquinones (atovaquone)

L'atovaquone est couramment utilisé dans le traitement des pneumonies à *Pneumocystis carinii* (137) et dans les leishmanioses (138). Les premières évaluations de l'atovaquone dans les accès simples de *P. falciparum* ont montré une bonne réponse, mais associée à un taux de recrudescence élevé (139) pouvant atteindre 30 % (140). Afin d'éviter l'apparition rapide de résistances à l'atovaquone, sa combinaison avec le proguanil a été développée. Cette association est synergique *in vitro* (141, 142) et l'efficacité clinique de cette association a largement été démontrée (143-146). Cette association atovaquone-proguanil (ratio 2,5-1) est désormais commercialisée par le groupe Glaxo-SmithKline sous le nom de Malarone®.

L'atovaquone est une naphtoquinone analogue du coenzyme Q qui tue le parasite en inhibant indirectement la dihydroorotate réductase, quatrième enzyme de la synthèse des bases pyrimidines (147, 148). La diminution de la quan-

tité de dNTP produits (149) fait suite au fait que l'activité de cette enzyme ne peut être exprimée qu'en présence d'accepteurs d'électrons, les électrons issus de la réaction pouvant être passés directement à l'oxygène, accepteur final, via l'ubiquinone et la cytochrome oxydase. L'atovaquone se lie au complexe bc1 (complexe III), responsable de l'oxydation de l'ubiquinone générée par différentes déshydrogénases et de la réduction du cytochrome c, qui est ensuite lui-même oxydé par la cytochrome c oxydase (150). L'analyse de la séquence d'acides aminés constituant le cytochrome b plasmodial montre qu'il diffère de celui des autres organismes (151).

Initialement, il semblait que la synergie du proguanil était due à son activité antifolate, qui associée à l'effet de l'atovaquone sur la dihydroorotate déshydrogénase, inhibait la synthèse pyrimidique. Le proguanil n'a cependant aucune action comme antifolate, c'est son métabolite, le cycloguanil, qui est actif sur la dihydrofolate réductase (DHFR). Il a été montré que la synergie était due à l'action du proguanil et non du cycloguanil (141). En fait, le proguanil, qui seul n'a aucune action sur le potentiel membranaire de la mitochondrie, augmente la capacité de l'atovaquone à collapser ce potentiel lors de l'association (142). Ceci explique l'efficacité de cette association dans des régions où de nombreux échecs au proguanil sont observés (140). Il n'y a pas d'interaction dans les pharmacocinétiques des produits de l'association atovaquone-proguanil (152).

Des mutations associées à une résistance à l'atovaquone ont été trouvées sur le gène du cytochrome b de *Toxoplasma gondii* (153), *P. berghei* (154) et *P. falciparum* (155, 156), au niveau du site de fixation de l'atovaquone.

### Inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (DHFR) : proguanil et pyriméthamine

L'invasion de l'Indonésie par les Japonais pendant la Deuxième Guerre Mondiale a privé les armées alliées de leur unique source d'antipaludique, la quinine. Ceci a conduit à une recherche intensive et au développement du proguanil. Le succès du proguanil (157) a stimulé la recherche sur les dérivés des pyrimidines et la synthèse de la pyriméthamine (158). Cependant, leur efficacité a rapidement diminué en raison du développement rapide d'une résistance du parasite contre cette famille de molécules. La pyriméthamine a été alors associée à un sulfonamide, la sulfadoxine. Malheureusement, la résistance à l'association pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar®) s'est étendue rapidement. Elle reste cependant efficace dans un certain nombre de pays d'Afrique, comme la Côte d'Ivoire, la Gambie, le Nigeria, l'Éthiopie (6, 159). Le proguanil est associé à la chloroquine en prophylaxie. Mais, de plus en plus de souches sont résistantes à la chloroquine et au métabolite actif du proguanil, le cycloguanil. Dans certains pays, comme le Gabon, les taux de résistance *in vitro* à la chloroquine et au cycloguanil sont très importants (160). Différentes études, basées sur le génotypage de la DHFR, ont montré des taux élevés de résistance à la fois au proguanil et à la pyriméthamine, et ceci quel que soit le continent (161-165).

Le cycloguanil et la pyriméthamine agissent sur la voie des folates. Leur structure chimique est relativement similaire à celles des analogues de la pyrimidine (158). Le cycloguanil et la pyriméthamine sont des inhibiteurs de la DHFR chez *P. berghei*, *P. chabaudi* et *P. falciparum* (166-168).

Chez des souches de *P. chabaudi* résistantes aux antifolates, des altérations de l'affinité de liaison pour la molécule ont été observées mais pas d'altération dans l'expression de l'enzyme (169). L'enzyme de souches modérément et très résistantes à la pyriméthamine fixe de 15 à 500 fois moins la pyriméthamine que celle de souches sensibles (170). Il est vraisemblable que des mutations sur le gène DHFR altèrent la structure de la protéine et diminuent son affinité pour la pyriméthamine et le cycloguanil conduisant à une résistance aux inhibiteurs de la DHFR. Le gène de la DHFR de *P. falciparum* a été cloné en 1987 (171,172). L'analyse de souches résistantes à la pyriméthamine par induction expérimentale montre des mutations et des amplifications du gène (173,174). Les mutations sur le codon 108, 51, 59 et 164 sont associées à des résistances aux inhibiteurs de la DHFR (172,175). La mutation du codon 108 est nécessaire pour entraîner la résistance et les mutations des codons 51 et 59 augmentent le niveau de cette résistance (168,176,177). La résistance de *P. vivax* aux antifoliques n'est plus désormais considérée comme constitutive. Elle aurait été acquise sous pression médicamenteuse et serait liée aux mutations en 117, 58 et 57 de PvDHFR (178).

### Sulfones et sulfonamides

Les sulfones et les sulfonamides ont été très utilisés pendant la Deuxième Guerre Mondiale puis nettement moins avec l'utilisation de la chloroquine et de la pyriméthamine. Le plus utilisé des sulfonamides en Afrique est la sulfadoxine en association avec la pyriméthamine (Fansidar®) (6).

Les sulfones et les sulfonamides inhibent la dihydroptéroate synthase (DHPS) de *P. berghei* (179,180), de *P. chabaudi* (181) et de *P. falciparum* (182-183). Ces composés sont des analogues du PABA et agissent comme inhibiteurs compétitifs de la DHPS (183).

Le gène de la DHPS a été cloné en 1994 (184-185). Cette enzyme est bifonctionnelle. Son expression chez *E. coli* et sa purification indiquent une protéine de 83 kDa alors que par gel filtration, sa masse moléculaire est estimée entre 207 et 246 kDa, ce qui suggère que cette enzyme est formée de 2 à 3 sous-unités (183).

L'analyse de séquences du gène de la DHPS montre des différences d'acides aminés entre des souches sensibles et résistantes à la sulfadoxine (184,185). Des mutations des codons 436, 437, 540, 581 ou 613 sont associées à des diminutions de sensibilité à la sulfadoxine (186,187). Les enzymes recombinantes possédant des mutations en 437 ou en 437 plus 540 ont un rapport  $k_{cat}/K_m$  vis-à-vis du PABA qui diminue et une  $K_{inh}$  de sulfadoxine qui augmente (183). Les mutations sur la DHPS sont très souvent associées à des mutations sur la DHFR, suggérant que les loci impliqués sont très proches. Des mutations sur DHFR (codon 108) associées à des mutations sur DHPS (codon 540) entraînent une aug-

mentation de la résistance à l'association sulfadoxine-pyriméthamine (188).

### Antibiotiques (tétracyclines, macrolides)

Même si un macrolide, l'azithromycine, semble donner des résultats intéressants, ce sont surtout les tétracyclines qui, en inhibant la synthèse des protéines, possèdent une réelle, mais lente, activité antiparasitaire. La doxycycline (Vibramycine®, Tolexine®...) est ainsi utilisée en zone de multi-résistances (Asie principalement), en prophylaxie ou en association au traitement par la quinine.

Des études *in vitro* (189) et des études cliniques (190-192) montrent l'efficacité de la doxycycline dans le paludisme. Les tétracyclines agissent sur la mitochondrie plasmodiale qui, comme les eucaryotes, contient des ribosomes 70S. Mais, la tétracycline inhibe aussi la synthèse protéique par action sur les ribosomes 80S (193). Les tétracyclines agiraient en diminuant l'activité enzymatique de la dihydro-rotate déshydrogénase chez *P. falciparum* (194,195), probablement en inhibant sa synthèse. La doxycycline diminue le taux de NTP et de dNTP (196). Les tétracyclines nécessitent un temps de contact plus long que les autres antipaludiques pour être efficaces. De ce fait, la doxycycline est généralement utilisée en association avec d'autres molécules comme l'atovaquone (140), l'artésunate (197) ou la méfloquine (197).

Les macrolides, et plus particulièrement l'érythromycine, sont actifs vis-à-vis de *P. falciparum* (198, 199). L'activité antiplasmodiale de l'azithromycine a été montrée vis à vis de *P. falciparum* (200), de *P. yoelii* (201, 202), de *P. cynomolgi* (203) et dans des études cliniques (204). Elle a une meilleure activité et pharmacocinétique que l'érythromycine (205). Son efficacité est renforcée si elle est associée à l'artéméthér (206).

Il est à noter ici que certains antibiotiques dont la doxycycline et l'azithromycine peuvent inhiber la synthèse protéique par inhibition de certaines fonctions de l'apicoplaste, un reliquat d'un ancien chloroplaste identifié chez *P. falciparum* (207).

### Les schizonticides hépatiques et gamétocytocides

Dans cette classe de produits, la primaquine est le seul réellement actif sur les formes hépatiques et les formes sexuées du parasite. Elle est active contre les formes hépatiques de *P. falciparum* et *P. vivax* et surtout contre les formes hypnozoïtes de *P. vivax* et *P. ovale*, permettant donc la guérison définitive des infections de ces deux dernières espèces sans risque de rechute de la maladie. Cette molécule est également très active sur les formes gamétocytes des quatre espèces (208). Hélas, cette molécule est trop toxique pour pouvoir être utilisée à large échelle, surtout en Afrique où elle provoque des hémolyses chez les sujets déficitaires en glucose-6-phosphate déhydrogénase (G6PD). Un nouveau dérivé dans ce groupe, le WR 238605 ou Tafenoquine, mieux toléré et plus efficace, est à l'étude en phase clinique III (SKB) (209).



Tableau I - Quelques exemples de combinaisons des drogues antipaludiques déjà développées ou en cours de développement.

Drogues	Indications	Commentaires
Fansidar® (Sulfadoxine + Pyriméthamine)	Paludisme sans complication	Usage limité par la prédominance de résistance
Chlorproguanil / Dapsone	Paludisme sans complication	Essais cliniques en Phase III (03/2000)
Malarone® (Atovaquone + Proguanil)	Paludisme sans complication	Introduit récemment sur le marché
Co-artemether (Artemether + benflumetol)	Paludisme sans complication	En phase tardive de développement clinique

## Les associations

Comme dans la prise en charge des affections bactériennes, l'association de plusieurs molécules antipaludiques vise à améliorer l'efficacité du traitement, dans certain cas par synergie potentialisatrice, en rendant de toute façon hautement improbable l'émergence de résistances. En prophylaxie, seule l'association chloroquine-proguanil (Savarine®) est aujourd'hui recommandée chez l'adulte dans les zones de chloroquinorésistance modérée. En curatif, les associations font surtout appel aux antifoliques et antifoliniques. Si la pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar®) occupe une place importante dans les schémas thérapeutiques, d'autres associations jouent un rôle plus discret dans l'arsenal thérapeutique : pyriméthamine-dapsone (Maloprim®) en prophylaxie. Le Fansimef® (association triple de Fansidar® et de méfloquine) n'a pas fait la preuve de sa supériorité lors d'une utilisation large en Asie : elle impose un sous-dosage du com-

posant ayant la plus lente élimination, la méfloquine, qui risque de faire réémerger des résistances. Les associations utilisant qinghaosu et amino-alcool (artésunate-méfloquine ou artémether-luméfantine, dénommé co-artémether) commencent à être utilisées en Asie dans les zones de multirésistance. Il est un peu tôt pour que l'on puisse avoir une idée exacte de leur avenir, qui semble prometteur. Quelques exemples des différentes combinaisons de drogues actuellement utilisées ou en cours d'optimisation sont décrits dans le tableau I.

## RECENTS DEVELOPPEMENTS ET NOUVELLES CIBLES

La figure 1 présente les principaux organites des trophozoïtes de *P. falciparum* qui sont considérés comme associés aux cibles avérées des principaux antipaludiques actuels et aux cibles potentielles des molécules en cours d'évaluation.

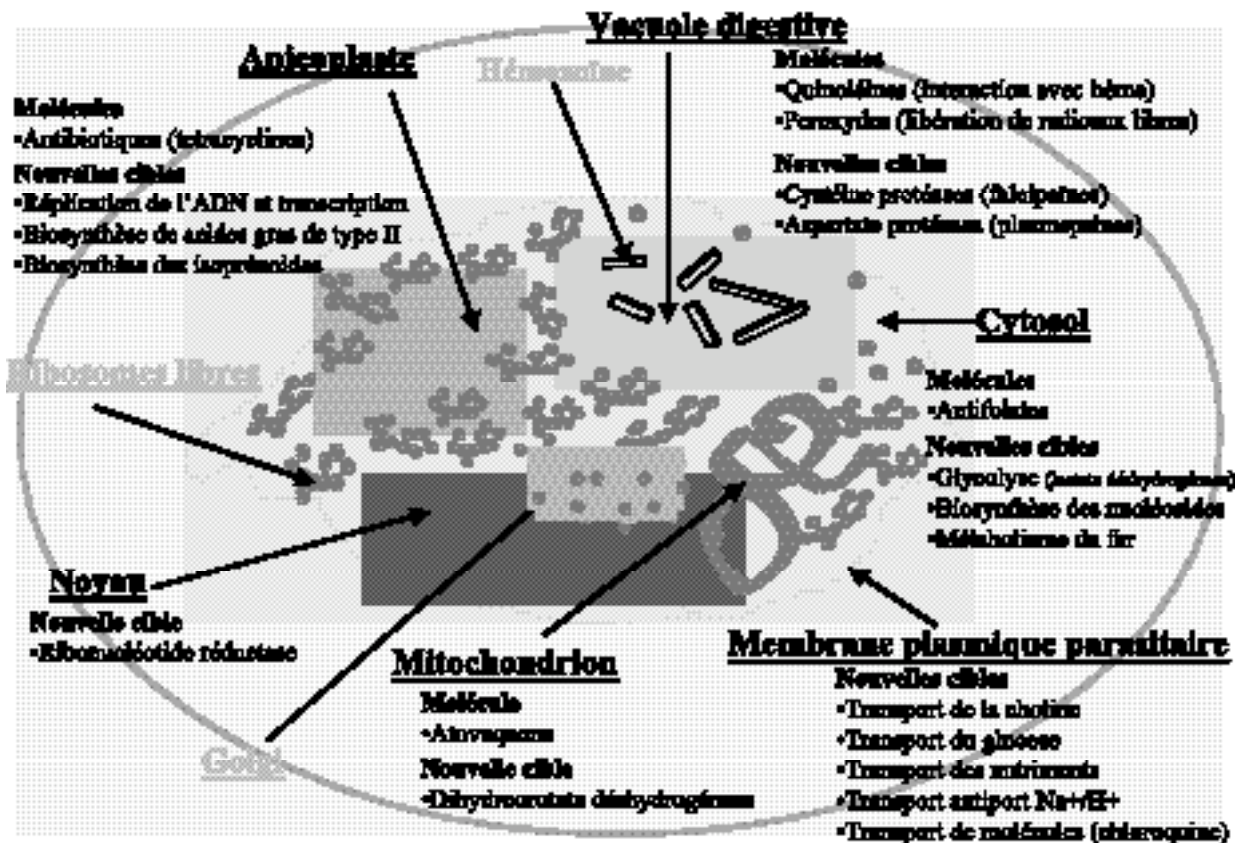


Figure 1 - Cibles avérées et potentielles des antipaludiques actuels et des nouvelles molécules en cours d'évaluation.

