

CHELATION DU FER DANS LA THERAPIE ANTIPALUDIQUE

B. PRADINES, J. MILLET, M. HENRY

- Travail de l'Unité de Parasitologie, Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Marseille, France (B. P., Pharmacien Chimiste assistant du SSA ; J.M., VSSA, étudiante en thèse ; M.H., VSSA, étudiante en thèse), de l'Institut Fédératif de Recherche 48, Marseille, France.
- 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 • Tel : +33 (0) 4 91 150 110 - Fax : +33 (0) 491 150 164 • E-mail : bruno.pradines@free.fr •

Med Trop 2003 ; **63** : 119-130

Le développement considérable et rapide des résistances aux médicaments utilisés contre le paludisme est une des motivations essentielles à la recherche de nouvelles molécules. Le métabolisme des lipides, la dégradation de l'hémoglobine et les protéines y participant, l'interaction avec le transport de molécules, l'apico-plaste, la transduction du signal et le métabolisme du fer sont autant de voies et de cibles possibles pour de nouveaux antipaludiques (1).

Le fer est nécessaire à la croissance de la plupart des formes bactériennes (2), fongiques, parasitaires (3) et des cellules animales (4, 5). La disponibilité du fer joue un rôle important dans les relations hôtes-parasites (6, 7). Le rôle favorisant du fer dans la croissance des parasites est observé dans l'amibiase (8), dans la pneumocystose (9) et dans le paludisme (10, 11). La chélation du fer semble donc être une voie intéressante dans la thérapie antipaludique.

Métabolisme du fer chez *Plasmodium falciparum*

Acquisition du fer par le parasite

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'hématie dans la vacuole digestive du parasite.

Les premières études cliniques montraient un effet protecteur de la déficience en fer dans le paludisme (12, 13) et une augmentation de la sensibilité à l'infection

palustre lors de la supplémentation nutritionnelle en fer (9, 14, 15). Ces études semblent être cohérentes avec la possibilité que la transferrine plasmatique puisse être une source de fer pour le parasite intraérythrocytaire. Plus récemment, une étude chez des enfants d'une école de Papouasie Nouvelle Guinée n'a pas montré d'interaction entre fer et paludisme (16). De plus, l'induction expérimentale d'une déficience en fer ou d'une surcharge en fer n'affecte pas la parasitémie de rats infectés par *P. berghei* (17, 18). Là encore, les avis sont divergents : une étude a montré que le fer augmentait le développement hépatique de *P. yoelii* chez la souris (19). Malgré des données plus anciennes qui faisaient état que contrairement à l'hématie saine, le globule rouge parasité exprimait à sa surface des récepteurs à transferrine synthétisés par le parasite (20, 21), des travaux plus récents montrent qu'il n'existe pas de récepteurs à transferrine à la surface de l'hématie parasitée (22, 23). Mais la possibilité d'une liaison non spécifique de la transferrine à la membrane de l'hématie parasitée a été évoquée (22, 24, 25). En définitive, pour la plupart des auteurs, le fer lié à la transferrine n'est pas utilisable par le parasite (17, 26).

Bien que l'hématie saine ne soit pas capable de synthétiser de la ferritine, elle contient de la ferritine résiduelle qui a été produite pendant le stade d'érythroblaste (27). Cette ferritine résiduelle, si elle est saturée en fer, peut atteindre une concentration en fer de 4,8 μM (28). La ferritine pourrait donc être en théorie une source possible d'acquisition du fer par le parasite. Le fait qu'une carence en fer soit associée avec de faibles concentrations de ferritine dans l'hématie (27) et qu'elle n'entraîne pas d'inhibition de la croissance parasitaire intraérythrocytaire (17) pourrait être consi-

déré comme incohérent avec l'hypothèse de la ferritine comme source de fer. Cependant, les hématies de sujets carencés en fer contiennent des taux détectables de ferritine (27). De plus, la possibilité que le parasite capte le fer de la ferritine à travers la membrane parasitophore et la membrane cytoplasmique parasitaire ou lors du processus d'ingestion cytotostomal et de transport dans la vacuole digestive n'est pas rejetée.

Le parasite peut utiliser un pool de fer labile dans le cytoplasme de l'hématie pour son métabolisme (17). Des études par ultracentrifugation d'hémolysats de globules rouges de rats infectés par *P. berghei* ont révélé qu'il existe un pool de fer labile qui est chélatable par la desferrioxamine (17). De plus, il a été observé que l'efficacité des chélateurs du fer à inhiber la croissance de *P. falciparum* est liée à leurs propriétés de lipophilie et leur capacité de pénétrer les membranes cellulaires (29, 30). D'un autre côté, deux études ont montré que lorsque des chélateurs du fer ont pénétré dans le cytoplasme érythrocytaire mais pas dans la vacuole parasitophore, aucune inhibition de la croissance plasmodiale n'apparaît (31, 32). Il est possible que plusieurs sources de fer, comme le pool de fer labile et le fer de l'hémoglobine, soient utilisées par le parasite et que l'inhibition d'une seule de ces sources ne suffise pas à limiter la croissance parasitaire.

Le parasite intraérythrocytaire détourne les acides aminés qui lui sont nécessaires pour la synthèse de ses protéines à partir du catabolisme de l'hémoglobine. L'hème libéré pendant ce processus est associé à une quantité non négligeable de fer, qui peut être disponible pour les besoins métaboliques du parasite (17, 28). L'hémoglobine pourrait ainsi être une source de fer pour le

Avancée en Avancée

Tableau I - Voies enzymatiques dépendantes du fer chez le trophozoïte

Voie métabolique	Enzyme	Références
Synthèse de l'ADN	Ribonucléotide réductase	59, 60
Synthèse pyrimidinique	Dihydroorotate déshydrogénase	61, 62
Glycolyse	Enzymes de la glycolyse	63, 64
Voie des pentoses phosphates	Enzymes de la voie des pentoses	65
Fixation du CO ₂	Carboxykinase phosphoénol pyruvate	59
Protéolyse de l'hémoglobine	Enzymes protéolytiques	66
Synthèse de novo de l'hème	Delta-aminolévulinate synthase	41
Stress oxydatif	Superoxyde dismutase	67
Chaîne respiratoire	Cytochrome oxydase	62

parasite (33), bien qu'aucune hème oxygénase n'ait été identifiée dans la majorité des espèces de Plasmodium, si ce n'est pour une espèce murine, *P. berghei* (34). Certains auteurs estiment que la digestion de l'hémoglobine ne peut être une source de fer parce que la ferriprotoporphyrine IX est rapidement polymérisée en hémozoïne. Cependant, il a été montré que seulement environ 50 % de la ferriprotoporphyrine IX est transformée en hémozoïne chez des souris infectées par *P. berghei* (35), et plus récemment chez *P. falciparum* (36, 37). Pour Ginsburg, cette ferriprotoporphyrine non polymérisée est une source de fer pour le parasite (38). Par ailleurs, les parasites synthétisent leur propre hème (39-41), suggérant que l'hème de la cellule hôte n'est pas forcément nécessaire au métabolisme parasitaire. Bien qu'il n'y ait, à ce jour, pas de certitude que le parasite utilise le fer de l'hème de l'hôte, la dégradation d'une faible quantité d'hème représente une des sources possibles de fer pour le parasite intraérythrocytaire.

Processus métaboliques dépendants du fer

Différents processus métaboliques du parasite intraérythrocytaire sont dépendants du fer (Tableau I). La captation du fer du parasite par des chélateurs peut désorganiser le métabolisme parasitaire en empêchant la synthèse de l'ADN, en interférant avec le métabolisme des carbohydrates, en désorganisant la protéolyse de l'hémoglobine et en inhibant la synthèse de novo de l'hème, les fonctions des mitochondries et la chaîne de transport des électrons (chaîne respiratoire).

De très nombreuses enzymes d'autres organismes, identifiées ou non chez *P. falciparum*, sont associées au fer (Fe³⁺ ou Fe²⁺), comme différentes déshydrogénases intervenant dans la phosphorylation oxydative (formate déshydrogénase, succinate déshydrogénase et glycérol déshydrogénase) (42-44), des monooxygénases (phénylalanine hydroxylase) (45) et des dioxygénases (46-48) intervenant dans la

dégradation des acides aminés, le complexe nitrogénase intervenant dans la biosynthèse des acides aminés et de l'hème (49-52), des enzymes intervenant dans la biosynthèse des précurseurs des macromolécules (xanthine oxydase, xanthine oxydoréductase, xanthine déshydrogénase) (53, 54), des méthyltransférases (55, 56) et plus anecdotiquement des enzymes intervenant dans la biosynthèse des bêta-lactamases (57, 58).

Activité antipaludique des chélateurs du fer

Mécanismes d'action des chélateurs

Plusieurs classes de chélateurs du fer bloquent la croissance plasmodiale *in vitro* de *P. falciparum* (Tableau II). Un certain nombre de ces composés sont des sidérophores, molécules synthétisées par des microorganismes qui acquièrent du fer à partir de l'environnement. De nombreuses études ont montré que leur activité antiparasmodiale était corrélée à leur degré de lipophilie ou à leur capacité à traverser les différentes membranes (érythrocytaire, vacuolaire et parasitaire) (29, 30, 70, 75). Les chélateurs du fer peuvent être classés en deux catégories, suivant le mécanisme d'action de l'inhibition de la croissance plasmodiale : les inhibiteurs par captation du fer et la formation de complexes toxiques avec le fer.

