

Abstract

French version of abstract

Le paludisme est une maladie à transmission vectorielle causée par *Plasmodium* transmis par les moustiques femelles du genre *Anopheles*. En dépit des nombreux efforts déployés, le paludisme reste un problème majeur de santé publique avec plus de 400 000 décès chaque année. Le développement des antipaludiques fait face à l'émergence quasi-systématique de parasites résistants. La résistance aux médicaments actuels de référence, l'artémisinine et ses dérivés, a été signalée pour la première fois au Cambodge en 2008 et s'est depuis étendue à toute l'Asie. Des premiers cas de résistance ont également été rapportés récemment en Amérique du Sud et en Afrique. Il est donc urgent de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques pertinentes. Notre travail s'est concentré sur l'étude, chez *Plasmodium falciparum*, de l'implications de mécanismes redox dans i) le mode d'action de différentes molécules antipaludiques et ii) dans le phénomène de résistance associé à l'artémisinine. Pour cela, nous avons tout d'abord développé une nouvelle méthode d'analyse de la quantification des espèces réactives de l'oxygène (ROS) intra-érythrocytaire par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS). Ce protocole a ainsi permis de mettre en évidence l'implication des radicaux superoxydes dans le mécanisme d'action de différentes classes d'antipaludiques telles que les artémisinines ou l'atovaquone. Dans un second temps, nous avons étudié chez *Plasmodium falciparum*, le rôle du processus redox dans la résistance aux artémisinines en comparant une souche sensible et une souche résistante à l'artémisinine, à l'état basal et après traitement. Différents marqueurs de la régulation redox ont été suivis et comparés tels que la production de ROS, le niveau d'oxydation des protéines et l'expression de molécules ou d'enzymes aux propriétés antioxydantes. Nous avons démontré, grâce à différentes techniques analytiques originales, que les parasites résistants aux artémisinines ont une capacité accrue à gérer la production de ROS induite par le traitement, comparativement aux parasites sensibles et que ce phénomène est notamment lié à une surexpression d'antioxydants. Ce travail apporte des éléments nouveaux concernant le mécanisme d'action d'antipaludiques majeurs et met en évidence le rôle essentiel des mécanismes redox dans la résistance de *Plasmodium falciparum* à l'artémisinine. Ces résultats seront à prendre en compte dans le développement de nouveaux antipaludiques afin de contourner la résistance aux artémisinines et vaincre le paludisme.

English version of abstract

Malaria is a vector-borne disease caused by *Plasmodium* and transmitted by female *Anopheles* mosquitoes. Despite numerous efforts, malaria remains a major public health problem with more than 400,000 deaths each year. The development of antimalarial drugs is faced with the almost systematic emergence of resistant parasites. Resistance to the current gold standard drug, artemisinin, was first reported in Cambodia in 2008 and has since spread throughout Asia. First cases of resistance have also been reported recently in South America and Africa. There is therefore an urgent need to propose new relevant therapeutic strategies. Our work focused on the study, in *Plasmodium falciparum*, of the implications of redox mechanisms i) in the mode of action of different antimalarials and ii) in the resistance phenomenon associated with artemisinin. For this, we first developed a new analytical method based on liquid chromatography coupled to mass spectrometry (LC-MS), adapted to the quantification of reactive oxygen species (ROS) in erythrocytes. This protocol thus made it possible to demonstrate the involvement of superoxide radical anions in the mechanism of action of different classes of antimalarial drugs such as artemisinins and atovaquone. In the second segment, we studied the role of redox processes in artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum*, by comparing an artemisinin-sensitive and an artemisinin-resistant strain at the steady state and after artemisinin treatment. Different markers of redox regulation such as ROS production, protein oxidation level and expression of antioxidant molecules or enzyme were compared. We demonstrated, using different original analytical methods, that artemisinin-resistant parasites managed ROS production from artemisinin treatment better than sensitive parasites and that this phenomenon was notably linked to an overexpression of antioxidants. This work brings new perspectives concerning the mechanism of action of major antimalarial drugs and highlights the essential role of redox mechanisms in the resistance of *Plasmodium falciparum* to artemisinin. These results will be taken into account in the development of new antimalarial drugs in order to bypass artemisinin resistance and win the war against malaria.