## Métabolisme des lipides

Le développement intraérythrocytaire de *Plasmodium* du stade anneau au stade schizonte, nécessite la biogenèse d'une quantité considérable de nouvelles membranes: membrane de la vacuole parasitophore, membranes plasmique et nucléaire du parasite et membranes des différentes organelles du parasite comme l'apicoplaste, la mitochondrie et la vacuole digestive. Les phospholipides dont le contenu érythrocytaire augmente de plus de 600 % après impaludation sont les constituants majeurs des membranes du parasite, alors que le cholestérol semble en être quasiment absent. La biogenèse membranaire considérable est donc accompagnée d'une abondante synthèse de phospholipides effectuée et coordonnée par le parasite car l'hématie a perdu toute capacité de synthèse lipidique de novo. Cependant, *Plasmodium* apparaît dépendant de l'hôte pour s'approvisionner en têtes polaires des phospholipides (choline, éthanolamine, sérine et inositol). Il puise également dans le plasma pour obtenir l'essentiel de ses acides gras (acides gras et lysophospholipides du sérum) qu'il ne peut synthétiser (voir aussi apicoplaste) (210,211).

Ces travaux ont favorisé l'éclosion d'une nouvelle approche pharmacologique du paludisme par substitution ou compétition d'analogues des têtes polaires ou par utilisation d'acides gras non-naturels. L'interférence la plus prometteuse aujourd'hui est un blocage du transporteur de choline qui fournit au parasite un précurseur indispensable pour la synthèse de la phosphatidylcholine, phospholipide majeur chez le parasite. En effet, l'entrée de choline dans l'érythrocyte qui s'effectue par diffusion facilitée (212), est une étape limitante dans la synthèse de la phosphatidylcholine, et constitue une cible potentielle pour de nouveaux antipaludiques par blocage par des inhibiteurs analogues de la choline. Le transporteur est cyclique, non sodium dépendant, asymétrique, et possède un groupement sulfhydryle, N-Ethylmaleimide-sensible en conformation face interne, l'étape limitante étant la réorientation du transporteur à vide. L'affinité du transporteur n'est pas modifiée après infection mais la vitesse d'entrée ( $V_m$ ) est 10 fois supérieure (213-218). L'entrée de choline dans l'érythrocyte est une première étape de contrôle, mais il est probable que son entrée dans le parasite soit aussi l'objet de diffusion facilitée, même si les acteurs de ce mécanisme de transport ne sont toujours pas formellement identifiés.

L'apport essentiel de l'approche dans le domaine de la chimiothérapie (environ 550 composés effecteurs synthétisés) a été de produire des molécules présentant une activité antipaludique (et antibabésia) *in vitro* à des concentrations (IC50) de micro à nanomolaires (environ 1 ng/ml). Les effecteurs sont des mimes de la choline qui possèdent une tête cationique, soit de type ammonium quaternaire (1ère génération ; G25, leader), soit de type 2-diaminopyridinium (2ème génération ; MS1 leader). Les essais menés au Cameroun sur des isolats de *P. falciparum* diversement chimiorésistants (150 isolats) n'ont montré aucune résistance croisée avec 5 autres antipaludiques courants.

Un de ces analogues de la choline, le G25 [1,16-hexadécaméthylènebis(N-méthylpyrrolidinium) dibromide], dont la CI50 *in vitro* sur *P. falciparum* est de 0,6 nM (214), a été plus particulièrement étudié. Le composé est plus actif sur les trophozoïtes âgés et les schizontes que sur les jeunes trophozoïtes en anneau et inhibe spécifiquement la biosynthèse des phospholipides. G25 apparaît efficace *in vivo* contre les *Plasmodium* murins (*P. chabaudi*, *P. vinckei petteri*) (214, 219) mais est encore plus efficace contre *P. falciparum* chez des singes. En effet, les expériences conduites chez des singes infectés par le paludisme humain à *P. falciparum* (31 singes traités) montrent des guérisons à des parasitemies supérieures à 20 % avec des doses aussi basses que 0,030 mg/kg (G25) ou 1,5 mg/kg (MS1) (administration intramusculaire). Les composés apparaissent aussi actifs contre *P. vivax* et peuvent guérir des singes *Rhesus* infecté par *P. cynomolgi* (220). Les parasites sont totalement et rapidement éliminés à des doses faibles de G25 et sans recrudescence. Enfin, des études plus récentes ont montré une accumulation sélective des composés dans les seules hématies parasitées (220). La raison de ce ciblage naturels des composés vers leurs cellules cibles n'est pas connue mais explique la puissance des composés et leur sélectivité.

Cette approche a longtemps été retardée par une faible absorption orale des composés de 1<sup>e</sup> et 2<sup>e</sup> génération. Depuis 1997, des composés dits de troisième génération faisant intervenir des bioprécurseurs (prodrogues) sont développés. Des expériences en dose unique contre *P. vinckei* chez la souris témoignent de la puissance de ces composés. L'absorption et les performances thérapeutiques de ces molécules dites de 3<sup>e</sup> génération sont excellentes, y compris *in vivo* chez le singe. Ces séries pourraient fournir rapidement maintenant un candidat pour des études précliniques.

## Protéases et dégradation de l'hémoglobine

Une fois dans la vacuole digestive, l'hémoglobine est soumise à un pH suffisamment acide pour dénaturer l'hémoglobine et libérer l'hème, mais cette dénaturation est très lente au pH de la vacuole digestive (221, 222). Des protéases parasitaires seraient nécessaires pour séparer efficacement l'hème de la globine. D'autres études sur des cultures de *P. falciparum* ont montré que la protéolyse de l'hémoglobine commence avant la libération de l'hème, et que les parasites contiennent des fragments d' $\alpha$ - et  $\beta$ -globines auxquelles il manque 15 à 25 acides aminés mais qui restent attachés à l'hème (223). De plus, l'inhibiteur de cystéine protéase E-64 inhibe la dissociation des tétramères d'hémoglobine (222), la libération de l'hème à partir de la globine (222), le métabolisme des  $\alpha$ - et  $\beta$ -globines (223), et la formation de l'hémozoiné (224). En considérant ces différents résultats, il apparaît que la cystéine protéase plasmidiale contribue à initier la dégradation de l'hémoglobine.

La vacuole digestive de *P. falciparum* contient au moins cinq protéases, les cystéine protéases falcipaine-1 et falcipaine-2 (225-227) et les aspartiques protéases plasmepsine I, II et IV (228-234). Chacune de ces enzymes participe à l'hydrolyse de la globine. Ces enzymes d'ivent *in vitro*



l'hémoglobine dénaturée (225,235). Ces protéases sont synthétisées sous la forme de proenzymes (226,233).

L'incubation d'hémoglobine avec des lysats de vacuoles digestives de *P. falciparum* génèrent des fragments de peptides de 8 à 49 acides aminés (232), suggérant que les falcipaines-1 et -2, les plasmepsines I, II et IV, ainsi que d'autres protéases entraîneraient de nombreux clivages sur les chaînes de globine. Une nouvelle protéine, la falcilysine, a été identifiée (236). Elle semble incapable de cliver l'hémoglobine ou la globine dénaturée mais dégrade les peptides. Des exopeptidases dans le cytosol pourraient générer des acides aminés libres à partir des peptides de globine exportés hors de la vacuole digestive.

Les inhibiteurs de protéases peuvent représenter des antipaludiques potentiels. Un certain nombre de classes de petites molécules, comme les fluorométhylcétone (237), les vinylsulfones (238), les chalcones (239) et les phénothiazines (240), inhibent l'activité des falcipaines et de ce fait la croissance parasitaire. En présence d'inhibiteurs de cystéine protéases, l'hémoglobine native s'accumule dans la vacuole digestive du parasite, suggérant que le processus entier d'hydrolyse de l'hémoglobine est ainsi bloqué (241). La sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* aux inhibiteurs de cystéine protéases n'est pas associée à celles vis à vis de la chloroquine, quinine, méfloquine, pyriméthamine, cycloguanil ou sulfadoxine (242) : ces fluorométhylcétone et vinylsulfones sont actives même sur des souches multirésistantes. Ces composés ont démontré leur efficacité *in vivo* sur des Plasmodium murins mais à fortes doses (243, 244).

La pepstatine est un inhibiteur des aspartique protéases qui bloque rapidement le développement des parasites en culture (245). Des inhibiteurs plus spécifiques soit de la plasmepsine I (246, 247), de la plasmepsine II (248-251), de la plasmepsine IV (234) ou de l'ensemble des plasmepsines (252) ont été identifiés.

Du fait que ces deux types de protéases (aspartique et cystéine) agissent en coopération pour dégrader l'hémoglobine, il semble logique d'utiliser leurs inhibiteurs spécifiques en association. Ils présentent un effet antiplasmodial synergique sur des souches en culture (245, 253). De plus, il a été montré que la pepstatine et les vinylsulfones en association entraînent des effets synergiques *in vivo* sur des souches murines (253).

### Interaction avec le transport de molécules

L'inhibition des voies de pénétration des nutriments et des électrolytes est considérée comme une stratégie potentielle antipaludique. Nous avons précédemment décrit le blocage du transport de la choline par des analogues de la choline. D'autres systèmes de transport peuvent être la cible potentielle d'antipaludiques (254), comme le transporteur du glucose (PFHT1) qui a été identifié et dont le gène a été transféré dans des oocytes de *Xenopus* (255), le transporteur de l'acide lactique (256), le canal Cl<sup>-</sup> impliqué dans le transport de certains nutriments (257, 258) ou les pompes Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPases ou Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (14,254). L'utilisation de ionophores, qui modifient les concentrations ioniques cytosoliques, est une stratégie antipaludique envisageable. Des dérivés iono-

phores ont montré une bonne activité *in vitro* vis à vis de *P. falciparum* (259-261) et *in vivo* sur des souches murines (262).

Différents composés comme le vérapamil (25, 263-265), la désipramine (266-269), des antihistaminiques (270-272), des dérivés anthracéniques (273, 274) ont démontré depuis une dizaine d'années leur capacité à augmenter l'activité *in vitro* de la chloroquine chez des souches résistantes à la chloroquine, en augmentant l'entrée de la chloroquine dans les hématies parasitées ou en diminuant sa sortie éventuelle (7,275). L'application clinique a été démontrée *in vivo* dans des modèles animaux (276,277) ou chez l'homme (278,279). La réversion de la chloroquinorésistance par le vérapamil serait due à la modulation de l'activité de la pompe Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> via la voie dépendante du calcium et de la calmoduline (13). Bray et col. ont montré que la capture de la chloroquine serait due à la liaison de la chloroquine à la protoporphyrine IX (11). Les réverseurs de la résistance à la chloroquine augmenteraient le pH des vésicules acides où la ferriprotoporphyrine IX est générée, et par la même augmenteraient l'affinité de la liaison chloroquine-ferriprotoporphyrine IX. Dzekunov (20), a montré que le pH vacuolaire d'une souche chloroquinorésistante était plus acide que celui d'une souche chloroquinosensible. Le vérapamil augmenterait le pH vacuolaire de la souche résistante à une valeur proche de celle de la souche sensible sans changer la valeur de la souche sensible (22). A ce pH, l'hème se trouverait pour sa plus grande proportion sous la forme d'hème soluble, la seule forme prête à se lier à la chloroquine (21).

### Interaction avec le métabolisme du fer

Le fer est nécessaire à la croissance de la plupart des organismes bactériens, fongiques, parasitaires et des cellules animales. La disponibilité du fer joue un rôle important dans les relations hôtes-parasites (280). Le rôle favorisant du fer dans la croissance est observé dans le paludisme (281,282). La façon dont le parasite acquiert le fer pour son métabolisme n'est pas encore connue, et différentes sources éventuelles ont été identifiées, comme le fer lié à la transferrine, le fer provenant de la ferritine de l'hématie parasitée, le pool labile de fer intraérythrocytaire et le pool ferrique provenant du catabolisme de l'hémoglobine dans la vacuole digestive du parasite.

Différents processus métaboliques du parasite intraérythrocytaire sont dépendants du fer. La captation du fer du parasite par des chélateurs peut désorganiser le métabolisme parasitaire en empêchant la synthèse de l'ADN et en inhibant nombre de réactions dépendant de phénomènes d'oxydoréduction médié par le couple Fe<sup>2+</sup>/Fe<sup>3+</sup> (la synthèse de novo de l'hème, les fonctions des mitochondries et la chaîne de transport des électrons (chaîne respiratoire)).

Plusieurs classes de chélateurs du fer ont montré la capacité de diminuer la croissance plasmodiale *in vitro* de *P. falciparum* comme la desferrioxamine et ses dérivés (283-287), les sidérophores « réverseurs » (288-290), la déféripnone (283, 291), les amines polyanioniques (292), les acylhydrazones (293, 294), les aminothiols (295), la dexra zoxane (296) et les composés catéchol (297-300). Un certain nombre de

ces composés sont naturels et considérés comme des sidérophores, molécules synthétisées par des microorganismes qui acquièrent du fer à partir de l'environnement. De nombreuses études ont montré que leur activité antiplasmodiale était corrélée à leur degré de lipophilie ou à leur capacité à traverser les différentes membranes (érythrocytaire, vacuolaire et parasitaire) (288, 291, 292, 301).