Chélateurs agissant par captation du fer

Le mécanisme d'action des chélateurs du premier groupe semble être la séquestration du fer nécessaire à la réplication plasmodiale plutôt qu'un effet toxique direct sur le parasite. Cette hypothèse est étayée par le fait que l'inhibition de la croissance plasmodiale soit levée en présence de concentrations de fer équimolaires à celles des chélateurs. Cet effet est documenté pour la desferrioxamine (32, 60, 68, 69), la méthyl-anthranilique desferrioxamine (32), la desferrithiocine, la desferricrocine (74),

les α -kétohydroxypyridones (68), la pyridoxal isonicotinoyl hydrazone (84), la salicylaldéhyde isonicotinoyl hydrazone (85), la daphnetine (83), deux composés aminothiol (86), et certains dérivés catéchol (80, 81). En plus de leur capacité à lier le fer, certains chélateurs du fer captent aussi le calcium et le cuivre, qui sont indispensables au métabolisme du parasite (28, 79).

Chélateurs agissant par formation de complexes toxiques avec le fer

Les composés du deuxième groupe incluent des chélateurs aromatiques comme les 8-hydroxyquinolines. Dans le cas des 8-hydroxyquinolines, il semble qu'un complexe se forme avec le fer à l'extérieur de la cellule et pénètre ensuite dans l'hématie parasitée pour y produire une réaction toxique intracellulaire par libération de radicaux libres (64, 78). Les alkylthiocarbamates (64), le 2,2' bipyridyl et certains aminophénols sont d'autres exemples de chélateurs du fer dont les effets antiparasmodiaux ne sont pas inhibés après précomplexation avec du fer. Il en est de même pour la lactoferrine dont la complexation avec le fer génère la formation de radicaux libres (89). Certains dérivés de type catécholamine agissent par génération de radicaux libres en entraînant une augmentation de plus de 50 % de la capacité de l'hème à oxyder les lipides membranaires (Pradines, données non publiées).

Quelque soit le mode d'action des agents de ces deux groupes, effet par privation du fer ou toxicité par libération de radicaux libres, l'interaction avec le fer est le point de départ de l'activité antipaludique. 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 (90, 91) ou des antibiotiques comme les cyclines (doxycycline) (92).

Les différentes études résumées dans le tableau II montrent les effets d'inhibition de la croissance plasmodiale par des chélateurs du fer sur les stades intraérythrocytaires du cycle parasitaire. La desferrioxamine et la desferrithiocine peuvent aussi inhiber la croissance des stades exoérythrocytaires hépatiques (93). Les chélateurs du fer peuvent donc être des antipaludiques agissant à la fois sur les stades intraérythrocytaires et hépatiques de *P. falciparum*.

Propriétés physiques des chélateurs du fer et activité antipaludique

La captation du fer par les chélateurs du fer dans le processus d'inhibition de la croissance intraérythrocytaire plasmodiale

Avancée

Tableau II - Chélateurs du fer inhibant in vitro la croissance de *P. falciparum*

Classe des composés et agents spécifiques	CI50 en μM	Références
Agent inhibant la croissance plasmodiale par captation du fer		
Sidérophores hydroxamate et dérivés		
Desferrioxamine	4-35	26, 29, 31, 32, 60, 68-72
Méthyl-anthranilique desferrioxamine	3-5	32
Desferrioxamine circulaire	5-9	73
Nitrilo-desferrioxamine	14-20	73
Desferrithicine	25	74
Desferricrocine	30-40	74
Sidérophores « réverses »	0,3-70	75-77
Acide rhodotorulique		78
Mycobactine		78
Sidérophores de type catécholamide et catécholate		
Vibroactine	2-5	79
Parabactine	2-3	79
Acide α -amino butyrique	4-5	79
N4-nonyl-N1,N8-bis(2,3-dihydroxybenzoyl)spermidine	0.17-1.5	80-81
monocatécholates	0.9-100	82
tricatécholates	0.001-7	82
β -Kétohydroxypyridones		
Défériprone	15-45	68, 70
CP96	5-45	70
Dihydroxycoumarines		
Daphnetine	25-40	83
Amines polyanioniques		
N',N'-bis(2-hydroxybenzyl)-éthylènediamine-N',N'-diacétique acide	5	29
Acyldiazones		
Pyridoxal isonicotinoyl hydrazone	30	84
SIH	18-30	85
HNFBH	0,17-0,26	85
Aminothiols		
BAT	6-9	86
TAT	3-4	86
Agents inhibant la croissance plasmodiale par formation de complexes toxiques avec le fer		
2,2'-bipyridyl	12-14	71, 87
N4-nonyl-N1,N8-bis(2,3-dihydroxybenzoyl)spermidine	0.17-1.5	81, Pradines travaux non publiés
8-hydroxyquinolines	8,3	64, 78

Concentration inhibitrice 50% après 48 à 72 heures de culture

dépend de la présence de fer sous forme ferrique (Fe^{3+}) à l'intérieur de l'hématie parasitée et des différents compartiments du parasite (17, 31, 32). Un chélateur du fer efficace doit être capable de traverser les membranes lipidiques, avoir une affinité élevée pour le fer, plus élevée pour le fer que pour les autres métaux, et avoir une affinité plus élevée pour le fer ferrique que pour le fer ferreux (70, 79).

Rapport hydrophilie / hydrophobie

Le rapport hydrophilie / hydrophobie d'un composé est apparenté au coefficient de partition de cette molécule dans un système n-octanol / eau et il est un facteur important pour la pénétration de membranes lipidiques (30, 79). Le rapport hydrophilie / hydrophobie, ou la lipophilie d'un chélateur du fer serait un facteur

important dans la détermination de l'utilisation de celui-ci comme agent antipaludique potentiel (79). L'association entre le degré de lipophilie d'un composé et son action antipaludique a été montrée expérimentalement avec des sidérophores « réverses » (75), avec des dérivés N-alkylés de la 3-hydroxypyridine-4-one (70) et des composés aminothiols (86). La calcéine fluorescente (un analogue de l'EDTA), qui lie très fortement le fer ferrique, pénètre très difficilement dans les cellules et n'inhibe la croissance plasmodiale qu'à de fortes concentrations. Un dérivé hydrophobe de ce composé, l'acétométhoxyl-calcéine, est 200 fois plus actif que la calcéine (94).

Affinité pour le fer

Une affinité importante pour le fer est un pré-requis pour l'activité antipaludique

d'un chélateur du fer (30, 70, 79). Son activité chélatrice est réalisée par l'intermédiaire de différents groupes chimiques liant le fer, comme les groupes hydroxamates des ferrichromes, les groupes catécholates des entérobactines (95) et les hydroxypyridones de synthèse (70, 96). Les constantes d'affinité des chélateurs du fer sont très élevées pour le Fe^{3+} , en particulier celles de l'acétométhoxyl-calcéine (97), des acylhydrazones (98) et de la desferrioxamine (97).

Affinité plus importante pour le fer que pour les autres cations

Les cellules animales retrouvent leur aspect normal après une privation en fer mais pas après une privation par des chélateurs de cations comme le zinc, le calcium et le magnésium, alors que les *Plasmodium* ont une capacité limitée à retrouver leur aspect normal après une privation en fer (30).

Affinité plus importante pour le Fe^{3+} que pour le Fe^{2+}

Les ligands qui fixent le Fe^{3+} ont une activité chélatrice supérieure à ceux qui fixent le Fe^{2+} . Certains dérivés hydrophobes de la desferrioxamine, comme la méthylanthranilique desferrioxamine, gardent leur propriété de fixation du Fe^{3+} mais ont une capacité à lier le Fe^{2+} très inférieure à celle de la desferrioxamine (73). Ces composés conservent cependant une très forte activité vis à vis de *P. falciparum* alors qu'ils n'entraînent plus d'inhibition de la croissance de cellules humaines. Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse que le fer dans le parasite serait préférentiellement sous la forme de Fe^{3+} .

Par ailleurs, les chélateurs du Fe^{2+} comme le 2',2'-bipyridyl exerceraient leur activité antipaludique plutôt par la formation de complexes chélateur-fer qui génèreraient des radicaux libres, que par la captation du fer.

Nombre de sites de liaison au fer

Le fer possède six sites de coordination et les chélateurs à six fixations devraient former les complexes les plus stables avec le fer. Les chélateurs à 4 ou 5 fixations laisseraient 1 à 2 sites de coordination libres qui restent potentiellement disponibles pour participer à des réactions toxiques pouvant endommager les tissus de l'hôte. Les chélateurs à 2 ou 3 liaisons pourraient occuper les 6 sites de coordination du fer en formant des complexes chélateurs-fer 2/1 ou 3/1.

LES DIFFÉRENTS CHELATEURS DU FER

Desferrioxamine

La desferrioxamine, dérivé naturel de l'acide trihydroxamique provenant de cultures de *Streptomyces pilosus*, est utilisée depuis plus de 25 ans chez des patients dans le traitement de l'hémochromatose et des surcharges en fer (99-101). C'est un chélateur du fer à 6 liaisons qui se lie aux 6 sites de coordination du fer pour former un complexe 1/1. Pour être efficace, la desferrioxamine doit être administrée par voie parentérale. La tolérance est bonne à des doses journalières de 150 mg/kg (102, 103). Administrée par voie parentérale de façon continue à la dose de 100 mg/kg/jour, sa concentration moyenne plasmatique atteint 20 µM (104).

