



RÉSUMÉ

Le paludisme reste une des maladies infectieuses les plus importantes à travers le monde causant plus de 600 000 cas de décès par an, pour la plupart chez les jeunes enfants. L'infection est causée par des parasites apicomplexes du genre *Plasmodium* (dont *P. falciparum*) et transmise par les moustiques *Anophèles*. Le paludisme touche de façon disproportionnée les communautés les plus pauvres du monde et pèse de manière significative sur la santé et le développement économique de ces populations. Jusqu'à présent, aucun vaccin réellement efficace n'a pu être développé. L'émergence et la propagation de la résistance des parasites aux médicaments usuels, de faible coût et autrefois efficaces, est une menace majeure pour contrôler et éliminer l'infection. Elle souligne un important besoin de nouvelles stratégies de développement de médicaments. Dans le passé, le laboratoire de chimie médicinale à Strasbourg (Dr E. Davioud-Charvet) a conçu une série de 3-benzyl-ménadiones substituées (benzylMD) comme agents antipaludiques prometteurs avec une forte activité *in vitro* et *in vivo*. La 3-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-ménadione **1c** a été choisie comme tête de série pour des études complémentaires. La benzylMD **1c** est très active contre les stades sanguins de *P. falciparum*, et présente de plus l'avantage d'une synthèse facile et de faible coût. Les études en cours sur le mode d'action ont mis en évidence que cette benzylMD déstabilise l'équilibre redox des érythrocytes infectés en agissant comme agent catalytique redox (redoxcyclers), une stratégie qui est actuellement reconnue pour le développement de nouveaux agents antipaludiques.

L'objectif principal de mon projet de thèse était l'évaluation des composés de la série benzylMD comme nouveaux agents antipaludiques. Le programme a consisté (I) à étudier l'activité *in vitro* de dérivés benzylMD contre les stades sanguins de *P. falciparum* en culture, (II) à caractériser le profil d'activité antipaludique de la tête de série **1c**, et enfin (III) à contribuer à la compréhension du mécanisme d'action de ces *redox-cyclers*. Ces travaux font partie de la phase principale d'optimisation du développement des benzylMDs. Dans l'ensemble, les résultats de ce travail démontrent l'activité *in vitro* très prometteuse de la benzylMD **1c** et soutiennent l'amélioration de la série benzylMD comme nouveaux candidats-médicaments antipaludiques.