Les chélateurs du fer peuvent être classés en deux catégories, selon le mécanisme d'action utilisé pour l'inhibition de la croissance plasmodiale. Les chélateurs du premier groupe séquestrent le fer nécessaire à la réplication plasmodiale mais seraient sans effet toxique direct sur le parasite. L'hypothèse est étayée par le fait que l'inhibition de la croissance plasmodiale est levée par l'addition dans le milieu d'incubation de concentrations de fer équimolaires à celles des chélateurs. Cet effet est documenté pour la desferrioxamine (283, 286, 302, 303) et pour un certain nombre d'autres chélateurs (286, 299, 304, 305). Les composés du deuxième groupe, incluant des chélateurs aromatiques comme les 8-hydroxyquinolines, agiraient de façon différente. Les 8-hydroxyquinolines, formeraient un complexe avec le fer à l'extérieur de la cellule, le complexe pénétrant alors dans l'hématie parasitée pour y produire une réaction toxique intracellulaire via la libération de radicaux libres (306,307). Les alkythiocarbamates (306), le 2,2' bipyridyl et certains aminophénols sont d'autres exemples de chélateurs du fer dont les effets antiplasmodiaux ne sont pas inhibés après pré-complexation avec du fer. Il en est de même pour la lactoferrine dont la complexation avec le fer génère la formation de radicaux libres. Quel que soit le mode d'action des agents de ces deux groupes, effet par privation du fer ou toxicité faisant suite à la libération de radicaux libres, l'interaction avec le fer est le point de départ de l'activité antimalarique. Il est à noter que certains antipaludiques, non reconnus comme des chélateurs du fer, ont la capacité de lier le fer. Ces agents peuvent être des inhibiteurs du transport anionique (dérivés de l'acide stilbénique) des glycosides bioflavonoïdes (308,309) ou des antibiotiques comme les tétracyclines (310).

Il a été évoqué que la ribonucléotide réductase plasmodiale pourrait être la cible de certains chélateurs comme la desferrioxamine (311). Ce dernier composé peut inhiber la ribonucléotide réductase de souris en chélatant le pool ferrique intracellulaire et en empêchant ainsi la régénération du centre fer de la sous-unité R2 (312).

Les chélateurs du fer ont des effets antipaludiques *in vivo* chez des rongeurs infectés par *P. berghei* et *P. vinckei petteri* (292, 313, 314). Les études montrent une activité de la desferrioxamine à des doses qui dépassent les doses acceptables chez l'homme (> 100-150 mg/kg/jour). Une seule étude réalisée a montré la suppression de la parasitémie de *P. falciparum* par la desferrioxamine chez des singes *Aotus* (315). La parasitémie chez des singes *Aotus* infectés par *P. falciparum* est contrôlée plus vite par des administrations continues sous cutanées de desferrioxamine que par des doses fractionnées (315). Pour obtenir une libération prolongée, la desferrioxamine peut être encapsulée dans des microsphères de polymères (316).

Traore et coll. ont montré l'efficacité de la desferrioxamine administrée avec de la chloroquine chez 6 patients présentant un paludisme non compliqué sans observer de toxicité (317). Depuis, des études avec un nombre important d'adultes ont été conduites en Thaïlande et en Zambie (318). Comparée au placebo, la desferrioxamine augmente significativement le taux de clairance parasitaire (319, 320). Cependant, des recrudescences de *P. falciparum* apparaissent chez 100 % (14/14) des patients thaïlandais, en moyenne 10 jours après l'arrêt du traitement par la desferrioxamine (321), et chez 89 % (20/24) des patients zambiens (319). Ces études montrent que la desferrioxamine est moyennement efficace dans le paludisme si les doses et les durées de traitement utilisées comme dans ces études sont inadéquates pour obtenir une cure radicale.

Une étude prospective, randomisée, en double aveugle, dont le but était de déterminer si une thérapie par chélation du fer permettait de raccourcir la durée du coma dans le paludisme cérébral chez 83 enfants zambiens a montré que les enfants sous desferrioxamine-quinine ont repris connaissance deux fois plus vite (322).

### Apicoplaste

Pour les scientifiques intéressés par la conception de nouvelles drogues antipaludiques, l'apicoplaste de *Plasmodium* peut être une aubaine. Cet organe que l'on retrouve dans la plupart des parasites Apicomplexa (*Toxoplasma*, *Plasmodium*, *Eimeria*, *Babesia*, *Theileria*) est un plastide non photosynthétique (reliquat de chloroplaste) acquis par transfert horizontal à partir d'une algue eucaryote. Cet organe dénommé apicoplaste contient un DNA circulaire de 35 kb (323). Il est le siège de nombreux processus cellulaires et de voies de synthèse comme la réplication de l'ADN, la transcription et la translation (324, 325). Ceci expliquerait l'activité antipaludique d'un certain nombre d'antibiotiques, comme la ciprofloxacine, la rifampicine, l'azithromycine, la tétracycline ou la doxycycline, qui inhibent la réplication de l'ADN, la transcription de l'ARN et la translation des protéines (207,326).

Les travaux des cinq dernières années ont montré que ce reliquat plastidique est un compartiment cellulaire essentiel non seulement en raison des gènes exprimés par ce DNA circulaire mais surtout par les produits des gènes nucléaires qui codent pour les protéines et des voies de biosynthèse spécifique de ces procaryotes (324). Il a récemment été estimé que 8 % des gènes nucléaires codent pour les protéines possédant une séquence signal et terminale bipartite (cette séquence permet le ciblage des protéines à l'apicoplaste), indiquant par là même que 8 % des gènes de *Plasmodium* seraient d'origine bactérienne ou plâstidique (325).

Parmi les gènes nucléaires dont le produit d'expression serait relocalisé à l'apicoplaste, il convient de citer ici plus particulièrement ceux reliés à une synthèse d'acide gras de type II et des terpénoïdes. La biosynthèse des acides gras de type II existent chez les bactéries mais, chez les eucaryotes, paraît restreinte au plastides des plantes et des algues. Au contraire de la synthèse des acides gras de type I des mam-

mifères (effectué par un complexe multienzymatique de haut poids moléculaire), la synthèse de type II est effectuée par des activités enzymatiques distinctes. Les gènes codant pour la protéine porteuse d'acyl (ACP), l'acétyl CoA carboxylase, fabH [ $\square$ -cetoacyl-ACP synthase), fabZ [ $\square$ -hydroxyacylacyl-ACP, deshydratase) and fabI (enoyl-ACP-reductase) ont été identifiés. Tous possèdent une séquence de ciblage bipartite plastidique, les protéines correspondantes ont été localisées à l'apicoplaste et les activités enzymatiques identifiées. Il est alors assez fascinant d'observer que les composés herbicides et antibactériens inhibiteurs bien connus de ces enzymes étaient aussi de bons inhibiteurs de *Plasmodium falciparum*. Ceci inclut les aryloxyphenoxypropionates, inhibiteur de l'acétyl CoA carboxylase, la thiolactonycin, un inhibiteur de FabH et FabB/F, le triclosan, un inhibiteur de FabI (327-329). Il est alors très intéressant d'observer que le triclosan était capable de guérir des souris infectées par *Plasmodium berghei* en sous-cutanée à 40 mg/kg (330). Cet inhibiteur de l'énoyl-ACP réductase se lie au site actif de l'enzyme des bactéries, formant un complexe ternaire solide avec le cofacteur nicotinamide (331). La structure cristalline de l'enzyme plasmotidiale FabI et NAD<sup>+</sup> complexé au triclosan a été récemment déterminée corroborant ce mécanisme d'action (334).

Il a été montré et quantifié que l'essentiel, les acides gras utilisés par le parasite pour sa synthèse lipidique provient du sérum sanguin (211, 335, 336). Quantitativement, la synthèse d'acides gras de type II paraît donc mineure mais parfaitement essentielle pour la viabilité du parasite. Elle pourrait concerner un petit compartiment ou être reliée à la synthèse des lipides particuliers (notamment des acides gras en C10 to C14 comme montré par Surolia & Surolia (330)). Ceci pourrait concerner des lipides de l'apicoplaste. Il a aussi été suggéré que les produits dérivés des gènes plastidiques pourraient constituer des composants essentiels insérés dans la membrane de la vacuole parasitophore. Ceci expliquerait d'ailleurs le phénotype de mort retardée usuellement observée avec des inhibiteurs (notamment antibiotique mais pas le triclosan) des fonctions de l'apicoplaste (325).

Les gènes permettant la synthèse des unités isoprenoïdes par *Plasmodium* sont également d'origine plastidique localisée dans le noyau de *Plasmodium* mais les protéines enzymatiques redirigées vers l'apicoplaste avec une séquence signal N-terminal appropriée. Les produits des gènes codant pour la 1-déoxy-D-xylulose-5-phosphate (DOXP) synthase et DOXP réductoisomérase catalysent les deux premières étapes de la voie de synthèse conduisant à l'isopentyl phosphate, base, de construction des terpénoïdes. La DOXP réductoisomérase est sensible à l'inhibition par l'antibiotique et herbicide fosmidomycine (337). Ce produit, qui a un temps de demi-vie très court, est en étude clinique chez l'homme pour ses propriétés antipaludiques.

## Autres voies

### • Transduction du signal

Le cycle du *Plasmodium* consiste en une succession de différents stades de développement, chacun adapté à une fonction particulière dans un environnement intra- ou extra-

cellulaire. Coordonner les divisions cellulaires lors de chacun des stades de différenciation nécessite de la part du parasite l'intégration des changements environnementaux et un contrôle étroit de la machinerie du cycle cellulaire assurés par les cascades de transduction. Ces dernières années, diverses protéines kinases ainsi que des phosphatases ont été isolées chez les plasmodies. L'identification de nombreux gènes candidats plasmodiaux repose, dans la plupart des cas, sur des études d'homologies avec des gènes d'autres organismes, chez lesquels leurs fonctions étaient bien caractérisées (338). C'est ainsi que deux MAP kinases (mitogen-activated protein kinases, Pfm-1 et Pfm-2) et la PKA (protein kinase A) plasmodiales ont été identifiées (339-341). Elles participent à différents événements de la vie de la cellule comme la différenciation, la division, le mouvement ou bien encore la mort cellulaire. Une molécule récemment identifiée, Pfnk1, dont la protéine recombinante a les capacités de phosphoryler Pfm-2, pourrait être impliquée dans la modulation de la voie MAP kinase de *P. falciparum* (342).

Une autre voie joue un rôle important dans le contrôle du cycle cellulaire : la voie dépendante de l'AMPc. Les comparaisons structurales entre PKA parasitaire et de mammifères, ici la PKA murine dont on possède une modélisation tridimensionnelle, mettent en évidence des régions conservées au niveau du centre catalytique de l'enzyme et du domaine d'interaction avec la sous-unité régulatrice, mais également la présence d'acides aminés divergents, en particulier dans le cadre de l'interaction avec l'inhibiteur chimique H89. On peut donc envisager la synthèse de variants de H89 qui pourraient inhiber préférentiellement l'enzyme parasitaire (341).

### • Les métalloènes

Les métalloènes sont des composés organométalliques dont l'utilité en bioscience a été explorée et démontrée au cours de ces dix dernières années. Ces molécules hydrophobes, rigides et de petites tailles, peuvent être utilisées comme traceurs non radioactifs, inhibiteurs enzymatiques ou comme agents thérapeutiques (anticancéreux et antibactériens). L'utilisation de complexes métalliques capables d'augmenter l'activité de composés biologiques est une voie de recherche prometteuse. Récemment, différents métaux ont été incorporés dans des agents antipaludiques (artémisinine, méfloquine, quinine) (343-345). Des analogues de la chloroquine associés à un noyau ferrocène ont été synthétisés (346-348). Ces analogues organométalliques de la chloroquine, et plus particulièrement la ferroquine, présentent une bonne activité *in vitro* vis à vis de clones et d'isolats de *P. falciparum* (349-351) et *in vivo* vis à vis des souches murines *P. berghei* et *P. yoelii* (352). La ferroquine est 15 à 40 fois plus active que la chloroquine sur *P. falciparum* (350, 351). La corrélation entre les réponses à la ferroquine et à la chloroquine ou aux autres quinoléines restent faibles ( $r^2 < 0,2$ ), suggérant un mécanisme d'action en partie différent. Le mécanisme d'action de la ferroquine reste encore inconnu.

Les récents progrès dans l'identification et le développement de nouvelles molécules devraient permettre d'avoir un choix plus important d'antipaludiques. Ceci devrait partiellement résoudre le dilemme auquel font face la plupart des agences de contrôle du paludisme: distribuer à grande échelle les antipaludiques les plus efficaces et minimiser le développement et l'extension des résistances.