De nombreux travaux ont été réalisés pour essayer de comprendre les effets de ce composé (Tableau II). La desferrioxamine inhibe *in vitro* la croissance de *P. falciparum* à des concentrations plasmatiques bien tolérées par les patients. La desferrioxamine peut avoir un effet additif d'inhibition de la croissance *in vitro* de *P. falciparum* quand elle est associée à des antipaludiques plus classiques (71), bien que certains auteurs ont montré qu'elle semble diminuer l'activité de la chloroquine (105).

Certains travaux ont montré la spécificité d'action sur certains stades parasitaires de la desferrioxamine. Des études avec des dérivés dextrane à haut poids moléculaire de la desferrioxamine ont montré que si la chélation du fer a lieu à l'extérieur de l'hématie parasitée ou même dans l'hématie mais à l'extérieur du parasite, elle n'entraîne aucune activité antiplasmodiale (31). L'activité de la desferrioxamine semble être liée à sa capacité à pénétrer dans le trophozoïte. La desferrioxamine pourrait entrer directement dans la parasite par le canal parasitophore (duct) (106), permettant ainsi d'éviter le cytoplasme érythrocytaire (32, 107).

Des travaux ont été réalisés avec des cultures de parasites synchrones pour vérifier l'action spécifique de la desferrioxamine sur le trophozoïte âgé (60). Ils ont montré un effet cytotoxic sur les trophozoïtes âgés et sur les jeunes schizontes et la nécessité d'un temps de contact minimal de 6 heures pour entraîner une inhibition de croissance (69). Des études ultrastructurales ont confirmé cette action dépendante du stade (108). Quand la desferrioxamine est ajoutée à des cultures synchrones en stade anneau, les parasites se développent normalement jusqu'aux stades de trophozoïtes âgés, stades auxquels leur croissance

s'arrête. Les lésions ultrastructurales montrent la rupture de l'enveloppe nucléaire et la vacuolisation progressive du nucléoplasme. Les autres organites, comme la vacuole digestive et les mitochondries, ne semblent pas être affectés. L'addition de desferrioxamine à des cultures synchrones de schizontes entraîne des modifications sur les noyaux des jeunes schizontes mais peu ou pas d'effet sur les schizontes âgés et sur les rosaces. La réinvasion des hématies par les mérozoïtes n'est pas perturbée par la présence de desferrioxamine. Ces données montrent que la desferrioxamine agit spécifiquement sur la maturation des trophozoïtes âgés en jeunes schizontes et suggèrent que ce chélateur pourrait empêcher la division nucléaire. La ribonucléotide réductase plasmodiale pourrait être la cible de la desferrioxamine (108). La desferrioxamine peut inhiber la croissance cellulaire et 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 (109).

Le complexe desferrioxamine-zinc peut entrer plus facilement dans les hématies parasitées que la desferrioxamine seule, et présente une meilleure activité antiplasmodiale *in vitro* en comparaison à la desferrioxamine seule (110). Les complexes zinc-desferrioxamine pénètrent dans la cellule et libèrent le zinc pour fixer les ions ferriques, car la desferrioxamine a une affinité plus importante pour les ions ferriques.

Il a été montré de plus que la desferrioxamine augmentait la concentration de formes solubles d'hème et la cristallisation de l'hème (111) et permettait aussi l'initiation de la cristallisation.

La desferrioxamine entraîne une diminution significative de la transcription de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase et une augmentation de celle de la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase. De même, elle entraîne une diminution de la transcription des sous-unités 1 et 3 de la cytochrome c oxydase et le cytochrome b, trois enzymes mitochondriales (112).

Une seule étude réalisée sur modèle animal a montré la suppression de la parasitémie de *P. falciparum* par la desferrioxamine chez des singes Aotus (113). Des observations similaires ont été faites chez des rongeurs infectés par *P. berghei* et *P. vinckei petteri* (17, 29, 114). Ces études sur animaux ont montré une activité de la desferrioxamine à des doses qui dépassent les doses acceptables chez l'homme (> 100-150 mg/kg/jour). Dans ces études, la dose journalière administrée en 2 ou 3 fois s'est montrée plus active pour réduire la parasitémie et la mortalité des souris qu'adminis-

nistrée en une seule fois, suggérant qu'une exposition prolongée à cette molécule est nécessaire pour une meilleure efficacité ou que la fenêtre d'activité sur le parasite est courte. La parasitémie chez des singes Aotus infectés par *P. falciparum* a été contrôlée plus vite par des administrations continues sous cutanées de desferrioxamine à des doses de 60 à 120 mg/kg/jour commençant 1 ou 2 jours après l'inoculation avec des hématies parasitées qu'à des doses fractionnées (113). La même dose de desferrioxamine administrée en deux fois n'a entraîné aucune suppression de parasitémie, suggérant encore une fois qu'une exposition prolongée est nécessaire à son efficacité. Pour obtenir une libération prolongée, la desferrioxamine peut être encapsulée dans des microsphères de polymères (115).

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 (116). Depuis, des études avec un nombre important d'adultes ont été conduites en Thaïlande et en Zambie (117). De la desferrioxamine à la dose de 100 mg/kg/jour a été administrée en continu pendant 72 heures chez 65 adultes Zambiens porteurs sains de *P. falciparum* (117). Deux études randomisées, en double aveugle, en comparaison avec un placebo, ont été réalisées (118, 119). Comparée au placebo, la desferrioxamine augmente significativement le taux de clairance parasitaire. Les concentrations plasmatiques de desferrioxamine et de ferrioxamine (le complexe fer-desferrioxamine) ont été évaluées chez 26 sujets avec des concentrations de 6,9 µM à 36 heures et de 7,7 µM à 72 heures. 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 (120), et chez 89% (20/24) des patients Zambiens (118). Ces études montrent qu'il est nécessaire d'augmenter les durées de traitement par la desferrioxamine pour obtenir une cure radicale efficace ou mieux, d'associer la desferrioxamine à d'autres molécules.

Une étude prospective, randomisée, en double aveugle desferrioxamine versus placebo associés à de la quinine a été réalisée chez 83 enfants Zambiens (121). Le but de cette étude était de déterminer si une thérapie par chélation du fer permettait de raccourcir la durée du coma dans le paludisme cérébral. Chaque enfant a reçu de la quinine à la dose de 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 5 jours. De plus, de la desferrioxamine à la dose de 100 mg/kg/jour ou un placebo ont été administrés en continu pendant 72 heures. Les enfants sous

Avancées

desferrioxamine-quinine ont repris connaissance 2 fois plus vite. Le taux de clairance parasitologique est augmenté en présence de desferrioxamine et le taux de mortalité plus faible. Pour déterminer plus particulièrement l'effet de la chélation du fer sur la mortalité dans le paludisme cérébral, 352 enfants zambiens ont été inclus dans une étude clinique (122). De la desferrioxamine à la dose de 100 mg/kg/jour pendant 72 heures ou un placebo ont été administrés en association à de la quinine. Cette étude n'a pas montré de diminution de mortalité avec la desferrioxamine. Par contre, les survivants sont sortis de leur coma beaucoup plus rapidement dans le groupe desferrioxamine.

Dérivés N-terminaux de la desferrioxamine

Un des inconvénients majeurs de la desferrioxamine comme antipaludique est son faible taux de pénétration dans les hématies parasitées. Pour augmenter la perméabilité des hématies parasitées à des molécules dérivées des hydroxamates, comme la desferrioxamine, Shanzer et Cabantchik ont modifié les structures chimiques pour créer deux nouvelles classes avec de meilleures propriétés de pénétration intracellulaire (73, 75, 76, 123). Le premier groupe de ces chélateurs comprend des dérivés N-terminaux de la desferrioxamine, dont les propriétés de pénétration ont été augmentées par couplage de chaînes hydrophobes à la desferrioxamine, et sans diminution de leur capacité à lier le Fe³⁺ (73). Ces dérivés N-terminaux affectent de façon différente la croissance et la réplique des parasites intraérythrocytaires. La méthylanthranilique desferrioxamine, la moins hydrophile des composés de ce groupe diminue la prolifération parasitaire avec une CI50 de 4 µM. La desferrioxamine, la plus hydrophile de ces composés, présente une CI50 de 21 µM. La desferrioxamine cyclique et le dérivé nitrilé de la desferrioxamine, avec des propriétés hydrophiles intermédiaires, ont des CI50 intermédiaires, respectivement de 7 et 17 µM. La méthylanthranilique desferrioxamine a une affinité et une activité plus importantes vis à vis de *P. falciparum* par rapport aux cellules humaines. Cet agent inhibe la prolifération des cellules humaines avec une CI50 >100 µM (4 µM pour *P. falciparum*).

Sidérophores «réverses»

La deuxième classe de dérivés hydroxamate développée par Shanzer et Cabantchik comprend des sidérophores hydrophobes de synthèse, appelés sidérophores «réverses» (75, 77). Les sidérophores sont des molécules produites par des microorganismes

capables de se lier aux ions ferriques, qui vont capter le fer du milieu extérieur pour le transporter dans la cellule via des mécanismes faisant intervenir différents récepteurs (95). Les sidérophores «réverses» ont été synthétisés par modification de molécules ferrichromes de façon à préserver leur capacité à lier le fer mais en remplaçant leur environnement hydrophile par un environnement hydrophobe afin de faciliter leur pénétration dans les hématies parasitées. Ces molécules sont appelées sidérophores «réverses» parce que la fonction de ces sidérophores modifiés est de capter le fer dans les cellules et non plus d'amener du fer dans les cellules (75). La balance hydrophilie / hydrophobie des sidérophores «réverses» est contrôlée par le caractère lipophile des chaînes d'acides aminés émergeant de la structure de base polyhydroxamate (75, 77). Tout en ayant une forte capacité à lier le Fe³⁺, la capacité de ces molécules à pénétrer dans les hématies parasitées a été augmentée (30).

L'activité antiplasmodiale de ces ferrichromes modifiés est corrélée à leur lipophilie et est inhibée en présence d'ions Fe³⁺. Les sidérophores «réverses» sont actifs sur tous les stades parasitaires et vis à vis de souches polychimiorésistantes. L'agent le plus actif de la série des ferrichromes de synthèse, SF-ileu, n'est pas toxique sur les cellules humaines en culture et est quinze fois plus actif et vingt fois plus rapide que la desferrioxamine (75). Les sidérophores «réverses» montrent *in vitro* un effet cytotoxique sur les trophozoïtes en anneau et un effet cytotactique sur les trophozoïtes âgés et les schizontes, alors que la desferrioxamine entraîne des effets cytotoxiques sur les trophozoïtes âgés et sur les jeunes schizontes (107, 124). Ces observations fournissent une base intéressante pour l'étude d'association de chélateurs du fer.

Afin d'obtenir des taux plasmatiques prolongés du sidérophore «réverse» le plus lipophile, RSFileum2, celui-ci a été administré en présence d'huile de noix de coco (miglyol 840) par voie sous cutanée chez des souris infectées par *P. vinckei petteri* (125). Le miglyol est un agent galénique utilisé en formulation pharmaceutique et cosmétique qui possède une faible viscosité et une stabilité thermique importante, permettant une lente libération de composés hydrophiles dans le sang. Ce chélateur a été administré à la dose de 370 mg/kg toutes les 8 heures pendant 56 heures. Aucun effet secondaire n'a été observé. Ces administrations répétées ont entraîné un retard significatif dans l'augmentation de la parasitémie en comparaison aux témoins. Cependant, les souris ont rechuté 24 heures après l'arrêt du traitement (125).

Hydroxypyridones

Les hydroxypyridines-4-ones sont des ligands à deux sites de liaison avec une forte spécificité pour le Fe³⁺ (126, 127). Les hydroxypyridones sont efficaces per os dans le traitement de la surcharge en fer (128-130). Ils entraînent *in vitro* une inhibition de la croissance de *P. falciparum* (68, 131). Le composé diméthyl de ce groupe, le 1,2-diméthyl-3-hydroxypyridine-4-one, aussi connu sous le nom de défériprone, inhibe la croissance de *P. falciparum* de plus de 50% pour des concentrations comprises entre 5 et 100 µM (68, 70, 132). La seule étude sur modèle animal montre que la défériprone est inefficace. La défériprone administrée en 3 fois à la dose de 300 mg/kg/jour pendant 13 jours n'entraîne aucune suppression de la parasitémie chez 6 rats infectés par *P. berghei* (132). L'inefficacité de la défériprone *in vivo* a été attribuée à son mode d'administration (voie sous cutanée ou orale) et à sa faible lipophilie, qui limitent sa pénétration dans les hématies (132).

La défériprone est utilisée depuis de nombreuses années chez des patients ayant des surcharges en fer à des doses comprises entre 75 et 100 mg/kg/jour (133, 134). Quand la défériprone est administrée per os à des patients à la dose de 75 mg/kg/jour, des concentrations plasmatiques comprises entre 94 et 125 µM de défériprone sont rapidement atteintes (133). Ces valeurs sont du même ordre que celles qui entraînent *in vitro* un effet antipaludique (68, 132). Une étude prospective, en double aveugle, défériprone versus placebo, a été réalisée chez 25 adultes zambiens impaludés asymptomatiques (122). La défériprone a été administrée pendant 3 ou 4 jours à des doses de 75 à 100 mg/kg. Il n'a été observé aucune diminution de la parasitémie pendant ou après traitement par la défériprone. La concentration plasmatique de défériprone a atteint 109 µM, concentration compatible avec celles présentant des activités antipaludiques *in vitro*. Cependant, le temps pour atteindre le pic plasmatique ainsi que celui d'élimination sont très courts et les taux plasmatiques de défériprone obtenus dans cette étude sont pour la plupart du temps à la limite inférieure de celles nécessaires pour avoir un effet antipaludique. Aucune toxicité hématologique n'a été observée dans cette étude. La fièvre et la durée de coma diminuent significativement lors de l'association de la défériprone avec de la quinine et de la doxycycline, laissant présager du rôle prometteur de la défériprone comme adjuvant de thérapie dans l'accès pernicieux (135).

Avancées en Avancées

Hydrazones

Des composés de la classe des pyridoxal-2-pyridylhydrazones (136) sont utilisés pour traiter les surcharges en fer liées aux transfusions sanguines et à l'augmentation de l'absorption du fer (137). Ils sont actifs *in vitro* sur *P. falciparum* avec des CI50 de 10 à 30 μM (84, 138). Ces dérivés agiraient par la formation de radicaux libres en se complexant au fer intracellulaire.

Deux membres de la famille des acylhydrazones (98), SIH et 2-hydroxy-1-naphthylaldéhyde m-fluorobenzylhydrazone (HNFBH), ont été testés *in vitro* seuls ou en association avec la desferrioxamine (85). La SIH et la HNFBH sont actifs *in vitro* sur tous les stades parasitaires avec respectivement une CI50 de 24 μM et de 0,21 μM .

Aminothiols

Deux composés de la famille des aminothiols, l'éthane-1,2-bis(N-1-amino-3-éthylbutyl-3-thiol) (BAT) et le N',N',N'-tris(2-méthyl-2-mercaptopropyl)1,4,7-triazacyclonane (TAT) inhibent la croissance de *P. falciparum* avec une activité cinq fois supérieure à celle de la desferrioxamine (86). La CI50 du BAT est de 7,6 μM et de 3,3 μM pour le TAT. Ces deux agents semblent être actifs sur les stades trophozoïtes âgés et les schizontes. L'activité de ces aminothiols semble être dû à leur capacité de captation du fer, car la précomplexation de ces molécules avec du fer annule leur effet antiparasitaire (86). Les propriétés antipaludiques plus importantes du TAT, comparées à celle du BAT, sont corrélées avec son fort degré de lipophilie et son nombre important de sites de liaison au fer (6 pour le TAT versus 4 pour le BAT). De plus, l'effet d'inhibition de la croissance plasmodiale par le TAT semble être plus persistant que pour le BAT ou la desferrioxamine et son action apparaît plus rapidement (86). En plus de leurs propriétés de chélation du fer, il semblerait que les aminothiols sont capables d'empêcher la formation de radicaux libres (94). Cette action serait due aux groupements thiols et suggérerait que ces composés pourraient avoir un intérêt en limitant les dommages oxydatifs tissulaires qui apparaissent chez les patients atteints de neuropaludisme.

Dérivés des catécholamines

Des monocatéchols dérivés de la putrescine, des dicatéchols dérivés de la cystamide, des di et tétracatéchols dérivés de la spermidine et des tricatéchols dérivés de la tricatécholamine ont été évalués vis à vis du clone chloroquinorésistant D6 et chloroquinorésistant W2 (80). Les dérivés

de la spermidine et de la tricatécholamine sont plus actifs que la desferrioxamine sur les deux clones de *P. falciparum*. Un de ces composés, le FR160, le N4-nonyl,N1,N8-bis(2,3-dihydroxybenzoyl) spermidine, entraîne une inhibition de croissance plasmodiale de 50% à la concentration de 170 nM pour D6 et de 1 μM pour W2. L'activité de FR160 a été démontrée sur d'autres souches chloroquinorésistantes et chloroquinorésistantes (0,79 μM < CI50 < 1,52 μM) (81). L'activité de FR160 vis à vis de *P. falciparum* le place parmi les chélateurs du fer les plus actifs *in vitro* (Tableau II). Cette activité *in vitro* a été confirmée sur 137 isolats d'origine sénégalaise avec une CI50 moyenne de 1,48 μM alors qu'elle est de 20,7 μM pour la desferrioxamine (Pradines, résultats non publiés).

FR160 est deux fois plus actif sur les isolats chloroquinorésistantes que sur les isolats chloroquinorésistants. L'activité *in vitro* (CI50) de FR160 vis à vis des isolats ne semble pas corrélée à celle des autres antipaludiques tels que la quinine, la chloroquine, l'amodiaquine, l'artéméter, la pyriméthamine, la desferrioxamine, l'artésunate, la doxycycline, le cycloquanil, l'atovaquone ou la pyronaridine (coefficients de détermination inférieurs entre 0,219 et 0,001), suggérant un mode d'action ou de résistance différent de celui des autres molécules. FR160 n'est pas toxique vis-à-vis des hématies saines ou de cellules Vero avec des indexes thérapeutiques supérieurs à 200 (81).

FR160 est plus actif sur les trophozoïtes âgés et les jeunes schizontes mais il affecte aussi les trophozoïtes en anneaux et les schizontes matures contrairement à la desferrioxamine qui n'affecte que les trophozoïtes matures et les jeunes schizontes (80, 81). Une inhibition de plus de 50% de la croissance parasitaire apparaît en moins de 6 heures d'exposition sur les trophozoïtes en anneaux. La croissance de plus de 70% des trophozoïtes matures est inhibée en moins de 3 heures.