## REFERENCES

- 1 - WELLEMS T, PLOWE C - Chloroquine-resistance malaria. *J Infect Dis* 2001; **184** : 770-776.
- 2 - YUTHAVONG Y - Basis for antifolate action and resistance in malaria. *Microb Infect* 2002; **4** : 175-182.
- 3 - KROGSTAD DJ - Malaria as a re-emerging disease. *Epidemiol Rev* 1996; **18** : 77-89.
- 4 - TRAPE JF, PISON G, PREZIOSI MP *et Coll* - Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *CR Acad Sci Paris* 1998; **321** : 689-697.
- 5 - WERNSDORFER WH - The development and spread of drug-resistant malaria. *Parasitol Today* 1991; **7** : 297-303.
- 6 - MENGESHA T, MAKONNEN E - Comparative efficacy and safety of chloroquine and alternative antimalarial drugs : a meta-analysis from six African countries. *East African Med J* 1999; **76** : 314-319.
- 7 - PRADINES B, ALIBERT S, HOUDOIN C *et Coll* - *in vitro* increase in chloroquine accumulation induced by dihydroethano- and ethenoanthracene derivatives in *Plasmodium falciparum* parasitized erythrocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; **46** : 2061-2068.
- 8 - SCHLESINGER PH, KROGSTAD DJ, HERWALDT BL - Antimalarial agents : mechanisms of action. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; **32** : 793-798.
- 9 - SLATER AF, CERAMI A - Inhibition by chloroquine of a novel haem polymerase enzyme activity in malaria trophozoites. *Nature* 1992; **355** : 167-169.
- 10 - GOLDBERG DE, SLATER AF, CERAMI A, HENDERSON GB - Hemoglobin degradation in the malaria parasite *Plasmodium falciparum* : an ordered process in a unique organelle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; **87** : 2931-2935.
- 11 - BRAY PG, JANNEH O, RAYNES KJ *et Coll* - Cellular uptake of chloroquine is dependent on binding to ferriprotoporphyrin IX and is independent of NHE activity in *Plasmodium falciparum*. *J Cell Biol* 1999; **145** : 363-376.
- 12 - BRAY PG, MUNGTIN M, RIDLEY RG, WARD SA - Access to hemoanin : the basis of chloroquine resistance. *Mol Pharmacol* 1998; **54** : 170-179.
- 13 - SANCHEZ CP, WÜNSCH S, LANZER M - Identification of a chloroquine importer in *Plasmodium falciparum* : Differences in import kinetics are genetically linked with the chloroquine resistant phenotype. *J Biol Chem* 1997; **272** : 2652-2658.
- 14 - WÜNSCH S, SANCHEZ CP, GEKLE M *et Coll* - Differential stimulation of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger determines chloroquine uptake in *Plasmodium falciparum*. *J Cell Biol* 1998; **140** : 335-345.
- 15 - BASILICO N, PAGANI E, MONTI D *et Coll* - A microtitre-based method for measuring the haem polymerisation inhibitory activity (HPIA) of antimalarial drugs. *J Antimicrob Chemother* 1998; **42** : 55-60.
- 16 - VIPPAGUNTA SR, DORN A, MATILE H *et Coll* - Structural specificity of chloroquine-hematin binding related to inhibition of hematin polymerisation and parasite growth. *J Med Chem* 1999; **42** : 4630-4639.
- 17 - GLUZMAN IY, FRANCIS SE, OKSMAN A *et Coll* - Order and specificity of the *Plasmodium falciparum* hemoglobin degradation pathway. *J Clin Invest* 1994; **93** : 1602-1608.
- 18 - KROGSTAD DJ, SCHLESINGER PH - The basis of antimalarial action : non weak base effects of chloroquine on vesicle pH. *Am J Trop Med Hyg* 1987; **36** : 213-220.
- 19 - GYANG FN, POOLE B, TRAGER W - Peptidases from *Plasmodium falciparum* cultured *in vitro*. *Mol Biochem Parasitol* 1982; **5** : 263-273.
- 20 - DZEKUNOV SM, URSOS LMB, ROEPE PD - Digestive vacuolar pH of intact intraerythrocytic *P. falciparum* sensitive or resistant to chloroquine. *Mol Biochem Parasitol* 2000; **110** : 107-124.
- 21 - URSOS LMB, DUBAY KF, ROEPE PD - Antimalarial drugs influence the pH dependent solubility on heme via apparent nucleation phenomena. *Mol Biochem Parasitol* 2001; **112** : 11-17.
- 22 - URSOS LMB, DZEKUNOV SM, ROEPE PD - The effects of chloroquine and verapamil on digestive vacuolar pH of *P. falciparum* either sensitive or resistant to chloroquine. *Mol Biochem Parasitol* 2000; **110** : 125-134.
- 23 - MARTIN SK, ODUOLA AM, MILHOUS WK - Reversal of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* by verapamil. *Science* 1987; **235** : 899-901.
- 24 - PEDERSEN PL - Multidrug-resistance : a fascinating, clinically relevant problem in bioenergetics. *J Bioenerg Biomembr* 1995; **27** : 3-5.
- 25 - KROGSTAD DJ, GLUZMAN IY, KYLE DE *et Coll* - Efflux of chloroquine from *Plasmodium falciparum* : mechanism of chloroquine resistance. *Science* 1987; **238** : 1283-1285.
- 26 - COWMAN AF, KARZE S, GALATIS D, CULVENOR JG - A P-glycoprotein homologue of *Plasmodium falciparum* is isolated on the digestive vacuole. *J Cell Biol* 1991; **113** : 1033-1045.
- 27 - FOOTE SJ, THOMPSON JK, COWMAN AF, KEMP DJ - Amplification of the multidrug resistance gene in some chloroquine resistant isolates of *P. falciparum*. *Cell* 1989; **57** : 921-930.
- 28 - ZALIS MG, WILSON CM, ZHANG Y, WIRTH DF - Characterization of the pfmdr2 gene for *P. falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1993; **62** : 83-92.
- 29 - KARCZ SR, GALATIS D, COWMAN AF - Nucleotide binding properties of a P-glycoprotein homologue from *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1993; **58** : 269-276.
- 30 - WILSON CM, VOLKMAN SK, THAITHONG S *et Coll* - Amplification of pfmdr1 associated with mefloquine and halofantrine resistance in *Plasmodium falciparum* from Thailand. *Mol Biochem Parasitol* 1993; **57** : 151-160.
- 31 - BARNES DA, FOOTE SJ, GALATIS D *et Coll* - Selection for high level chloroquine resistance results in deamplification of pfmdr1 gene and increased sensitivity to mefloquine in *Plasmodium falciparum*. *EMBO J* 1992; **11** : 3067-3075.
- 32 - WELLEMS TE, PANTON LJ, GLUZMAN IY *et Coll* - Chloroquine resistance not linked to mdr-like genes in a *Plasmodium falciparum* cross. *Nature* 1990; **345** : 253-255.
- 33 - GROSBUSCH MP, ADAGU IS, KREMSNER PG, WARHURST DC - *Plasmodium falciparum* : *in vitro* chloroquine susceptibility and allele-specific PCR detection of pfmdr1 (Asn)86(Tyr) polymorphism in Lamberene, Gabon. *Parasitology* 1998; **116** : 211-217.
- 34 - BASCO LK, RINGWALD P - Molecular epidemiology of malaria in Yaounde, Cameroon. III. Analysis of chloroquine resistance and point mutations in the multidrug resistance 1 (pfmdr1) gene of *Plasmodium falciparum*. *Am J Trop Med Hyg* 1998; **59** : 577-581.
- 35 - BHATTACHARYA PR, BISWAS S, KABILAN L - Alleles of the *Plasmodium falciparum* Pfmdr1 gene appear not to be associated with chloroquine resistance in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; **91** : 454-455.
- 36 - VAN ES HHG, RENKEMA H, AERTS H, SCHURR E - Enhanced lysosomal acidification leads to increased chloroquine accumulation in CHO cells expressing the pfmdr1 gene. *Mol Biochem Parasitol* 1994; **68** : 209-219.
- 37 - WELLEMS TE, WALKER-JONAH A, PANTON LJ - Genetic mapping of the chloroquine-resistance locus on *Plasmodium falciparum* chromosome 7. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; **88** : 3382-3386.

- 38 - SU X, KIRKMAN LA, FUJIOKA H, WELLEMS TE - Complex polymorphisms in a approximately 330 kDa protein are linked to chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* in Southeast Asia and Africa. *Cell* 1997; **91** : 593-603.
- 39 - BASCO LK, RINGWALD P - Molecular epidemiology of malaria in Yaounde, Cameroon. V. Analysis of the omega repetitive region of the *Plasmodium falciparum* CG2 gene and chloroquine resistance. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **61** : 807-813.
- 40 - DURAND R, GABBETT E, DI PIAZZA JP *et Coll* - Analysis of  $\square$  and  $\square$  repeats of *cg2* gene and chloroquine susceptibility in fresh isolates of *P. falciparum* from sub-Saharan Africa. *Mol Biochem Parasitol* 1999; **101** : 185-197.
- 41 - FIDOCK DA, NOMURA T, COOPER RA *et Coll* - Allelic modification of *cg2* and *cg1* genes do not alter the chloroquine response of drug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 2000; **110** : 1-10.
- 42 - FIDOCK DA, NOMURA T, TALLEY AK *et Coll* - Mutations in the *P. falciparum* digestive vacuole transmembrane protein PfCRT and evidence for their role in chloroquine resistance. *Mol Cell* 2000; **6** : 861-871.
- 43 - DJIMDÉ A, DOUMBO OK, CORTESE JF *et Coll* - A molecular marker for chloroquine-resistant falciparum malaria. *N Engl J Med* 2001; **344** : 257-263.
- 44 - DURAND R, JAFARI S, VAUZELLE J *et Coll* - Analysis of pfcr1 point mutations and chloroquine susceptibility in isolates of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 2001; **114** : 95-102.
- 45 - BASCO LK, RINGWALD P - Analysis of the key pfcr1 point mutation and *in vitro* and *in vivo* response to chloroquine in Yaounde, Cameroon. *J Infect Dis* 2001; **183** : 1828-1831.
- 46 - MULLER O, VAN HENS BROEK MB, JAFFAR S *et Coll* - A randomized trial of chloroquine, amodiaquine, and pyrimethamine/sulfadoxine in Gambian children with uncomplicated malaria. *Trop Med Int Health* 1996; **1** : 124-132.
- 47 - BRASSEUR P, AGNAMEY P, EKOBO AS *et Coll* - Sensitivity of *Plasmodium falciparum* to amodiaquine and chloroquine in central Africa : a comparative study *in vivo* and *in vitro*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; **89** : 528-530.
- 48 - BRASSEUR P, GUIGUEMDE R, DIALLO S *et Coll* - Amodiaquine remains effective for treating uncomplicated malaria in west and central Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; **93** : 645-650.
- 49 - NEFTEL KA, WOODTLY W, SCHMID M *et Coll* - Amodiaquine induced agranulocytis and liver damage. *Br Med J* 1986; **292** : 721-723.
- 50 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; **84 Suppl 2** : 1-65.
- 51 - OLLIARO P, NEVILL C, LE BRAS J *et Coll* - Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. *Lancet* 1996; **348** : 1196-1201.
- 52 - BRAY PG, HAWLEY SR, WARD SA - 4-aminoquinoline resistance of *Plasmodium falciparum* : insights from the study of amodiaquine uptake. *Mol Pharmacol* 1996; **50** : 1551-1558.
- 53 - DURAISINGH MT, DRAKELEY CJ, MULLER O *et Coll* - Evidence for selection for the tyrosine-86 allele of the pfmdr1 gene of *Plasmodium falciparum* by chloroquine and amodiaquine. *Parasitology* 1997; **114** : 205-211.
- 54 - DORN A, VIPPAGUNTA SR, MATILE H *et Coll* - An assessment of drug-haematin binding as a mechanism for inhibition of haematin polymerization by quinoline antimalarials. *Biochem Pharmacol* 1998; **55** : 727-736.
- 55 - HAWLEY SR, BRAY PG, MUNGTHIN M *et Coll* - Relationship between antimalarial drug activity, accumulation, and inhibition of heme polymerisation in *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **42** : 682-686.
- 56 - GINSBURG H, FAMIN O, ZHANG J, KRUGLIAK M - Inhibition of glutathione-dependent degradation of heme by chloroquine and amodiaquine as a possible basis for their antimalarial mode of action. *Biochem Pharmacol* 1998; **56** : 1305-1313.
- 57 - GIBODA M, DENIS MB - Response of Kampuchean strains of *Plasmodium falciparum* to antimalarials : *in vivo* assessment of quinine and quinine plus tetracycline ; multiple drug resistance *in vitro*. *J Trop Med Hyg* 1988; **91** : 205-211.
- 58 - BJORKMAN A, PHILLIPS-HOWARD PA - The epidemiology of drug-resistant malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; **84** : 177-180.
- 59 - MOLINIER S, IMBERT P, VERROT D *et Coll* - Paludisme à *Plasmodium falciparum* : résistance de type RI à la quinine en Afrique de l'Est. *Presse Med* 1994; **23** : 1484.
- 60 - LOOAREESUWAN S, WILAIRATANA P, VANIJANONTA S *et Coll* - Efficacy of quinine-tetracycline for acute uncomplicated falciparum malaria in Thailand. *Lancet* 1992; **339** : 369.
- 61 - KRISHNA S, WHITE NJ - Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1996; **30** : 263-299.
- 62 - DUARTE EC, FONTES CJ, GYORKOS TW, ABRAHAMOWICZ M - Randomized controlled trial of artesunate plus tetracycline *vs* standard treatment (quinine plus tetracycline) for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1996; **54** : 197-202.
- 63 - KREMSNER P - Clindamycin in malaria treatment. *J Antimicrob Chemother* 1990; **25** : 9-14.
- 64 - TER KUILE F, WHITE NJ, HOLLOWAY P *et Coll* - *Plasmodium falciparum* : *in vitro* studies of the pharmacodynamic properties of drugs used for the treatment of severe malaria. *Exp Parasitol* 1993; **76** : 85-95.
- 65 - SKINNER TS, MANNING LS, JOHNSTON WA, DAVIS TME - *in vitro* stage-specificity of *Plasmodium falciparum* to quinine and atemisinin drugs. *Int J Parasitol* 1996; **26** : 519-525.
- 66 - GUSHIMANA Y, DOEPNER B, MARTINEZ-HACKERT E, ILGENFRITZ G - Kinetics of quinine-deuteroheemin binding. *Biophys Chem* 1993; **47** : 153-162.
- 67 - SUGIOKA Y, SUZUKI M - The chemical basis for the ferriprotoporphyrin IX-chloroquine complex induced lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta* 1991; **1074** : 19-24.
- 68 - ATAMNA H, GINSBURG H - Heme degradation in the presence of glutathione. *J Biol Chem* 1995; **270** : 24876-24883.
- 69 - ACETI A, BONINCONTRO A, CAMETTI C *et Coll* - Electrical conductivity of human erythrocytes infected with *Plasmodium falciparum* and its modification following quinine therapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; **84** : 671-672.
- 70 - PEEL SA, BRIGHT P, YOUNT B *et Coll* - A strong association between mefloquine and halofantrine resistance and amplification, overexpression, and mutation in the P-glycoprotein gene homolog (pfmdr) *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Am J Trop Med Hyg* 1994; **51** : 648-658.
- 71 - COWMAN AF, GALATIS D, THOMPSON JK - Selection for mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum* is linked to amplification of the pfmdr1 gene and cross-resistance to halofantrine and quinine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91** : 1143-1147.
- 72 - RUETZ S, DELLING U, BRAULT M *et Coll* - The pfmdr1 gene of *Plasmodium falciparum* confers cellular resistance to antimalarial drugs in yeast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93** : 9942-9947.
- 73 - KIMERLING ME, HOUTH H, HILDERBRAND K, GOUBERT L - Identifying malaria control issues : a district hospital-based evaluation. *Southeast Asian J Trop Med Pub Health* 1995; **26** : 611-619.
- 74 - ANG HH, CHAN KL, MAK JW - Variability in schizonticidal drug susceptibility amongst clones and isolates of *Plasmodium falciparum*. *Chemotherapy* 1997; **43** : 142-147.
- 75 - WONGSRICHANALAI C, NGUYEN TD, TRIEU NT *et Coll* - *in vitro* susceptibility of *Plasmodium falciparum* isolates in Vietnam to a remisinin derivatives and other antimalarials. *Acta Trop* 1997; **63** : 151-158.

- 76 - RINGWALD P, BARTCZAK S, LE BRAS J *et Coll* - Failure of anti-malarial prophylaxis with mefloquine in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; **84** : 348-349.
- 77 - LOBEL HO, BERNARD KW, WILLIAMS SL *et Coll* - Effectiveness and tolerance of long-term malaria prophylaxis with mefloquine. Need for a better dosing regimen. *JAMA* 1991; **265** : 361-364.
- 78 - LOBEL H, KOZARSKY P - Special communication : Update on prevention of malaria for travelers. *JAMA* 1997; **278** : 1767-1771.
- 79 - GARI-TOUSSAINT M, PRADINES B, MONDAIN V *et Coll* - Sénégal et paludisme. Echéec prophylactique vrai à la méfloquine. *Presse Med* 2001; **31** : 1136.
- 80 - WONGSRICHALANAI C, WEBSTER HK, WIMONWATTRA-TEE T *et Coll* - Emergence of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* in Thailand : *in vitro* tracking. *Am J Trop Med Hyg* 1992; **47** : 112-116.
- 81 - SANCHEZ J, BENDET J, GROGL M *et Coll* - Malaria in Brazilian military personnel deployed to Angola. *J Travel Med* 1998; **7** : 275-282.
- 82 - SCHLAGENHAUF P, LOBEL H, STEFFEN R *et Coll* - Tolerance of mefloquine by Swiss Air trainee pilots. *Am J Trop Med Hyg* 1997; **56** : 235-240.
- 83 - WALLACE MR, SHARP TW, SMOAK B *et Coll* - Malaria among United States troops in Somalia. *Ann R Acad Nac Med (Madr)* 1995; **112** : 617-645.
- 84 - LEBAIN P, JULIARD C, DAVY JP, DOLLFUS S - Neuropsychiatric symptoms in preventive anti-malarial treatment with mefloquine : a report of 2 cases. *Encephale* 2000; **26** : 67-70.
- 85 - SCHWARTZ E, POTASMAN I, ROTENBERG M *et Coll* - Serious adverse events of mefloquine in relation to blood level and gender. *Am J Trop Med Hyg* 2001; **65** : 189-192.
- 86 - BORRUAT FX, NATER B, ROBYN L, GENTON B - Prolonged visual illusions induced by mefloquine : a case report. *J Travel Med* 2001; **8** : 148-149.
- 87 - JAVORSKY DJ, TREMONT G, KEITNER GI, PARMENTIER AH - Cognitive and neuropsychiatric side effects of mefloquine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; **13** : 302.
- 88 - DURAISINGH MT, JONES P, SAMBOU I *et Coll* - The tyrosine-86 allele of the *pfmdr1* gene of *Plasmodium falciparum* is associated with increased sensitivity to the anti-malarials mefloquine and artemisinin. *Mol Biochem Parasitol* 2000; **108** : 13-23.
- 89 - TER KUILE FO, DOLAN G, NOSTEN F *et Coll* - Halofantrine versus mefloquine in treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. *Lancet* 1993; **341** : 1044-1049.
- 90 - TOUZE JE, BERNARD J, KEUNDJIAN A *et Coll* - Electrocardiographic changes and halofantrine plasma level during acute falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1996; **54** : 225-228.
- 91 - TOUZE JE, PERRET JL, NICOLAS X *et Coll* - Efficacy of low-dose halofantrine for second treatment of uncomplicated falciparum malaria. *Lancet* 1997; **349** : 255-256.
- 92 - OLIVIER C, RIZK C, ZHANG D, JACQZ-AIGRAIN E - Long QTc interval complicating halofantrine therapy in two children with *Plasmodium falciparum* malaria. *Arch Pediatr* 1999; **6** : 966-970.
- 93 - LAVALLEE I, MARC E, MOULIN F *et Coll* - Cardiac rhythm disturbances and prolonged QT interval with halofantrine. *Arch Pediatr* 2001; **8** : 795-800.
- 94 - LUSHA X - A new drug for malaria. *China Reconstructus* 1979; **28** : 48-49.
- 95 - HIEN TT, WHITE NJ - Qinghaosu. *Lancet* 1993; **341** : 603-608.
- 96 - THANH NGA TT, MÉNAGE C, BÉGUÉ JP *et Coll* - Synthesis and anti-malarial activities of fluoroalkyl derivatives of dihydroartemisinin. *J Med Chem* 1998; **41** : 4101-4108.
- 97 - TOROK DS, ZIFFER H - Synthesis and reactions of 11-azaartemisinin and derivatives. *Tetrahedron Lett* 1995; **36** : 829-832.
- 98 - PU YM, ZIFFER H - Synthesis and anti-malarial activities of 12\_allyl-deoxyartemisinin and its derivatives. *J Med Chem* 1995; **38** : 613-616.
- 99 - POSNER GH, MCGARVEY DJ, OH CH *et Coll* - Structure-activity relationships of lactone ring-opened analogs of the anti-malarial 1,2,4-trioxane artemisinin. *J Med Chem* 1995; **38** : 607-612.
- 100 - POSNER GH, OH CH, GERENA L, MILHOUS WK - Synthesis and anti-malarial activities of structurally simplified 1,2,4-trioxanes related to artemisinin. *Heteroatom Chem* 1995; **6** : 105-116.
- 101 - MESHNICK SR, TAYLOR TE, KAMCHONWONGPAISAN S - Artemisinin and the anti-malarial endoperoxides : from herbal remedy to targeted chemotherapy. *Microbiol Rev* 1996; **60** : 301-315.
- 102 - DE VRIES PJ, DIEN TK - Clinical pharmacology and therapeutic potential of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria. *Drugs* 1996; **52** : 818-836.
- 103 - MORDI MN, MANSOR SM, NAVARATNAM V, WERNSDORFER WH - Single dose pharmacokinetics of oral artemether in healthy Malaysian volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1997; **43** : 363-365.
- 104 - HIEN TT, WHITE NJ - Qinghaosu. *Lancet* 1993; **341** : 603-608.
- 105 - VAN VUGT M, LOOAREESUWAN S, WILAIRATANA P *et Coll* - Artemether-lumefantrine for the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; **94** : 545-548.
- 106 - KSHIRSAGAR NA, GOGTAY NJ, MOORTHY NS *et Coll* - A randomized, double-blind, parallel-group, comparative safety, and efficacy trial of oral co-artemether versus oral chloroquine in the treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in adults in India. *Am J Trop Med Hyg* 2000; **62** : 402-408.
- 107 - NA-BANGCHANG K, CONGPUONG K, SIRICHAISINTHOP J *et Coll* - Compliance with a 2 day course of artemether-mefloquine in an area of highly multi-drug resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Br J Clin Pharmacol* 1997; **43** : 639-642.
- 108 - PRADINES B, MAMIKA MAMFOUMBI M, PARZY D *et Coll* - *in vitro* susceptibility of Gabonese wild isolates of *Plasmodium falciparum* to artemether, and comparison with chloroquine, quinine, halofantrine and amodiaquine. *Parasitology* 1998; **117** : 541-545.
- 109 - PRADINES B, ROGIER C, FUSAI T *et Coll* - *in vitro* activity of artemether against African isolates (Senegal) of *Plasmodium falciparum* in comparison with standard anti-malarial drugs. *Am J Trop Med Hyg* 1998; **58** : 354-357.
- 110 - PRADINES B, FUSAI T, DARIES W *et Coll* - Ferrocene-chloroquine analogues as anti-malarial agents : *in vitro* activity of ferrochloroquine against 103 Gabonese isolates of *Plasmodium falciparum*. *J Antimicrob Chemother* 2001; **48** : 179-184.
- 111 - DAS B, JENA RK, SWAIN KP, PARIDA P - Emerging resistance of *Plasmodium falciparum* to artemisinin and related compounds. *JAPI* 2000; **48** : 443-444.
- 112 - MESHNICK SR - Artemisin anti-malarials : mechanisms of action and resistance. *Med Trop* 1998; **58** : 13-17.
- 113 - OLLIARO P, HAYNES RK, MEUNIER B, YUTHAVONG Y - Possible modes of action of the artemisinin-type compounds. *TRENDS Parasitol* 2001; **17** : 122-126.
- 114 - CUMMING JN, PLOYPRADITH P, POSNER G - Anti-malarial activity of artemisinin (qinghaosu) and related trioxanes : mechanisms of action. *Adv Pharmacol* 1997; **37** : 253-297.
- 115 - BROSSI A, VANUGOPALAN B, DOMINGUEZ GERPE L *et Coll* - Artemether, a new anti-malarial drug : synthesis and anti-malarial properties. *J Med Chem* 1988; **31** : 645-650.
- 116 - KRUNGKAI SR, YUTHAVONG Y - The anti-malarial action on *Plasmodium falciparum* of qinghaosu and artesunate in combination with agents which modulate oxidant stress. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; **81** : 710-714.
- 117 - MESHNICK SR, TSANG TW, LIN FB *et Coll* - Activated oxygen mediates the anti-malarial activity of qinghaosu. *Prog Clin Biol Res* 1989; **313** : 95-104.
- 118 - LEVANDER OA, AGER AL, MORRIS VC, MAY RG - Qinghaosu, dietary vitamin E, selenium, and cod-liver oil : effect on the susceptibility of mice to the anti-malarial parasite *Plasmodium yoelii*. *Am J Clin Nutr* 1989; **50** : 346-352.



- 119 - SIBMOOH N, PIPITAPORN B, WILAIRATANA P *et Coll* - Effect of artemisinin on lipid peroxidation and fluidity of the erythrocyte membrane in malaria. *Biol Pharm Bull* 2000; **23** : 1275-1280.
- 120 - BERMAN PA, ADAMS PA - Artemisinin enhances heme-catalysed oxidation of lipid membranes. *Free Rad Biol Med* 1997; **22** : 1283-1288.
- 121 - CAZELLES J, ROBERT A, MEUNIER B - Characterization of the main radical and products resulting from a reductive activation of the antimalarial arteflene. *J Org Chem* 1999; **64** : 6776-6781.
- 122 - MESHNICK SR, THOMAS A, RANZ A *et Coll* - Artemisinin (qinghaosu) : the role of intracellular heme in its mechanism of antimalarial action. *Mol Biochem Parasitol* 1991; **49** : 181-190.
- 123 - ZHANG F, GOSSER DK, MESHNICK SR - Heme-catalysed decomposition of artemisinin (qinghaosu). *Biochem Pharmacol* 1992; **43** : 1805-1809.
- 124 - HAYNES RK, VONWILLER SC - The behaviour of qinghaosu (artemisinin) in the presence of non-heme iron(II) and (III). *Tetrahedron Lett* 1996; **37** : 257-260.
- 125 - O'NEILL PM, BISHOP LPD, SEARLE NL *et Coll* - Biomimetic Fe(II)-mediated degradation of arteflene (Ro-42-1611). The first epr spin-trapping evidence for the previously postulated secondary carbon-centred cyclohexyl radical. *J Org Chem* 2000; **65** : 1578-1582.
- 126 - MESHNICK SR, YANG YZ, LIMA V *et Coll* - Iron-dependent free radical generation from the antimalarial agent artemisinin (qinghaosu). *Antimicrob Agents Chemother* 1993; **37** : 1108-1114.
- 127 - PAITAYATAT S, TARNCHOMPOO B, THEBTARANONTH Y, YUTHAVONG Y - Correlation of antimalarial activity of artemisinin derivatives with binding affinity with ferroporphyrin IX. *J Med Chem* 1997; **40** : 633-638.
- 128 - WEI N, SADRZADEH SMH - Enhancement of heme-induced membrane damage by artemisinin. *Biochem Pharmacol* 1994; **48** : 737-741.
- 129 - SHUKLA K, GUND TM, MESHNICK SR - Molecular modeling studies of the artemisinin-hemin interaction : docking between the antimalarial agent and its putative receptor. *J Mol Graphics* 1995; **13** : 215-222.
- 130 - ORJIH AU - Haemolysis of *Plasmodium falciparum* trophozoite-infected erythrocytes after artemisinin exposure. *Br J Haematol* 1996; **92** : 324-328.
- 131 - PANDEY AV, TEKWANI BL, SINGH RL, CHAUBAN VS - Artemisinin, an endoperoxide antimalarial, disrupt the hemoglobin catabolism and heme detoxification system in malarial parasite. *J Biol Chem* 1999; **274** : 19383-19388.
- 132 - ASAWAMAHASKDA W, ITTARAT I, PU YM *et Coll* - Reaction of antimalarial endoperoxides with specific parasite proteins. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; **38** : 1854-1858.
- 133 - YANG YZ, LITTLE B, MESHNICK SR - Alkylation of proteins by artemisinin. *Biochem Pharmacol* 1994; **48** : 569-574.
- 134 - BHISUTTHIBHAN J, PAN XQ, HOSSLER PA *et Coll* - The *Plasmodium falciparum* translationally controlled tumor protein homolog and its reaction with the antimalarial drug artemisinin. *J Biol Chem* 1998; **273** : 16192-16198.
- 135 - YANG YZ, ASAWAMAHASAKDA W, MESHNICK SR - Alkylation of human albumin by the antimalarial artemisinin. *Biochem Pharmacol* 1993; **46** : 336-339.
- 136 - DURASINGH MT, ROPER C, WALLIKER D, WARHURST DC - Increased sensitivity to the antimalarials mefloquine and artemisinin is conferred by mutations in the pfmdr1 gene of *Plasmodium falciparum*. *Mol Microbiol* 2000; **36** : 955-961.
- 137 - HUGHES WT, KENNEDY WT, SHENEP JL *et Coll* - Safety and pharmacokinetics of 566C80, a hydroxynaphthoquinone with anti-Pneumocystis carinii activity : a phase I study in human immunodeficiency virus (HIV)-infected men. *J Infect Dis* 1991; **163** : 843-848.
- 138 - CROFT SL, HOGG J, GUTTERIDGE WE *et Coll* - The activity of hydroxynaphthoquinones against Leishmania donovani. *J Antimicrob Chemother* 1992; **30** : 827-832.
- 139 - CHIODINI PL, CONLON CP, HUTCHINSON DB *et Coll* - Evaluation of atovaquone in the treatment of patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *J Antimicrob Chemother* 1995; **36** : 1073-1078.
- 140 - LOOAREEWUSAN S, VIVARAN C, WEBSTER HK *et Coll* - Clinical studies of atovaquone alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1996; **54** : 62-66.
- 141 - CANFIELD CJ, PUDNEY M, GUTTERIDGE WE - Interactions of atovaquone with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Exp Parasitol* 1995; **80** : 373-381.
- 142 - SRIVATAVA IK, VAIDYA AB - A mechanism for the synergistic antimalarial action of atovaquone and proguanil. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; **43** : 1334-1339.
- 143 - HOGH B, CKARKE PD, CAMUS D *et Coll* - Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers : a randomised, double-blind study. *Lancet* 2000; **356** : 1888-1894.
- 144 - LOOAREESUWAN S, CHULAY JD, CANFIELD CJ - HUTCHINSON D. B.A. - Malarone (atovaquone and proguanil hydrochloride) : a review of its clinical development for treatment of malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60** : 533-541.
- 145 - LOOAREESUWAN S, WILAIRATANA P, CHALERMARUT K *et Coll* - Efficacy and safety of atovaquone/proguanil compared with mefloquine for the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60** : 526-532.
- 146 - SUKWA TY, MULENGA M, CHISDAKA N *et Coll* - A randomised, double-blind, placebo-controlled field trial to determine the efficacy and safety of Malarone (atovaquone/proguanil) for the prophylaxis of malaria in Zambia. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60** : 521-525.
- 147 - ITTARAT I, ASAWAMAHASAKDA W, MESHNICK SR - The effects of antimalarials on the *Plasmodium falciparum* dihydroorotate dehydrogenase. *Exp Parasitol* 1994; **79** : 50-56.
- 148 - ITTARAT I, ASAWAMAHASAKDA W, BARTLETT M *et Coll* - Effects of atovaquone and other inhibitors on *Pneumocystis carinii* dihydroorotate dehydrogenase. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; **39** : 325-328.
- 149 - SEYMOUR KK, YEO AET, RIECKMANN HK, CHRISTOPHERSON RI - DCTP levels are maintained in *Plasmodium falciparum* subjected to pyrimidine deficiency or excess. *Ann Trop Med Parasitol* 1997; **91** : 603-609.
- 150 - FRY M, PUDNEY M - Site of action of the antimalarial hydroxynaphthoquinone, 2-(trans-4-(4'-chlorophenyl)cyclohexyl)-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone (566C80). *Biochem Pharmacol* 1992; **43** : 1545-1553.
- 151 - VAIDYA AB, LASHGARI MS, POLOGE LG, MORRISEY J - Structural features of *Plasmodium falciparum* cytochrome b that may underlie susceptibility to 8-aminoquinolines and hydroxynaphthoquinones. *Mol Biochem Parasitol* 1993; **58** : 33-42.
- 152 - GILLOTIN C, MAMET JP, VERONESE L - Lack of a pharmacokinetic interaction between atovaquone and proguanil. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; **55** : 311-315.
- 153 - MCFADDEN DC, TOMAVO S, BERRY EA, BOOTHROYD JC - Characterization of cytochrome b from *Toxoplasma gondii* and QQ domain mutations as a mechanism of atovaquone-resistance. *Mol Biochem Parasitol* 2000; **108** : 1-12.
- 154 - SYAFRUDDIN D, SIREGAR JE, MARZUKI S - Mutations in the cytochrome b gene of *Plasmodium berghei* conferring resistance to atovaquone. *Mol Biochem Parasitol* 1999; **104** : 185-194.
- 155 - SRIVASTAVA IK, MORRISEY JM, DARROUZET E *et Coll* - Resistance mutations reveal the atovaquone-binding domain of cytochrome b in malaria parasites. *Mol Microbiol* 1999; **33** : 704-711.