Après deux heures d'exposition, les taux intracellulaires de FR160 tritié mesurés dans les hématies parasitées sont 4 à 10 fois plus importants que ceux mesurés dans les hématies saines (88). Nous avons montré que FR160 pénètre bien dans l'hématie parasitée pour s'y accumuler d'environ 10 à 40 fois en fonction de la souche plasmodiale. FR160 se concentre, et plus particulièrement dans l'hématie parasitée. FR160 est une molécule qui s'accumule rapidement dans le parasite et qui exerce rapidement son action quelque soit le stade parasitaire. Le fait que FR160 s'accumule laisse à supposer qu'il ne pénètre pas seulement de façon passive mais très probablement de manière active par la mise en jeu de pompes. Les chélateurs du fer jusque là évalués, desferrioxamine et sidé-

rophores « réverses », pénètrent de façon passive par l'intermédiaire du canal parasitophore (duct) (32), ne leur permettant pas de s'accumuler dans le parasite : leur concentration mesurée dans les cellules infectées ne représentait que 5 à 15% seulement de celle retrouvée dans le milieu (32, 77).

L'activité de FR160 est inhibée par le Fe^{3+} , Fe^{2+} et la ferritine (80, 81). L'activité de FR160 n'est pas modifiée en présence d'autres atomes de la même classe comme Cu^{2+} et de Zn^{2+} . FR160 satisfait donc à un certain nombre des critères de choix d'un chélateur du fer publiés par Hershko et coll. (70) : avoir une affinité importante pour le fer, que celle-ci soit plus importante pour le fer que pour les autres cations, et qu'elle soit plus importante pour Fe^{3+} que pour Fe^{2+} . Cependant, FR160 semble agir par génération de radicaux libres entraînant une augmentation de plus de 50% de la peroxydation des lipides membranaires catalysée par l'hème (Pradines, communication personnelle). La production d'hémozoïne par les parasites n'est pas inhibée après l'exposition à FR160, que ce soit au stade de trophozoïtes en anneaux ou de trophozoïtes matures.

FR160 augmente les effets antiplasmodiaux *in vitro* des tétracyclines (doxycycline, tétracycline, minocycline, oxytétracycline et rolitétracycline) et de la norfloxacine (139). Les effets de la doxycycline et de FR160 sont clairement synergiques. La synergie observée entre l'oxytétracycline, la rolitétracycline et la norfloxacine et FR160 est moins importante. La potentialisation obtenue entre minocycline et tétracycline et FR160 est qualifiée d'additive. Ces six antibiotiques sont ceux dont l'activité est inhibée en présence de Fe^{3+} (92). L'intérêt de l'association de FR160 et des tétracyclines, et plus particulièrement de la doxycycline, est double : effets synergiques d'une part, et augmentation de la vitesse d'action d'autre part. Les antibiotiques sont des molécules qui nécessitent plusieurs cycles parasitaires pour être efficaces alors que FR160 agit en quelques heures sur tous les stades de *P. falciparum*.

Associations de chélateurs du fer

• *Desferrioxamine et sidérophores « réverses »*

L'activité antipaludique de la desferrioxamine est limitée aux formes matures (trophozoïtes âgés et schizontes), due probablement à la nature hydrophile de ce chélateur. Pour être active, de fortes concentrations de desferrioxamine ainsi que des temps d'incubation prolongés sont nécessaires. Les inconvénients résultants de ces propriétés sont quelque peu contrebalancés par l'action persistante de la desferrioxa-

Avancées

mine, probablement due à sa rétention dans l'hématie parasitée (69). L'association de la desferrioxamine avec le sidérophore «réverse» le plus lipophile, RSFilem2, entraîne une inhibition synergique importante de la croissance plasmodiale (124, 140). Cette synergie pourrait résulter de la différence de vitesse de pénétration à travers les membranes érythrocytaires et parasitaires de ces deux molécules. L'agent lipophile RSFilem2, qui pénètre rapidement, affecte irréversiblement les trophozoïtes en anneaux, alors que la desferrioxamine, qui pénètre lentement, bloque principalement le développement des stades matures (trophozoïtes âgés et schizontes) (124). Par l'association desferrioxamine et sidérophores «réverses», le parasite devient ainsi vulnérable à tous les stades de son cycle, et de plus, à des concentrations plus faibles que celles utilisées seules (77, 124, 141).

• Desferrioxamine et acylhydrazones

A la fois SIH et HNFHB potentialisent les effets *in vitro* de la desferrioxamine (85). La synergie observée entre le SIH et la desferrioxamine pourrait être expliquée par le libre passage à travers les membranes du SIH, sa capacité à capter le fer intraparasitaire et à l'extraire de différentes sources, à le transporter et enfin à le transmettre à la desferrioxamine, qui a une affinité plus importante pour le fer (30, 85). Le SIH est à la fois un capteur de fer et un fournisseur de fer aux cellules humaines (98, 142). A des concentrations relativement faibles (< 20 µM), le SIH favorise la croissance plasmodiale, suggérant que le fer extrait par le SIH est recyclé et réutilisé par le parasite. Une telle réutilisation peut être entravée par l'association au SIH ou au HNFHB de la desferrioxamine ou de l'hydroxyéthyl-desferrioxamine (85). La nature des effets synergiques de l'association entre les acylhydrazones et la desferrioxamine semble apparemment différente de celle entre les sidérophores «réverses» et la desferrioxamine (124).

La desferrioxamine a été administrée en association à de la SIH chez des souris infectées par *P. vinckei* petteri ou *P. berghei* (143). Ces molécules ont été administrées par différentes voies (injection intrapéritonéale unique, injections intrapéritonéales multiples, insertion sous cutanée d'un réservoir polymérique permettant la libération lente et continue des 2 molécules pendant 7 jours). A des doses comprises entre 125 et 500 mg/kg/jour, et quelque soit le mode d'administration, ces agents entraînent une diminution de la parasitémie et de la mortalité. Cependant, l'efficacité de cette association est améliorée *in vivo* lorsque les composés sont libérés lentement et de façon continue dans la circulation sanguine par l'utilisation de l'implant polymérique bio-

dégradable (143).

• Desferrioxamine et déféripone

Une additivité est observée lors de l'association desferrioxamine et déféripone (94), suggérant que les deux chélateurs de Fe³⁺ n'antagonisent pas les effets de l'autre chélateur, mais plutôt les complètent.

• Desferrioxamine et 2',2'-bipyridyl

La desferrioxamine et le 2',2'-bipyridyl inhibent chacun la croissance de *P. falciparum* avec des CI50 respectives de 5,2 µM et de 12,4 µM (87). L'association de desferrioxamine à 2 µM avec différentes concentrations de 2',2'-bipyridyl entraîne une augmentation de parasitémie, comparée au 2',2'-bipyridyl seul, suggérant que ces composés ont des effets antagonistes (87). Ce résultat pourrait être expliqué par les mécanismes d'action différents de ces deux agents. Le 2',2'-bipyridyl agit en liant le fer et en formant des complexes toxiques pour le parasite, alors que la desferrioxamine agit en captant le fer. La desferrioxamine entre en compétition avec le 2',2'-bipyridyl pour lier le fer et son affinité pour le fer est plus importante (Ka de 1031 pour

la desferrioxamine et de 1028 pour le 2',2'-bipyridyl), et de ce fait empêche la formation des complexes toxiques fer-2',2'-bipyridyl.

Le développement considérable et rapide des résistances aux médicaments utilisés contre le paludisme est une des motivations essentielles à la recherche de nouvelles molécules. Un certain nombre de chélateurs du fer (Fe³⁺), très souvent utilisés dans d'autres pathologies que le paludisme, montrent une bonne activité antiplasmodiale *in vitro*, par privation du fer ou par toxicité par libération de radicaux libres. Plusieurs de ces agents sont aussi efficaces dans des modèles animaux d'infection plasmodiale. La desferrioxamine est efficace dans les accès simples et les accès sévères à *Plasmodium falciparum* chez l'homme. Pour mieux comprendre les relations du fer et des chélateurs du fer, il est nécessaire de déterminer la source du fer qui est essentiel pour la croissance du parasite intraérythrocytaire et l'identification des voies métaboliques dans lesquelles le fer peut interférer. Ces connaissances nous permettront de développer des chélateurs spécifiques pour le traitement du paludisme ■

Résumé •

Le développement considérable et rapide des résistances aux médicaments utilisés contre le paludisme est une des motivations essentielles à la recherche de nouvelles molécules. Un certain nombre de chélateurs du fer (Fe³⁺), très souvent utilisés dans d'autres pathologies que le paludisme, montrent une bonne activité antiplasmodiale *in vitro*, par privation du fer ou par toxicité par libération de radicaux libres. Plusieurs de ces agents sont aussi efficaces dans des modèles animaux d'infection plasmodiale. La desferrioxamine est efficace dans les accès simples et les accès sévères à *Plasmodium falciparum* chez l'homme. Les chélateurs du fer semblent être des agents prometteurs comme adjuvants thérapeutiques dans le traitement des accès graves à *Plasmodium falciparum*.

Mots-clés •

Paludisme – Chélateur du fer – Sidérophore – Antipaludique

Abstract •

IRON CHELATION FOR TREATMENT OF MALARIA

ABSTRACT o Rapid development of significant resistance to antimalarial drugs has been a major force driving research to identify and develop new compounds. A number of iron(III)-chelating compounds designed for purposes other than treating malaria have *in vitro* antimalarial activity stemming from iron deprivation or toxic effects related to free radical release. Several of the iron(III) chelators have been effective in animal models of plasmodial infection. Desferrioxamine has been used successfully against both uncomplicated and severe malaria in humans. Iron-chelating agents seem to be promising therapeutic adjuvants for treatment of severe *Plasmodium falciparum* malaria infection.

Key words •

Malaria – Iron chelator – Siderophore – Antimalarial drug.

REFERENCES

- 1 - PRADINES B, VIAL H, OLLIARO P - Prophylaxie et traitement du paludisme : problèmes, récents développements et perspectives. *Med Trop* 2003; **63** : 79-98.
- 2 - PAYNE SM, FINKELSTEIN RA - The critical role of iron in host-bacterial interactions. *J Clin Invest* 1978; **61** : 1428-1440.
- 3 - WEINBERG ED - The role of iron in protozoan and fungal infectious diseases. *J Eukaryot Microbiol* 1999; **46** : 231-238.
- 4 - WEINBERG ED - Cellular regulation of iron assimilation. *Q Rev Biol* 1989; **64** : 261-290.
- 5 - WEINBERG ED - Cellular iron metabolism in health and disease. *Drug Metab Rev* 1990; **22** : 531-579.
- 6 - FINKELSTEIN RA, SCIORTINO CV, MCINTOSH MA - Role of iron in microbe-host interactions. *Rev Infect Dis* 1983; **5** : 759-776.
- 7 - WEINBERG ED - Iron and infection. *Microbiol Rev* 1978; **42** : 45-66.
- 8 - MURRAY MJ, MURRAY A, MURRAY CJ - The salutary effect of milk on amoebiasis and its reversal by iron. *Br Med J* 1980; **280** : 1351-1352.
- 9 - WEINBERG GA - Iron chelators as therapeutic agents against *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; **38** : 997-1003.
- 10 - OPPENHEIMER SJ, MACFARLANE SB, MOODY JB *et Coll* - Effect of iron prophylaxis on morbidity due to disease : report on clinical studies in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; **80** : 596-602.
- 11 - PEARSON HA, ROBINSON JE - The role of iron in host resistance. *Adv Pediatr* 1976; **23** : 1-33.
- 12 - MURRAY MJ, MURRAY AB, MURRAY MB, MURRAY CJ - The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Br Med J* 1978; **2** : 1113-1115.
- 13 - OPPENHEIMER SJ, MACFARLANE SB, MOODY JB, HARRISON C - Total dose iron infusion, malaria and pregnancy in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; **80** : 818-822.
- 14 - MURRAY MJ, MURRAY NJ, MURRAY AB, MURRAY MB - Refeeding malaria and hyperferraemia. *Lancet* 1975; **I** : 653-654.
- 15 - OPPENHEIMER JL, GIBSON FD, MACFARLANE SB *et Coll* - Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria : report on clinical studies in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; **80** : 603-612.
- 16 - HARVEY P, HEYWOOD PF, NESHEIM MC *et Coll* - The effect of iron therapy on malarial infection in Papua New Guinean schoolchildren. *Am J Trop Med Hyg* 1989; **40** : 12-18.
- 17 - HERSCHKO C, PETO TE - Deferoxamine inhibition of malaria is independent of host iron status. *J Exp Med* 1988; **168** : 375-387.
- 18 - CARDOSO MA, FERREIRA MU, RIBEIRO GS, *et Coll* - Dietary iron supplementation does not aggravate experimental malaria in young rats. *J Nutr* 1996; **126** : 467-475.
- 19 - GOMA J, RENIA L, MILTGEN F, MAZIER D - Iron overload increases hepatic development of *Plasmodium yoelii* in mice. *Parasitology* 1996; **112** : 165-168.
- 20 - RODRIGUEZ MH, JUNGERY MH - A protein on *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes functions as a transferrin receptor. *Nature* 1986; **324** : 388-391.
- 21 - HALDAR K, HENDERSON CL, CROSS GA - Identification of the parasite transferrin receptor of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes and its acylation via 1,2-diacyl-sn-glycerol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; **83** : 8565-8569.
- 22 - POLLACK S, SCHNELLE V - Inability to detect transferrin receptors on *Plasmodium falciparum* parasitized red cells. *Br J Haematol* 1988; **68** : 125-129.
- 23 - SANCHEZ-LOPEZ R, HALDAR K - A transferrin-independent iron uptake activity on *Plasmodium falciparum*-infected and uninfected erythrocytes. *Mol Biochem Parasitol* 1992; **55** : 9-20.
- 24 - POLLACK S, FLEMMING J - *Plasmodium falciparum* takes up iron from transferrin. *Br J Haematol* 1984; **58** : 289-293.
- 25 - VAN ZYL RL, HAVLIK I, HEMPELMANN E *et Coll* - Malaria pigment and extracellular iron : possible target for iron chelating agents. *Biochem Pharmacol* 1993; **45** : 1431-1436.
- 26 - PETO TE, THOMPSON JL - A reappraisal of the effects of iron and desferrioxamine on the growth of *Plasmodium falciparum* *in vitro* : the unimportance of serum iron. *Br J Haematol* 1986; **63** : 273-280.
- 27 - CAZZOLA M, AROSIO P, BAROSI G *et Coll* - Ferritin in the red cells of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br J Haematol* 1983; **53** : 659-665.
- 28 - 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.
- 29 - YINNON AM, THEANACHO EN, GRADY RW *et Coll* - Antimalarial effect of HBED and other phenolic and catecholic iron chelators. *Blood* 1989; **74** : 2166-2171.
- 30 - CABANTCHIK ZI, GLICKSTEIN H, GOLENSER J *et Coll* - Iron chelators: mode of action as antimalarials. *Acta Haematol* 1996; **95** : 70-77.
- 31 - SCOTT MD, RANZ A, KUYPERS FA *et Coll* - Parasite uptake of desferrioxamine: a prerequisite for antimalarial activity. *Br J Haematol* 1990; **75** : 598-602.
- 32 - 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.
- 33 - GABAY T, KRUGLIAK M, SHALMIEV G, GINSBURG H - Inhibition by antimalarial drugs of hemoglobin denaturation and iron release in acidified red blood cell lysates: a possible mechanism of their antimalarial effect? *Parasitology* 1994; **108** : 371-381.
- 34 - SRIVASTAVA P, PANDEY VC - Heme oxygenase and related indices in chloroquine-resistant and sensitive strains of *Plasmodium berghei*. *Int J Parasitol* 1995; **25** : 1061-1064.
- 35 - WOOD PA, EATON JW - Hemoglobin catabolism and host-parasite heme balance in chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant *Plasmodium berghei* infections. *Am J Trop Med Hyg* 1993; **48** : 465-472.