- 156 - KORSINCZKY M, CHEN N, KOTECHEA B *et Coll* - Mutations in *Plasmodium falciparum* cytochrome b that are associated with atovaquone resistance are located at a putative drug-binding site. *Antimicrob. Agents Chemother* 2000; **44** : 2100-2108.
- 157 - CURD FHS, DAVEY DG, ROSE FL - Studies on synthetic antimalarial drugs. X. Some biguanide derivatives as new types of antimalarial substances with both therapeutic and causal prophylactic activity. *Ann Trop Med Parasitol* 1945; **39** : 208-216.
- 158 - FALCO EA, GOODWIN LG, HITCHINGS GH *et Coll* - 2 : 4-diaminopyrimidines - a new series of antimalarials. *Br J Pharmacol Chemotherap* 1951; **6** : 185-200.
- 159 - LANDGRAF B, KOLLARITSCHE WIEDERMANN G, WERNSDORFER WH - *Plasmodium falciparum* : susceptibility *in vitro* and *in vivo* to chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine in Ghanaian schoolchildren. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; **88** : 440-442.
- 160 - PRADINES B, MABIKA MAMFOUMBI M, KEUNDJIAN A *et Coll* - Sensibilité *in vitro* d'isolats Gabonais de *Plasmodium falciparum* vis-à-vis de la chloroquine et du cycloguanil. *Bull Soc Pathol Exot* 1999; **92** : 91-94.
- 161 - PARZY D, DOERING C, PRADINES B *et Coll* - Proguanil resistance in *Plasmodium falciparum* African isolates : assessment by mutation-specific polymerase chain reaction and *in vitro* susceptibility testing. *Am J Trop Med Hyg* 1997; **57** : 646-650.
- 162 - BASCO LK, DE PECOULAS PE, WILSON CM *et Coll* - Point mutations in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene and pyrimethamine and cycloguanil resistance in *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1995; **69** : 135-138.
- 163 - DE PECOULAS PE, BASCO LK, LE BRAS J, MAZABRAUD A - Association between antifolate resistance *in vitro* and DHFR gene point mutation in *Plasmodium falciparum* isolates. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; **90** : 181-182.
- 164 - REEDER JC, RIECKMANN KH, GENTON B *et Coll* - Point mutation in the dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthetase gene and *in vitro* susceptibility to pyrimethamine and cycloguanil of *Plasmodium falciparum* isolates from Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 1996; **55** : 209-213.
- 165 - ZINDROU S, DUNG NP, SY ND *et Coll* - *Plasmodium falciparum* : mutation pattern in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase genes of Vietnamese isolates, a novel mutation, and coexistence of two clones in Thai patient. *Exp Parasitol* 1996; **84** : 56-64.
- 166 - FERONE R, BURCHALL JJ, HITCHINGS GH - *Plasmodium berghei* dihydrofolate reductase isolation, properties and inhibition by folates. *Mol Pharmacol* 1969; **5** : 49-59.
- 167 - SANO G, MORIMATSU K, HORII T - Purification and characterization of dihydrofolate reductase of *Plasmodium falciparum* expressed by a synthetic gene in *Escherichia coli*. *Mol Biochem Parasitol* 1994; **63** : 265-273.
- 168 - SIRAWARAPORN W, SATHITKUL T, SIRAWARAPORN R *et Coll* - Antifolate-resistant mutants of *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; **94** : 1124-1129.
- 169 - SIRAWARAPORN W, YUTHAVONG Y - Kinetic and molecular properties of dihydrofolate reductase from pyrimethamine-sensitive and pyrimethamine-resistant *Plasmodium chabaudi*. *Mol Biochem Parasitol* 1984; **10** : 355-367.
- 170 - ZOLG JW, PLITT JR, CHEN GX, PALMER S - Point mutations in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene as the molecular basis for pyrimethamine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1989; **36** : 253-262.
- 171 - BZIK DJ, LI WB, HORII T, INSELBURGJ - Molecular cloning and sequence analysis of the *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84** : 8360-8364.
- 172 - COWMAN AF, MORRY MJ, BIGGS BA *et Coll* - Amino acid changes linked to pyrimethamine resistance in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene of *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; **85** : 9109-9113.
- 173 - TANAKA M, GU HM, BZIK DJ *et Coll* - Mutant dihydrofolate reductase-thymidylate synthase genes in pyrimethamine-resistant *Plasmodium falciparum* with polymorphic chromosome duplications. *Mol Biochem Parasitol* 1990; **42** : 83-92.
- 174 - TANAKA M, GU HM, BZIK DJ *et Coll* - Dihydrofolate reductase mutations and chromosomal changes associated with pyrimethamine resistance of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1990; **39** : 127-134.
- 175 - THAITHONG S, CHAN SW, SONGSOMBOON S *et Coll* - Pyrimethamine resistant mutations in *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1992; **52** : 149-158.
- 176 - WU Y, KIRKMAN LA, WELLEMS TE - Transformation of *Plasmodium falciparum* malaria parasites by homologous integration of plasmids that confer resistance to pyrimethamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93** : 1130-1134.
- 177 - REYNOLDS MG, ROOS DS - A biochemical and genetic model for parasite resistance to antifolates. *J Biol Chem* 1998; **273** : 3461-3469.
- 178 - IMWONG M, PUKRITTAKAYAMEE S, LOOAREESUWAN S *et Coll* - Association of Genetic mutations in *Plasmodium vivax* dhfr to sulfadoxine-pyrimethamine : geographical and clinical correlates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45** : 3122-3127.
- 179 - FERONE R - The enzymatic synthesis of dihydropteroate and dihydrofolate by *Plasmodium berghei*. *J Protozool* 1973; **20** : 459-463.
- 180 - MCCULLOUGH J, MAREN TA - Dihydropteroate synthetase from *Plasmodium berghei* : isolation, properties and inhibition by dapsone and sulfadiazine. *Mol Pharmacol* 1974; **10** : 140-145.
- 181 - WALTER RD, KONIGKE - Purification and properties of 7,8 dihydropteroate synthetase enzyme from *Plasmodium chabaudi*. *Z Phys Chem* 1974; **335** : 431-437.
- 182 - ZHANG Y, MESHNICK SR - Inhibition of *Plasmodium falciparum* dihydropteroate synthetase and growth *in vitro* by sulfa drugs. *Antimicrob. Agents Chemother* 1991; **35** : 267-271.
- 183 - TRIGLIA T, MENTING JGT, WILSON C, COWMAN AF - Mutations of dihydropteroate synthase are responsible for sulfone and sulfonamide resistance in *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; **94** : 13944-13949.
- 184 - TRIGLIA T, COWMAN AF - Primary structure and expression of the dihydropteroate synthetase gene of *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91** : 7149-7153.
- 185 - BROOKS D, WANG P, READ M *et Coll* - Sequence variation in the hydroxymethyl-dihydropterin pyrophosphokinase : dihydropteroate synthase gene in lines of the human malaria parasite, *Plasmodium falciparum*, with differing resistance to sulfadoxine. *Eur J Biochem* 1994; **224** : 397-405.
- 186 - WANG P, LEE CS, BAYOUMI R *et Coll* - Resistance to antifolates in *Plasmodium falciparum* monitored by sequence analysis of dihydropteroate synthetase and dihydrofolate reductase alleles in a large number of field samples of diverse origins. *Mol Biochem Parasitol* 1997; **89** : 161-177.
- 187 - WANG P, READ M, SIMS PFG, HYDE JE - Sulfadoxine resistance in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* is determined by mutations in dihydropteroate synthetase and an additional factor associated with folate utilisation. *Mol Microbiol* 1997; **23** : 979-986.
- 188 - PLOWE CV, CORTESE JF, DJIMDE A *et Coll* - Mutations in *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthase and epidemiologic patterns of pyrimethamine-sulfadoxine use and resistance. *J Infect Dis* 1997; **176** : 1590-1596.
- 189 - PRADINES B, SPIEGEL A, ROGIER C *et Coll* - Antibiotics for prophylaxis of *Plasmodium falciparum* infections : *in vitro* activity of doxycycline against Senegalese isolates. *Am J Trop Med Hyg* 2000; **62** : 82-85.
- 190 - GRAS C, LAROCHE R, GUELAIN L *et Coll* - Place actuelle de la doxycycline dans la chimioprophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum*. *Bull Soc Pathol Exot* 1993; **86** : 52-55.

- 191 - OHRT C, RICHIE TL, WIDJAJA B *et Coll* - Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesia soldiers. *Ann Intern Med* 1997; **126** : 963-972.
- 192 - BAUDON D, MARTET G, PASCAL B *et Coll* - Efficacy of daily antimalarial chemoprophylaxis in tropical Africa using either doxycycline or chloroquine-proguanil; study conducted in 1996 in the French Army. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; **93** : 1-2.
- 193 - FRANKLIN TJ - The inhibition of incorporation of leucine into proteins of cell-free systems from rat liver and *Escherichia coli* by chlorotetracycline. *Biochem J* 1963; **87** : 449-453.
- 194 - KRUNGKAI J - Purification, characterization and localisation of mitochondrial dihydroorotate dehydrogenase in *Plasmodium falciparum*, human malaria parasite. *Biochem Biophys Acta* 1995; **1243** : 351-360.
- 195 - PRAPUNWATTANA P, O'SULLIVAN WJ, YUTHAVONG Y - Depression of *Plasmodium falciparum* dihydroorotate dehydrogenase activity *in vitro* culture. *Mol Biochem Parasitol* 1988; **27** : 119-124.
- 196 - YEO AET, RIECKMANN KH, CHRISTOPHERSON RI - Indirect inhibition by antibiotics of nucleotide and deoxynucleotide biosynthesis in *Plasmodium falciparum*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998; **29** : 24-26.
- 197 - LOOAREEWUSAN S, VIVARAN C, VANIJANONTA P *et Coll* - Randomized trial of mefloquine-doxycycline, and artesunate-doxycycline for treatment of acute uncomplicated falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1994; **50** : 784-789.
- 198 - KHAN B, BRANDLING-BENNET AD, WATKINS WM *et Coll* - Plasmodium sensitivity to erythromycin and 4-amino-quinoline combination *in vitro*. *Ann Trop Med Parasitol* 1991; **2** : 215-222.
- 199 - ROBINSON BL, WARHURST DC - Antimalarial activity of erythromycin. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1972; **66** : 525.
- 200 - GINGRAS BA, JENSEN JB - Activity of azithromycin (CP-62,993) and erythromycin against chloroquine sensitive and chloroquine resistant strains of *Plasmodium falciparum in vitro*. *Am J Trop Med Hyg* 1992; **47** : 378-382.
- 201 - ANDERSEN SL, AGER A, MCGREEVY P *et Coll* - Activity of azithromycin as a blood schizonticide against rodent and human plasmodia *in vivo*. *Am J Trop Med Hyg* 1995; **52** : 159-161.
- 202 - GINGRAS BA, JENSEN JB - Antimalarial activity of azithromycin and erythromycin against *Plasmodium berghei*. *Am J Trop Med Hyg* 1993; **49** : 101-105.
- 203 - PURI SK, SINGH N - Azithromycin : antimalarial profile against blood- and sporozoite-induced infections in mice and monkeys. *Exp Parasitol* 2000; **94** : 8-14.
- 204 - KUSCHNER RA, HEPPNER DG, ANDERSEN SL *et Coll* - Azithromycin prophylaxis against a chloroquine resistant strains of *Plasmodium falciparum*. *Lancet* 1994; **343** : 1396-1397.
- 205 - DUNN CJ, BARRADELL LB - Azithromycin : a review of its pharmacological properties and use as a 3 day therapy in respiratory tract infection. *Drugs* 1996; **51** : 483-505.
- 206 - NA-BANGCHANG K, KANDA T, TIPAWANGSO P *et Coll* - Activity of artemether-azithromycin versus artemether-doxycycline in the treatment of multiple drug resistant falciparum malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1996; **27** : 552-525.
- 207 - RALPH SA, D'OMBRAIN MC, MCFADDEN GI - The apicoplast as an antimalarial drug target. *Drug Resistance Updates* 2001; **4** : 145-151.
- 208 - NEWTON P, WHITE N - Malaria : new developments in treatment and prevention. *Annu Rev Med* 1999; **50** : 179-192.
- 209 - SHANKS GD, OLOO AJ, ALEMAN GM *et Coll* - A new primaquine, tafenoquine (WR 238605), for prophylaxis against *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis* 2001; **33** : 1968-1974.
- 210 - VIAL HJ, ANCELIN ML, PHILIPPOT JR, THUET MJ - Biosynthesis and dynamics of lipids in Plasmodium-infected mature mammalian erythrocytes. *Blood Cells* 1990; **16** : 531-555.
- 211 - VIAL H, ANCELIN ML - Malarial lipids. In « Sherman IW - Malaria : parasite biology, pathogenesis and protection ». ASM Press ed, Washington, DC, pp. 159-175.
- 212 - VIAL HJ, ELDIN P, MARTIN D *et Coll* - Transport of phospholipid synthesis precursors and lipid trafficking into malaria-infected erythrocytes. *Novartis Found Symp* 1999; **226** : 74-83.
- 213 - VIAL HJ, ANCELIN ML, ELABBADI N *et Coll* - basic biochemical investigations as rationale for the design of original antimalarial drugs. An example of phospholipid metabolism. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio de Janeiro* 1992; **87** : 251-261.
- 214 - ANCELIN ML, VIAL HJ, CALAS M *et Coll* - Present development concerning antimalarial activity of phospholipid metabolism inhibitors with special reference to *in vivo* activity. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio de Janeiro* 1994; **89** : 85-90.
- 215 - VIAL HJ, ANCELIN ML, ELABBADI N *et Coll* - Infected erythrocytes choline carrier inhibitors : exploring some potentialities inside Plasmodium phospholipid metabolism for eventual resistance acquisition. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio de Janeiro* 1994; **89** : 91-97.
- 216 - CALAS M, CORDINA G, BOMPART J *et Coll* - Antimalarial activity of molecules interfering with *Plasmodium falciparum* phospholipid metabolism. Structure-activity relationship analysis. *J Med Chem* 1997; **40** : 3557-3566.
- 217 - ANCELIN ML, CALAS M, BOMPART J *et Coll* - Antimalarial activity of 77 phospholipid polar head analogs : close correlation between inhibition of phospholipid metabolism and *in vitro Plasmodium falciparum* growth. *Blood* 1998; **91** : 1426-1437.
- 218 - CALAS M, ANCELIN ML, CORDINA G *et Coll* - Antimalarial activity of compounds interfering with *Plasmodium falciparum* phospholipid metabolism : comparison between mono- and bisquaternary ammonium salts. *J Med Chem* 2000; **43** : 505-516.
- 219 - VIAL H, ANCELIN ML, CALAS M *et Coll* - Plasmodium phospholipid metabolism : a target for development of novel antimalarial drugs. *Ann Trop Med Parasitol* 1997; **91** : S87-S90.
- 220 - WENGELNIK K, VIDAL V, ANCELIN ML *et Coll* - A class of potent antimalarials and their specific accumulation in infected erythrocytes. *Science* 2002; **295** : 1311-1314.
- 221 - GABAY T, GINSBURG H - Haemoglobin denaturation and iron release in acidified red blood cell lysate. A possible source of iron for intraerythrocytic malaria parasites. *Exp Parasitol* 1993; **77** : 261-272.
- 222 - GAMBOA DE DOMINGUEZ N, ROSENTHAL PJ - Cysteine proteinase inhibitors block early steps in hemoglobin degradation by cultured malaria parasites. *Blood* 1996; **87** : 4448-4454.
- 223 - KAMCHONWONGPAISAN S, SAMOFF E, MESHNICK SR - Identification of hemoglobin degradation products in *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1997; **86** : 179-186.
- 224 - ASAWAMAHASAKDA W, ITTARAT I, CHANG CC *et Coll* - Effects of antimalarials and protease inhibitors on plasmodial hemozoin production. *Mol Biochem Parasitol* 1994; **67** : 183-191.
- 225 - ROSENTHAL PJ, MCKERROW JH, AIKAWA M, *et Coll* - A malarial cysteine proteinase is necessary for hemoglobin degradation by *Plasmodium falciparum*. *J Clin Invest* 1988; **82** : 1560-1566.
- 226 - ROSENTHAL PJ, NELSON RG - Isolation and characterization of a cysteine proteinase gene of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1992; **51** : 143-152.
- 227 - SHENAI BR, SIJWALI PS, SINGH A, ROSENTHAL PJ - Characterization of native Falcipain-2, a principal trophozoite cysteine protease and essential hemoglobinase of *Plasmodium falciparum*. *J Biol Chem* 2000; **275** : 29000-29010.
- 228 - GOLDBERG DE, SLATER AFG, BEAVIS B *et Coll* - Hemoglobin degradation in the human malaria pathogen *Plasmodium falciparum* : a catabolic pathway initiated by a specific aspartic protease. *J Exp Med* 1991; **173** : 961-969.

- 229 - VANDER JAGT DL, HUNSAKER LA, CAMPOS NM, SCALETTI JV - Localization and characterization of hemoglobin-degrading aspartic proteinases from the malarial parasite *Plasmodium falciparum*. *Biochem Biophys Acta* 1992; **1122** : 256-264.
- 230 - DAME JB, REDDY GR, YOWELL CA *et Coll* - Sequence, expression and modelled structure of an aspartic proteinase from the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1994; **64** : 177-190.
- 231 - HILL J, TYAS L, PHYLLIP LH *et Coll* - High level expression and characterization of plasmepsin II, an aspartic proteinase from *Plasmodium falciparum*. *FEBS Lett* 1994; **352** : 155-158.
- 232 - KOLAKOVICH KA, GLUZMAN IY, DUFFIN KL, GOLDBERG DE - Generation of hemoglobin peptides in the acidic digestive vacuole of *Plasmodium falciparum* implicates peptide transport in amino acid production. *Mol Biochem Parasitol* 1997; **87** : 123-135.
- 233 - FRANCIS SE, BANERJEE R, GOLDBERG DE - Biosynthesis and maturation of the malaria aspartic hemoglobinases plasmepsins I and II. *J Biol Chem* 1997; **272** : 14961-14968.
- 234 - WYATT DM, BERRY C - Activity and inhibition of Plasmepsin, a new aspartic proteinase from the malaria parasite, *Plasmodium falciparum*. *FEBS Lett* 2002; **513** : 159-162.
- 235 - SALAS F, FICHMANN J, LEE GK *et Coll* - Functional expression of falcipain, a *Plasmodium falciparum* cysteine proteinase, supports its role as a malarial hemoglobinase *Infect Immun* 1995; **63** : 2120-2125.
- 236 - KOLAKOVICH EGGLESON K, DUFFIN KL, GOLDBERG DE - Identification and characterization of falcylisin, a metallopeptidase involved in hemoglobin catabolism within the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *J Biol Chem* 1999; **274** : 32411-32417.
- 237 - ROSENTHAL PJ, WOLLISH WS, PALMER JT, RASNICK D - Antimalarial effects of peptide inhibitors of a *Plasmodium falciparum* cysteine proteinase. *J Clin Invest* 1991; **88** : 1467-1472.
- 238 - ROSENTHAL PJ, OLSON E, LEE GK *et Coll* - Antimalarial effects of vinyl sulfone cysteine proteinase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; **40** : 1600-1603.
- 239 - LI R, KENYON GL, COHEN FE *et Coll* - *in vitro* antimalarial activity of chalcones and their derivatives. *J Med Chem* 1995; **38** : 5031-5037.
- 240 - DOMINGUEZ JN, LOPEZ S, CHARRIS J *et Coll* - Synthesis and antimalarial effects of phenothiazine inhibitors of a *Plasmodium falciparum* cysteine protease. *J Med Chem* 1997; **40** : 2726-2732.
- 241 - GOMBOA DE DOMINGUEZ ND, ROSENTHAL PJ - Cysteine proteinase inhibitors block early steps in hemoglobin degradation by cultured malaria parasites. *Blood* 1996; **87** : 4448-4454.
- 242 - SINGH A, ROSENTHAL PJ - Comparison of efficacies of cysteine protease inhibitors against five strains of *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45** : 949-951.
- 243 - ROSENTHAL PJ, LEE GK, SMITH RE - Inhibition of a *Plasmodium vinckeii* cysteine proteinase cures murine malaria. *J Clin Invest* 1993; **91** : 1052-1056.
- 244 - OLSON JE, LEE GK, SEMENOV A, ROSENTHAL PJ - Antimalarial effects in mice of orally administered peptidyl cysteine protease inhibitors. *Bioorg Med Chem* 1999; **7** : 633-638.
- 245 - BAILLY E, JAMBOU R, SAVEL J, JAUREGUIBERRY G - *Plasmodium falciparum* : differential sensitivity *in vitro* to E-64 (cysteine protease inhibitor) and Peptastatin A (aspartyl protease inhibitor). *J Protozool* 1992; **39** : 593-599.
- 246 - FRANCIS SE, GLUZMAN IY, OKSMAN A *et Coll* - Molecular characterization and inhibition of a *Plasmodium falciparum* aspartic hemoglobinase. *EMBO J* 1994; **13** : 306-317.
- 247 - MOON RP, TYAS L, CERTA U *et Coll* - Expression and characterization of plasmepsin I from *Plasmodium falciparum*. *Eur J Biochem* 1997; **244** : 552-560.
- 248 - SILVA AM, LEE AY, GULNIK SV *et Coll* - Structure and inhibition of plasmepsin II, a hemoglobin-degrading enzyme from *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93** : 10034-10039.
- 249 - CARROLL CD, PATEL H, JOHNSON TO *et Coll* - Identification of potent inhibitors of *Plasmodium falciparum* plasmepsin II from an encoded statine combinatorial library. *Bioorg Med Chem Lett* 1998; **8** : 2315-2320.
- 250 - JIANG S, PRIGGE ST, WIE L, *et Coll* - New class of small non-peptidyl compounds blocks *Plasmodium falciparum* development *in vitro* by inhibiting plasmepsins. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45** : 2577-2584.
- 251 - NEZAMI A, LUQUE I, KIMURA T *et Coll* - Identification and characterization of allophenylnorstatine-based inhibitors of plasmepsin II, an antimalarial target. *Biochem* 2002; **41** : 2273-2280.
- 252 - HAQUE TS, SKILLMAN AG, LEE CE *et Coll* - Potent, low molecular-weight non-peptide inhibitors of malarial aspartyl protease plasmepsin II. *J Med Chem* 1999; **42** : 1428-1440.
- 253 - SEMONOV A, OLSON JE, ROSENTHAL PJ - Antimalarial synergy of cysteine and aspartic protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **42** : 2254-2258.
- 254 - KIRK K - Membrane transport in the malaria-infected erythrocyte. *Physiol Rev* 2001; **81** : 495-537.
- 255 - WOODROW C, PENNY J, KRISHNA S - Intraerythrocytic *Plasmodium falciparum* expresses a high affinity facilitative hexose transporter. *J Biol Chem* 1999; **274** : 7272-7277.
- 256 - ELLIOTT JL, SALIBA KJ, KIRK K - Transport of lactate and pyruvate in the intraerythrocytic malaria parasite, *Plasmodium falciparum*. *Biochem J* 2001; **355** : 733-739.
- 257 - KIRK K, HOENER HA, ELFord BC *et Coll* - Transport of diverse substrates into malaria-infected erythrocytes via a pathway showing functional characteristics of a chloride channel. *J Biol Chem* 1994; **269** : 3339-3347.
- 258 - DESAI S, BEZRUKOV S, ZIMMERBERG J - A voltage-dependent channel involved in nutrient uptake by red blood cells infected with the malaria parasite. *Nature* 2000; **406** : 1001-1005.
- 259 - GUMILA C, ANCELIN ML, JEMINET G *et Coll* - Differential *in vitro* activities of ionophore compounds against *Plasmodium falciparum* and mammalian cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; **40** : 602-608.
- 260 - ROCHDI M, DELORT AM, GUYOT J *et Coll* - Ionophore properties of monensin derivatives studied on human erythrocytes by <sup>23</sup>Na NMR and K<sup>+</sup> and H<sup>+</sup> potentiometry : Relationship with antimicrobial and antimalarial activities. *J Med Chem* 1996; **39** : 588-595.
- 261 - GIBOT S, JEMINET G, JUILLARD J *et Coll* - Cationomycin and monensin partition between serum proteins and erythrocyte membrane : Consequences for Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> transport and antimalarial activities. *Arch Biochem Biophys* 1999; **363** : 361-372.
- 262 - GUMILA C, ANCELIN ML, DELORT AM *et Coll* - Characterization of the potent *in vitro* and *in vivo* antimalarial activities of ionophore compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41** : 523-529.
- 263 - MARTINEY JA, CERAMI A, SLATER AFG - Verapamil reversal of chloroquine resistance in the malaria parasites *Plasmodium falciparum* is specific for resistant parasites and independent of weak base effect. *J Biol Chem* 1995; **270** : 22393-22398.
- 264 - ADOVELANDE J, DELEZE J, SCHREVEL J - Synergy between two calcium channel blockers, verapamil and flunarizine (SR33557), in reversing chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Biochem Pharmacol* 1998; **55** : 433-440.
- 265 - RYALL JC - Reversal of chloroquine resistance in falciparum malaria. *Parasitol Today* 1987; **3** : 256.
- 266 - BITONTI AJ, SJOERDSMA A, MCCANN PP *et Coll* - Reversal of chloroquine resistance in malaria parasite *Plasmodium falciparum* by desipramine. *Science* 1988; **242** : 1301-1303.
- 267 - BASCO LK, LE BRAS J - Reversal of chloroquine resistance with desipramine in isolates of *Plasmodium falciparum* from Central and West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; **84** : 479-481.
- 268 - BASCO LK, LE BRAS J - Desipramine or cyproheptadine for reversing chloroquine resistance. *Lancet* 1990; **335** : 422.