Avancée

- 36 - 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.
- 37 - ZHANG J, KRUGLIAK M, GINSBURG H - The fate of ferriprotophyrin IX in malaria infected erythrocytes in conjunction with the mode of action of antimalarial drugs. *Mol Biochem Parasitol* 1999; **99** : 129-141.
- 38 - GINSBURG H - Iron acquisition by Plasmodium spp. *Parasitol Today* 1999; **15** : 466.
- 39 - SUROLIA N, PADMANABAN G - De novo biosynthesis of heme offers a new chemotherapeutic target in the human malaria parasite. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; **187** : 744-750.
- 40 - WILSON CM, SMITH AB, BAYLON RV - Characterization of the δ -aminolevulinic synthase gene homologue in *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1996; **75** : 271-276.
- 41 - BONDAY ZQ, TAKETANI S, GUPTA PD, PADMANABAN G - Heme biosynthesis by the malarial parasite. Import of delta-aminolevulinic dehydratase from the host red cell. *J Biol Chem* 1997; **272** : 21839-21846.
- 42 - LANCASTER CR, KROGER A - Succinate: quinone oxidoreductases: new insights from X-ray crystal structures. *Biochim Biophys Acta* 2000; **1459** : 422-431.
- 43 - RUZHEINIKOV SN, BURKE J, SEDELNIKOVA S, et Coll - Glycerol dehydrogenase, structure, specificity and mechanism of a family of polyol dehydrogenase. *Structure* 2001; **9** : 789-802.
- 44 - KAUFMANN F, LOVLEY DR - Isolation and characterization of a soluble NADPH-dependent Fe(III) reductase from *Geobacter sulfurreducens*. *J Bacteriol* 2001; **183** : 4468-4476.
- 45 - HAGEDOORN PL, SCHMIDT PP, ANDERSSON KK, Hagen WR, et Coll - the effect of substrate, dihydrobiopterin, and dopamine on the EPR spectroscopic properties and midpoint potential of the catalytic iron recombinant human phenylalanine hydroxylase. *J Biol Chem* 2001; **276** : 22850-22856.
- 46 - ARAVIND L, KOONIN EV - The DNA-repair protein AlkB, EGL-9, and leprecan define new families of 2-oxoglutarate- and iron-dependent dioxygenases. *Genome Biol* 2001; **2** : research 0007.1-0007.8.
- 47 - TURNBULL JJ, PRESCOTT AG, SCHOFIELD CJ, WILMOUTH RC - Purification, crystallization and preliminary X-ray diffraction of anthocyanidin synthase from *Arabidopsis thaliana*. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2001; **57** : 425-427.
- 48 - PRESCOTT AG, LLOYD MD - The iron(II) and 2-oxoacid-dependent dioxygenases and their role in metabolism. *Nat Prod Rep* 2000; **17** : 367-383.
- 49 - CHAN JM, WU W, DEAN DR, SEEFELDT LC - Construction and characterization of a heterodimeric iron protein : defining roles for adenosine triphosphate in nitrogenase catalysis. *Biochemistry* 2000; **39** : 7221-7228.
- 50 - JOHNSON JL, NYBORG AC, WILSON PE et Coll - Analysis of steady state Fe and MoFe protein interactions during nitrogenase catalysis. *Biochim Biophys Acta* 2000; **1543** : 24-35.
- 51 - VERHAGEN MF, O'ROURKE TW, MENON AL, ADAMS MW - Heterologous expression and properties of the gamma-subunit of the Fe-only hydrogenase from *Thermotoga maritima*. *Biochim Biophys Acta* 2001; **1505** : 209-219.
- 52 - SORLIE M, CHRISTIASSEN J, LEMON BJ, et Coll - Mechanistic features and structure of the nitrogenase alpha-Gln195 MoFe protein. *Biochemistry* 2001; **40** : 1540-1549.
- 53 - NISHINO T, OKAMOTO K - The role of the [2Fe-2S] cluster centers in xanthine oxidoreductase. *J Inorg Biochem* 2000; **82** : 43-49.
- 54 - LUO GM, QI DH, ZHENG YG, et Coll - ESR studies on reaction of saccharide with the free radicals generated from the xanthine oxidase/hypoxanthine system containing iron. *FEBS Lett* 2001; **492** : 29-32.
- 55 - SERAVALLI J, ZHAO S, RAGSDALE SW - Mechanism of transfer of the methyl group from (6S)-methyltetrahydrofolate to the corrinoid/iron-sulfur protein catalysed by the methyltransferase from *Clostridium thermoaceticum*: a key in the Wood-Ljungdahl pathway of acetyl-CoA synthesis. *Biochemistry* 1999; **38** : 5728-5735.
- 56 - DOUKOV T, SERAVALLI J, STEZOWSKI JJ, RAGSDALE SW - Crystal structure of a methyltetrahydrofolate- and corrinoid-dependent methyltransferase. *Structure Fold Des* 2000; **8** : 817-830.
- 57 - KHALEELI N, BUSBY RW, TOWNSEND CA - Site-directed mutagenesis and biochemical analysis of the endogenous ligands in the ferrous active site of clavaminic synthase. The His-3 variant of the 2-His-1-carboxylate model. *Proteins* 2000; **40** : 590-612.
- 58 - ZHOU J, KELLY WL, BACHMANN BO, et Coll - Spectroscopic studies of substrate interactions with clavaminic synthase 2, a multifunctional alpha-KG-dependent non-heme iron enzyme: correlation mechanisms and reactivities. *J Am Chem Soc* 2001; **123** : 7388-7398.
- 59 - WRIGGLESWORTH JM, BAUM H - The biochemical functions of iron. In « JACOBS A, WORWOOD M - Iron in Biochemistry and Medicine II ». Academic Press ed., New York, 1980, pp 29-86.
- 60 - 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.
- 61 - BEZKOROVAINY A - Biochemistry of non heme iron. Plenum Press ed., New York and London, 1980.
- 62 - SCHEIBEL LW, SHERMAN IW - Metabolism and organellar function during various stages of life cycle: proteins, lipids, nucleic acids and vitamins. In « WERNSDORFER W, MCGREGOR I - Malaria - Principles and Practice of Malariology. Churchill Livingstone ed., New York, 1988, pp 219-252.
- 63 - SCHEIBEL LW, ASHTON SH, TRAGER W - *Plasmodium falciparum*: microaerophilic requirements in human red blood cells. *Exp Parasitol* 1979; **47** : 410-418.
- 64 - SCHEIBEL LW, ADLER A - Antimalarial activity of selected aromatic chelators. *Mol Pharmacol* 1980; **18** : 320-325.
- 65 - BAILEY-WOOD R, BLAYNEY LM, MUIR JR, JACOBS A - The effects of iron deficiency on rat liver enzymes. *Br J Exp Pathol* 1975; **56** : 193-198.
- 66 - COOK L, GRANT PT, KERMACK WO - Proteolytic enzymes of the erythrocytic forms of rodent and simian species of malaria plasmodia. *Exp Parasitol* 1961; **11** : 372-379.

Avancée en Avancée

- 67 - BECUWE P, GRATEPANCHE S, FOURMAUX MN *et Coll* - Characterization of iron-dependent endogenous superoxide dismutase of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1996; **76** : 125-134.
- 68 - HEPPNER DG, HALLAWAY PE, KONGOIORGHES GJ, EATON JW - Antimalarial properties of orally active iron chelators. *Blood* 1988; **72** : 358-361.
- 69 - WHITEHEAD S, PETO TE - Stage-dependent effect of deferoxamine on growth of *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Blood* 1990; **76** : 1250-1255.
- 70 - 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.
- 71 - 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.
- 72 - 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.
- 73 - 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.
- 74 - FRITSCH G, SAWATZKI G, TREUMER J *et Coll* - *Plasmodium falciparum* : inhibition *in vitro* with lactoferrin, desferrioxamine and desferrioxamine. *Exp Parasitol* 1987; **63** : 1-9.
- 75 - SHANZER A, LIBMAN J, LY TTON SD *et Coll* - Reversed siderophores act as antimalarial agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; **88** : 6585-6589.
- 76 - LY TTON 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.
- 77 - LY TTON 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.
- 78 - 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.
- 79 - SCHEIBEL LW, RODRIGUEZ S - Antimalarial activity of selected aromatic chelators. V. Localization of ⁵⁹Fe in *Plasmodium falciparum* in the presence of oxines. *Prog Clin Biol Res* 1989; **313** : 119-149.
- 80 - PRADINES B, RAMIANDRASOA F, BASCO LK *et Coll* - *In vitro* activities of novel catecholate siderophore against *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; **40** : 2094-2098.
- 81 - 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.
- 82 - ROTHENEDER A, FRITSCH G, HEINISCH L *et Coll* - Effects of synthetic siderophores on proliferation of *Plasmodium falciparum* in infected human erythrocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; **46** : 2010-2013.
- 83 - YANG YZI, RANZA 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.
- 84 - CLARKE CJ, EATON JM - Hydrophobic iron chelators as new antimalarial drugs. *Clin Res* 1990; **38** : 300A.
- 85 - TSAFACK A, LOYEVSKY M, PONKA P, CABANTCHIK ZI - Mode of action of iron (III) chelators as antimalarials : IV. Potentiation of desferal action by benzoyl and isonicotinoyl hydrazone derivatives. *J Lab Clin Med* 1996; **127** : 574-582.
- 86 - LOYEVSKY M, JOHN C, ZALOUJNYI I, GORDEUK V - Aminothiols multidentate chelators as antimalarials. *Biochem Pharmacol* 1997; **54** : 451-458.
- 87 - JAIRAM KT, HAVLIK I, MONTEAGUDO FS - Possible mechanism of action of desferrioxamine and 2,2'-bipyridyl on inhibiting the *in vitro* growth of *Plasmodium falciparum*. *Biochem Pharmacol* 1991; **42** : 1633-1634.
- 88 - HAMMADI A, RAMIANDRASOA F, SINOUE V *et Coll* - Cellular uptake of a catechol iron chelator and chloroquine into *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes. *Biochem Pharmacol* 2003; **65** : 1351-1360.
- 89 - VERCELLOTTI GM, VAN ASBECK BS, JACOB HS - Oxygen radical-induced erythrocyte hemolysis by neutrophils. Critical role of iron and lactoferrin. *J Clin Invest* 1985; **76** : 956-962.
- 90 - 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.
- 91 - SILFEN J, YANAI P, CABANTCHIK ZI - Bioflavonoid 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.
- 92 - 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.
- 93 - STAHEL E, MAZIER D, GUILLOUZO A *et Coll* - Iron chelators: *in vitro* inhibitory effect on the liver stage of rodent and human malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1988; **39** : 236-240.
- 94 - MABEZA GF, LOYEVSKY M, GORDEUK VR, WEISS G - Iron chelation therapy for malaria: a review. *Pharmacol Ther* 1999; **81** : 53-75.
- 95 - NEILANDS JB - Siderophores: structure and function of microbial iron transport compounds. *J Biol Chem* 1995; **270** : 26723-26726.
- 96 - SINGH S, HIDER RC - Therapeutic iron-chelating agents. In «RICE EVANS CA, BURDON RH - Free radical damage and its control». Elsevier Science ed, New York, 1994, pp 189-216.
- 97 - GOODWIN JF, WHITTEN CF - Chelation of ferrous sulfate solutions by desferrioxamine B. *Nature* 1965; **205** : 281-283.
- 98 - PONKA P, RICHARDSON DR, EDWARD JT, CHUBB FL - Iron chelators of the pyridoxal isonicotinoyl hydrazone class. Relationship of the lipophilicity of the apo-chelator to its ability to mobilize iron from reticulocytes *in vitro*. *Can J Physiol Pharmacol* 1994; **72** : 659-666.
- 99 - DOBBIN PS, HIDER RC - Iron chelation therapy. *Chem Br* 1990; **26** : 565-568.
- 100 - HOFFBRAND AV - Iron chelation therapy. *Curr Opin Hematol* 1995; **2** : 153-158.