- 269 - CAROSI G, CALIGARIS S, FADAT G *et Coll* - Reversal of chloroquine resistance of wild isolates of *Plasmodium falciparum* by desipramine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; **85** : 723-724.
- 270 - ODUOLA AMJ, SOWUNMI A, MILHOUS WK *et Coll* - *in vitro* and *in vivo* reversal of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* with promethazine. *Am J Trop Med Hyg* 1998; **58** : 625-629.
- 271 - PETERS W, EKONG R, ROBINSON BL, WARHURST DC - The chemotherapy of rodent malaria. XLV. Reversal of chloroquine resistance in rodent and human *Plasmodium* by antihistaminic agents. *Ann Trop Med Parasitol* 1990; **84** : 541-551.
- 272 - BASCO LK, RINGWALD P, LE BRAS J - Chloroquine potentiating action of antihistaminics in *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Ann Trop Med Parasitol* 1991; **85** : 223-228.
- 273 - ALIBERT-FRANCO S, SANTELLI-ROUVIER C, BARBE J *et Coll* - 9,10-(3',4'-pyrrolidino)-9,10-dihydroanthracene and structurally related compounds as synergistic antimalarial drugs. *Heterocyclic Commun* 1999; **5** : 235-240.
- 274 - PRADINES B, ALIBERT-FRANCO S, HOUDOIN C *et Coll* - *in vitro* reversal of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* with dihydroethanoanthracene derivatives. *Am J Trop Med Hyg* 2002; **66** : 661-666.
- 275 - ALIBERT S, SANTELLI-ROUVIER C, PRADINES B *et Coll* - Synthesis and effects on chloroquine susceptibility in *Plasmodium falciparum* of a series of new dihydroanthracene derivatives. *J Med Chem* 2002; **45** : 3195-3209.
- 276 - TANABE K, KATO M, IZUMO A *et Coll* - *Plasmodium chabaudi* : *in vivo* effects of Ca<sup>2+</sup> antagonists on chloroquine resistant and chloroquine sensitive parasites. *Exp Parasitol* 1990; **70** : 419-426.
- 277 - KYLE DE, MILHOUS WK, ROSSAN RN - Reversal of *Plasmodium falciparum* resistance to chloroquine in Panamanian Aotus monkeys. *Am J Trop Med Hyg* 1993; **48** : 126-133.
- 278 - WARSAME M, WERNDORFER WH, BJORKMAN A - Lack of effect of desipramine on the response to chloroquine of patients with chloroquine resistant *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; **86** : 235-236.
- 279 - OKONKWO CA, COKER HAB, AGOMO PU *et Coll* - Effect of chlorpheniramine on the pharmacokinetics of response to chloroquine of Nigerian children with *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; **93** : 306-311.
- 280 - FINKELSTEIN RA, SCIORTINO CV, MCINTOSH MA - Role of the iron in microbe-host interactions. *Rev Infect Dis* 1983; **5** : 759-776.
- 281 - OPPENHEIMER SJ, MACFARLANE SBJ, MOODY JB *et Coll* - Effect of iron on morbidity due to infection disease : report on clinical studies in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; **80** : 596-602.
- 282 - PEARSON HA, ROBINSON JB - The role of iron in host resistance. *Adv Pediatr* 1976; **23** : 1-33.
- 283 - HEPPNER DG, HALLAWAY PE, KONTOGHIORGHES GJ, EATON JW - Antimalarial properties of orally active iron chelators. *Blood* 1988; **72** : 358-361.
- 284 - VAN ZYL RL, HAVLIK I, MONTEAGUDO FSE - The combined effect of iron chelators and classical antimalarials on the *in vitro* growth of *Plasmodium falciparum*. *J Antimicrob Chemother* 1992; **30** : 273-278.
- 285 - JAMBOU R, GHOGOMU NA, KOUKA-BEMBA K, HENGY C - Activity of chloroquine and desferrioxamine *in vitro* against newly isolated *Plasmodium falciparum* and their antagonism in combination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; **86** : 11.
- 286 - LOYEVSKY M, LYTTON SD, MESTER B *et Coll* - The antimalarial action of Desferal involves a direct access route to erythrocytic (*Plasmodium falciparum*) parasites. *J Clin Invest* 1993; **91** : 218-224.
- 287 - GLICKSTEIN H, BREUER B, LOYEVSKY M *et Coll* - Differential cytotoxicity of iron chelators on malaria infected cells versus mammalian cells. *Blood* 1996; **87** : 4871-4878.
- 288 - SHANZER A, LIBMAN J, LYTTON SD *et Coll* - Reversed siderophores act as antimalarial agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; **88** : 6585-6589.
- 289 - LYTTON SD, CABANTCHIK ZI, LIBMAN J, SHANZER A - Reversed siderophores as antimalarial agents. II. Selective scavenging of Fe(III) from parasitized erythrocytes by a fluorescent derivative of Desferal. *Mol Pharmacol* 1991; **40** : 584-590.
- 290 - LYTTON SD, MESTER B, DAYAN I *et Coll* - Mode of action of iron(III) chelators as antimalarials : I. Membrane permeation properties and cytotoxic activity. *Blood* 1993; **81** : 214-221.
- 291 - HERSHKO C, THEANACHO EN, SPIRA DT *et Coll* - The effect of N-alkyl modification on the antimalarial activity of 3-hydroxypyridin-4-one oral iron chelators. *Blood* 1991; **77** : 637-643.
- 292 - YINNON AM, THEANACHO EN, GRADY RW *et Coll* - Antimalarial effect of HEBD and other phenolic and catecholic iron chelators. *Blood* 1989; **74** : 2166-2171.
- 293 - CLARKE CJ, EATON JM - Hydrophobic iron chelators as new antimalarial drugs. *Clin Res* 1990; **38** : 300A.
- 294 - TSAFACK A, LOYEVSKY M, PONKA P, CABANTCHIK ZI - Mode of action of iron (III) chelators as antimalarials : IV. Potential of desferal action by benzoyl and isonicotinoyl hydrazone derivatives. *J Lab Clin Med* 1996; **127** : 574-582.
- 295 - LOYEVSKY M, JOHN C, ZALOUJNYI I, GORDEUK V - Aminothiols multidentate chelators as antimalarials. *Biochem Pharmacol* 1997; **54** : 451-458.
- 296 - LOYEVSKY M, SACCI JB, BOEHME P *et Coll* - *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium yoelii* : effect of the iron chelation product dexrazoxane on *in vitro* culture. *Exp Parasitol* 1999; **91** : 105-114.
- 297 - PRADINES B, RAMIANDRASOA F, BASCO LK *et Coll* - *in vitro* activities of novel catecholate siderophores against *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; **40** : 2094-2098.
- 298 - PRADINES B, RAMIANDRASOA F, ROLAIN JM *et Coll* - *in vitro* potentiation of antibiotics activities by a catecholate siderophore against *Plasmodium falciparum* chloroquine resistant parasites. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; **46** : 225-228.
- 299 - PRADINES B, ROLAIN JM, RAMIANDRASOA F *et Coll* - Iron chelators as antimalarial agents : *in vitro* activity of dicatolate against *Plasmodium falciparum*. *J Antimicrob Chemother* 2002; **50** : 177-187.
- 300 - HAMMADI A, RAMIANDRASOA F, SINOU V *et Coll* - Cellular uptake of a catechol iron chelator and chloroquine into *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes. *Biochem Pharmacol* 2003; **65** : 1351-1360.
- 301 - CABANTCHIK ZI, GLICKSTEIN H, GOLENSER J *et Coll* - Iron chelators : mode of action as antimalarials. *Acta Haematol* 1996; **95** : 70-77.
- 302 - RAVENTOS-SUAREZ C, POLLACK S, NAGEL RL - *Plasmodium falciparum* : inhibition of *in vitro* growth by desferrioxamine. *Am J Trop Med Hyg* 1982; **31** : 919-922.
- 303 - WHITEHEAD S, PETOTE - Stage-dependent effect of deferoxamine on growth of *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Blood* 1990; **76** : 1250-1255.
- 304 - FRITSCH G, SAWATZKI G, TREUMER J *et Coll* - *Plasmodium falciparum* : inhibition *in vitro* with lactoferrin, desferrioxamine and desferrioxamine. *Exp Parasitol* 1987; **63** : 1-9.
- 305 - YANG Y, RANZ A, PAN HZ *et Coll* - Daphnetin : a novel antimalarial agent with *in vitro* and *in vivo* activity. *Am J Trop Med Hyg* 1992; **46** : 15-20.
- 306 - SCHEIBEL LW, ADLER A - Antimalarial activity of selected aromatic chelators. *Mol Pharmacol* 1980; **18** : 320-325.
- 307 - SCHEIBEL LW, STANTON GG - Antimalarial activity of selected aromatic chelators. IV. Cation uptake of *Plasmodium falciparum* in the presence of oxines and siderochromes. *Mol Pharmacol* 1986; **30** : 364-369.
- 308 - CABANTCHIK ZI, KUTNER S, KRUGLIAK M, GINSBURG H - Anion transport inhibitors as suppressors of *Plasmodium falciparum* growth in *in vitro* cultures. *Mol Pharmacol* 1983; **23** : 92-99.

- 309 - SILFEN J, YANAI P, CABANTCHIK ZI - Biofilm effects on *in vitro* cultures of *Plasmodium falciparum*. Inhibition of permeation pathways induced in the host cell membrane by the intraerythrocytic parasite. *Biochem Pharmacol* 1988; **37** : 4269-4276.
- 310 - PRADINES B, ROGIER C, FUSAI T *et Coll* - *in vitro* activities of antibiotics against *Plasmodium falciparum* are inhibited by iron. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45** : 1746-1750.
- 311 - ATKINSON CT, BAYNE MT, GORDEUK VR *et Coll* - Stage-specific ultrastructural effects of desferrioxamine on *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Am J Trop Med Hyg* 1991; **45** : 593-611.
- 312 - NYHOLM S, MANN GJ, JOHANSSON AG *et Coll* - Role of ribonucleotide reductase in inhibition of mammalian cell growth by potent iron chelators. *J Biol Chem* 1993; **268** : 26200-26205.
- 313 - FRITSCH G, TREUMER J, SPIRA DT, JUNG A - *Plasmodium vincetiae* : suppression of mouse infections with deferoxamine B. *Exp Parasitol* 1985; **60** : 171-174.
- 313 - HERSCHKO C, PETO TE - Deferoxamine inhibition of malaria is independent of host iron status. *J Exp Med* 1988; **168** : 375-387.
- 315 - POLLACK S, ROSSAN RN, DAVIDSON DE, ESCAJADILLO A - Desferrioxamine suppresses *Plasmodium falciparum* in aotus monkeys. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987; **184** : 162-164.
- 316 - SCHLICHER EJAM, POSTMA NS, ZUIDEMA J *et Coll* - Preparation and characterisation of poly (D,L-lactic-co-glycolic acid) microspheres containing desferrioxamine. *Int J Pharm* 1997; **153** : 235-245.
- 317 - TRAORE O, CARNEVALE P, KAPTUE-NOCHE L *et Coll* - Preliminary report on the use of desferrioxamine in the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Hematol* 1991; **37** : 206-208.
- 318 - MABEZA GF, BIEMBA G, GORDEUK VR - Clinical studies of iron chelators in malaria. *Acta Haematol* 1996; **95** : 78-86.
- 319 - GORDEUK VR, THUMA PE, BRITTENHAM GM *et Coll* - Iron chelation with deferoxamine B in adults with asymptomatic *Plasmodium falciparum* malaria. *Blood* 1992; **79** : 308-312.
- 320 - GORDEUK VR, THUMA PE, BRITTENHAM GM *et Coll* - Iron chelation as a chemotherapeutic strategy for falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1993; **48** : 193-197.
- 321 - BUNNAG D, POLTERA AA, VIRAVAN C *et Coll* - Plasmocidal effect of desferrioxamine B in human vivax or falciparum malaria from Thailand. *Acta Trop* 1992; **52** : 59-67.
- 322 - GORDEUK VR, THUMA PE, BRITTENHAM GM *et Coll* - Effect of iron chelation therapy on recovery from deep coma in children with cerebral malaria. *N Engl J Med* 1992; **327** : 1473-1477.
- 323 - WILSON RJ, WILLIAMSON DH - Extrachromosomal DNA in the Apicomplexa. *Microbiol Mol Biol R* 1997; **61** : 1-16.
- 324 - ROOS DS, CRAWFORD MJ, DONALD RG *et Coll* - Origin, targeting, and function of the apicomplexan plastid. *Curr Opin Microbiol* 1999; **2** : 426-432.
- 325 - WILSON RJM - Progress with Parasite Plastids. *J Mol Biol* 2002; **319** : 257-274.
- 326 - FICHERA ME, ROOS DS - A plastid organelle as a drug target in apicomplexan parasites. *Nature* 1997; **390** : 407-409.
- 327 - RALPH SA, D'OMBRAIN MC, MCFADDEN GI - The apicoplast as an antimalarial drug target. *Drug Resist Update* 2001; **4** : 145-151.
- 328 - SOLDATI D - The Apicoplast as a potential therapeutic target in Toxoplasma and other apicomplexan parasites. *Parasitol Today* 1999; **15** : 5-7.
- 329 - MCFADDEN GI, ROOS DS - Apicomplexan plastids as drug targets. *Trends Microbiol* 1999; **7** : 328-333.
- 330 - SUROLIA N, SUROLIA A - Triclosan offers protection against blood stages of malaria by inhibiting enoyl-ACP reductase of *Plasmodium falciparum*. *Nature Med* 2001; **7** : 167-173.
- 331 - LEVY CW, ROUJEINIKOVA A, SEDELNIKOVA S *et Coll* - Molecular basis of triclosan activity. *Nature* 1999; **398** : 383-384.
- 332 - SUGUNA K, SUROLIA A, SUROLIA N - Structural basis for triclosan and NAD binding to enoyl-ACP reductase of *Plasmodium falciparum*. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; **283** : 224-228.
- 333 - BHAT GP, SUROLIA N - Triclosan and fatty acid synthesis in *Plasmodium falciparum* : new weapon for an old enemy. *J Biosci* 2001; **26** : 1-3.
- 334 - PEROZZO R, KUO M, SIDHU AS *et Coll* - Structural elucidation of the specificity of the antibacterial agent triclosan for malaria enoyl carrier protein reductase. *J Biol Chem* 2002; **277** : 13106-13114.
- 335 - VIAL HJ, ANCELIN ML - Malarial lipids. An overview. *Sub-Cell Biochem* 1992; **18** : 259-306.
- 336 - MITAMURA T, HANADA K, KO-MITAMURA EP *et Coll* - Serum factors governing intraerythrocytic development and cell cycle progression of *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Int* 2000; **49** : 219-229.
- 337 - JOAMAA H, WIESNER J, SANDERBRAND S *et Coll* - Inhibitors of the nonmevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis as antimalarial drugs. *Science* 1999; **285** : 1573-1576.
- 338 - KAPPES B, DOERIG C, GRAESER R - An overview of Plasmodium protein kinases. *Parasitol Today* 1999; **15** : 449-454.
- 339 - DOERIG CM, PARZY D, LANGSLEY G *et Coll* - A MAP kinase homologue from the human malaria parasite, *Plasmodium falciparum*. *Gene* 1996; **177** : 1-6.
- 340 - DORIN D, ALANO P, BOCCACCIO I *et Coll* - An atypical mitogen-activated protein kinase (MAPK) homologue expressed in gametocytes of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Identification of a MAPK signature. *J Biol Chem* 1999; **274** : 29912-29920.
- 341 - SYIN C, PARZY D, TRAINCART F *et Coll* - The H89 cAMP-dependent protein kinase inhibitor blocks *Plasmodium falciparum* development in infected erythrocytes. *Eur J Biochem* 2001; **268** : 4842-4849.
- 342 - DORIN D, LE ROCH K, SALLICANDRO P *et Coll* - Pfnek-1, a NIMA-related kinase from the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Biochemical properties and possible involvement in MAPK regulation. *Eur J Biochem* 2001; **268** : 2600-2608.
- 343 - BENOIT-VICAL F, ROBERT A, MEUNIER B - Potentiation of artemisinin activity against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* strains by using heme models. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; **43** : 2555-2558.
- 344 - BIOT C, DELHAES L, MACIEJEWSKI LA *et Coll* - Synthetic ferrocenic mefloquine and quinine analogues as potential antimalarial agents. *Eur J Med Chem* 2000; **35** : 707-714.
- 345 - ITOH T, SHIRAKAMI S, ISHIDA N *et Coll* - Synthesis of novel ferrocenyl sugars and their antimalarial activities. *Bioorg Med Chem Lett* 2000; **10** : 1657-1659.
- 346 - BIOT C, GLORIAN G, MACIEJEWSKI LA, BROCARD JS - Synthesis and antimalarial activity *in vitro* and *in vivo* of a new ferrocene-chloroquine analogue. *J Med Chem* 1997; **40** : 3715-3718.
- 347 - BIOT C, DELHAES L, ABESSOLO H *et Coll* - Novel metallocenic compounds as antimalarial agents. Study of the position of ferrocene in chloroquine. *J Org Chem* 1999; **589** : 59-65.
- 348 - BIOT C, DELHAES L, N'DIAYE CM *et Coll* - Synthesis and antimalarial activity *in vitro* of potential metabolites of ferrochloroquine and related compounds. *Bioorg Med Chem* 1999; **7** : 2843-2847.
- 349 - DOMARLE O, BLAMPAIN G, AGNANIETH H *et Coll* - *in vitro* antimalarial activity of a new organometallic analog, ferrocene-chloroquine. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **42** : 540-544.
- 350 - PRADINES B, FUSAI T, DARIES W *et Coll* - Ferrocene-chloroquine analogues as antimalarial agents : *in vitro* activity of ferrochloroquine against 103 Gabonese isolates of *Plasmodium falciparum*. *J Antimicrob Chemother* 2001; **48** : 179-184.
- 351 - PRADINES B, TALL A, ROGIER C *et Coll* - *in vitro* activities of ferrochloroquine against 55 Senegalese isolates of *Plasmodium falciparum* in comparison with those of standard antimalarial drugs. *Trop Med Int Health* 2002; **7** : 265-270.
- 352 - DELHAES L, ABESSOLO H, BIOT C *et Coll* - *in vitro* and *in vivo* antimalarial activity of ferrochloroquine, a ferrocenyl analogue of chloroquine against chloroquine-resistant malaria parasites. *Parasitol Res* 2001; **87** : 239-244.