Avancée

- 101 - OLIVIERI NF, BRITTENHAM GM - Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; **89** : 739-761.
- 102 - MODELL B, BERDOUKAS V - The Clinical Approach to Thalassemia. Grune & Stratton ed., London 1984.
- 103 - BRITTENHAM GM - Iron chelating agents. In « BRAIN MC, CARBONE PP - Current Therapy in Hematology Oncology 3 ». Mosby ed., St Louis, 1988, pp. 149-153.
- 104 - SUMMERS M, JACOBS A, TUDWAY D *et Coll* - Studies in desferrioxamine and ferrioxaminemetabolism in normal and iron-loaded subjects. *Br J Haematol* 1979; **42** : 547-555.
- 105 - BASCO LK, LE BRAS J - *in vitro* activity of chloroquine and quinine in combination with desferrioxamine against *Plasmodium falciparum*. *Am J Hematol* 1993; **42** : 389-391.
- 106 - POUVELLE B, SPIEGEL R, HSIAO L *et Coll* - Direct access to serum macromolecules by intraerythrocytic malaria parasites. *Nature* 1991; **353** : 73-75.
- 107 - LOYEVSKY M, CABANTCHIK ZI - Antimalarial action of hydrophilic drugs: involvement of aqueous access routes to intracellular parasites. *Mol Pharmacol* 1994; **45** : 446-452.
- 108 - 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** : 593-601.
- 109 - 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.
- 110 - CHEVION M, CHUANG L, GOLENSER J - Effects of zinc-desferrioxamine on *Plasmodium falciparum* in culture. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; **39** : 1902-1905.
- 111 - VIPPAGUNTA SR, DORN A, BUBENDORF A, *et Coll* - Deferoxamine: stimulation of hematin polymerization and antagonism of its inhibition by chloroquine. *Biochem Pharmacol* 1999; **58** : 817-824.
- 112 - MOORMANN AM, HOSSLER PA, MESHNICK SR - Deferoxamine effects on *Plasmodium falciparum* gene expression. *Mol Biochem Parasitol* 1999; **98** : 279-283.
- 113 - POLLACK S, ROSSAN RN, DAVIDSON DE, ESCAJADILLO A - Desferrioxamine suppresses *Plasmodium falciparum* in aotus monkeys. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987; **184** : 162-164.
- 114 - FRITSCH G, TREUMER J, SPIRA DT, JUNG A - *Plasmodium vinckei*: suppression of mouse infections with desferrioxamine B. *Exp Parasitol* 1985; **60** : 171-174.
- 115 - 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.
- 116 - 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.
- 117 - MABEZA GF, BIEMBA G, GORDEUK VR - Clinical studies of iron chelators in malaria. *Acta Haematol* 1996; **95** : 78-86.
- 118 - GORDEUK VR, THUMA PE, BRITTENHAM GM *et Coll* - Iron chelation with desferrioxamine B in adults with asymptomatic *Plasmodium falciparum* malaria. *Blood* 1992; **79** : 308-312.
- 119 - 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.
- 120 - BUNNAG D, POLTERA AA, VIRAVAN C *et Coll* - Plasmodicidal effect of desferrioxamine B in human vivax or falciparum malaria from Thailand. *Acta Trop* 1992; **52** : 59-67.
- 121 - GORDEUK V, THUMA P, BRITTENHAM G *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.
- 122 - THUMA PE, MABEZA GF, BIEMBA G, *et Coll* - Effect of iron chelation therapy on mortality in Zambian children with cerebral malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; **92** : 214-218.
- 123 - MOLYNEUX ME, TAYLOR TE, WIRIMA JJ, BORGSTEIN A - Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. *Q J Med New* 1989; **71** : 441-459.
- 123 - CABANTCHIK ZI - Iron chelators as antimalarials - the biochemical basis of selective cytotoxicity. *Parasitol Today* 1995; **11** : 73-78.
- 124 - LYTTON SD, MESTER B, LIBMAN J *et Coll* - Mode of action of iron(III) chelators as antimalarials. II. Evidence for differential effects on parasite iron-dependent nucleic acid synthesis. *Blood* 1994; **84** : 910-915.
- 125 - LYTTON SD, LOYEVSKY M, MESTER B *et Coll* - *in vivo* antimalarial action of a lipophilic iron(III) chelator: suppression of *Plasmodium vinckei* infection by reversed siderophore. *Am J Hematol* 1993; **43** : 217-220.
- 126 - KONTOGHIOGHES GJ - 2-Hydroxypyridine-N-oxides: effective new chelators in iron mobilisation. *Bioch Biophys Acta* 1987; **924** : 13-18.
- 127 - PORTER JB, HIDER RC, HUEHNS ER - Update of the hydroxypyridinone oral iron-chelating agents. *Semin Hematol* 1990; **27** : 95-100.
- 128 - PORTER JB, GYPARAKI M, HUEHNS ER, HIDER RC - The relationship between the lipophilicity of hydroxypyridin-4-one iron chelators and cellular iron metabolism using an hepatocyte culture model. *Biochem Soc Trans* 1986; **14** : 1180.
- 129 - KONTOGHIOGHES GJ, HOFFBRAND AV - Orally active alpha ketohydroxyl pyridine iron chelators intended for clinical use: *in vivo* studies in rabbits. *Br J Haematol* 1986; **62** : 607-613.
- 130 - KONTOGHIOGHES GJ, BARR J, NORTEY P, SHEPPARD L - Selection of a new generation of orally active α -ketohydroxypyridine iron chelators intended for use in the treatment of iron overload. *Am J Hematol* 1993; **42** : 340-349.
- 131 - PATTANAPANYASAT K, THAITHONG S, KYLE DE, *et Coll* - Flow cytometric assessment of hydroxypyridone iron chelators on *in vitro* growth of drug-resistant malaria. *Cytometry* 1997; **27** : 84-91.
- 132 - HERSHKO C, GORDEUK VR, THUMA PE *et Coll* - The antimalarial effect of iron chelators: studies in animal models and in humans with mild falciparum malaria. *J Inorg Biochem* 1992; **47** : 267-277.

Avancée en Avancée

- 133 - MATSUI D, KLEIN J, HERMANN C *et Coll* - Relationship between the pharmacokinetics and iron excretion pharmacodynamics of the new oral iron chelator 1,2-diméthyl-3-hydroxypyrid-4-one in patients with thalassemia. *Clin Pharmacol Ther* 1991; **50** : 294-298.
- 134 - OLIVIERI NF - Long-term therapy with deferiprone. *Acta Haematol* 1996; **95** : 37-48.
- 135 - MOHANTY D, GHOSH K, PATHARE AV, KARNAD D - Deferiprone (L1) as an adjuvant therapy for *Plasmodium falciparum* malaria. *Indian J Med Res* 2002; **115** : 17-21.
- 136 - DOUNGDEE P, SAREL S, WONGVISETSIRIKUL N, AVRAMOVICI-GRISARU S - Iron chelators of the pyridoxal 2-pyridyl hydrazone class. Part 4. pKa values of the chelators and their relevance to biological properties. *J Chem Soc Perkin Trans* 1995; **2** : 319-323.
- 137 - BRITTENHAM GM - Pyridoxal isonicotinoyl hydrazone: an effective iron-chelator after oral administration. *Seminars Hematol* 1990; **27** : 112-116.
- 138 - IHEANACHO EN, SAMUNI A, AVRAMOVICI-GRISARU S *et Coll* - Inhibition of *Plasmodium falciparum* growth by a synthetic iron chelator. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; **84** : 213-216.
- 139 - PRADINES B, RAMIANDRASOA F, ROLAIN JM *et Coll* - *in vitro* potentiation of antibiotics activities by a catechol siderophore against *Plasmodium falciparum* chloroquine resistant parasites. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; **46** : 225-228.
- 140 - TSAFACK A, GOLENSER J, LIBMAN J *et Coll* - Mode of action of iron(III) chelators as antimalarials. III. Overadditive effects in the combined action of hydroxamate-based agents on *in vitro* growth of *Plasmodium falciparum*. *Mol Pharmacol* 1995; **47** : 403-409.
- 141 - GOLENSER J, TSAFACK A, AMICHAÏ Y *et Coll* - Antimalarial action of hydroxamate-based iron chelators and potentiation of desferrioxamine action by reversed siderophores. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; **39** : 61-65.
- 142 - LASKEY JD, PONKA P, SCHULMAN HM - Control of heme synthesis during Friend cell differentiation: role of iron and transferrin. *J Cell Physiol* 1986; **129** : 185-192.
- 143 - GOLENSER J, DOMB A, TEOMIM D *et Coll* - The treatment of animal models of malaria with iron chelators by use of a novel polymeric device for slow drug release. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; **281** : 1127-1135.

Consultations de Prévention des Maladies du Voyageur Centres de Vaccination anti-amarile des Hôpitaux d'Instruction des Armées

BORDEAUX

Hôpital Robert-Picqué
Route de Toulouse

Consultation pour le public

05 56 84 70 99
Du lundi au jeudi
sur rendez-vous

Renseignements téléphoniques (réservés aux médecins et pharmaciens)

05 56 84 70 38

BREST

Hôpital Clermont-Tonnerre
Rue du Colonel Fonferrier

02 98 43 76 16
Lundi et mercredi après-midi
sur rendez-vous

02 98 43 76 16
02 98 43 73 24

LYON

Hôpital Desgenettes
108 Boulevard Pinel

04 72 36 61 24
Du lundi au vendredi sur rendez-vous
vendredi matin sans rendez-vous

04 72 36 61 24

MARSEILLE

Hôpital Laveran
Boulevard Laveran

04 91 61 73 54 ou 56
Vendredi sur rendez-vous

04 91 61 71 13

METZ

Hôpital Legouest
27 avenue de Plantières

03 87 56 48 62
Lundi, mercredi et jeudi après-midi
sur rendez-vous

03 87 56 48 62

SAINT-MANDE

Hôpital Bégin
69 avenue de Paris

01 43 98 50 21
Lundi, mercredi et vendredi après-midi
avec et sans rendez-vous

01 43 98 50 21

TOULON

Hôpital Sainte-Anne
Boulevard Sainte-Anne

04 94 09 93 60
Lundi, mercredi et vendredi après-midi
avec et sans rendez-vous

04 94 09 93 60