

---

# Plasmodium falciparum : résistance croisée entre artémisinines et nouvelles molécules antipaludiques comprenant un trioxane

Lucie Paloque\*<sup>1</sup>, Benoit Witkowski<sup>2,3</sup>, Joël Lelievre<sup>3</sup>, Manel Ouji<sup>3</sup>, Frédéric Ariey<sup>4</sup>, Anne Robert<sup>3</sup>, Jean-Michel Augereau<sup>3</sup>, Didier Menard<sup>2</sup>, Bernard Meunier<sup>3</sup>, and Françoise Benoit-Vical<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS (CNRS; LCC) – CNRS : UPR8241 – France

<sup>2</sup>Malaria Molecular Epidemiology Unit, Institut Pasteur du Cambodge – Cambodge

<sup>3</sup>Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS – CNRS : UPR8241 – France

<sup>4</sup>INSERM 1016, Institut Cochin, Université Paris Descartes et Service de Parasitologie-Mycoologie Hôpital Cochin – Inserm : UMR1016 – France

## Résumé

La résistance de *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme, aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine impose la recherche de nouvelles molécules antipaludiques. Le risque de résistance croisée entre artémisinines et candidats-médicaments, de même que la capacité de *Plasmodium* à devenir résistant à ces composés doivent être évalués, notamment pour tout antipaludique à base d'endoperoxyde.

Nous avons étudié ce potentiel de résistance croisée en utilisant différentes trioxaquinés®, molécules antipaludiques hybrides composées d'une partie quinoléine et d'une partie endoperoxyde.

Les résultats obtenus mettent en évidence une résistance croisée entre les artémisinines et les trioxaquinés aussi bien avec la souche de laboratoire F32-ART, résistante aux artémisinines qu'avec des isolats de patients artémisinines-résistants prélevés au Cambodge. De plus, l'exposition *in vitro*, pendant plus de 3 ans, d'une souche de *P. falciparum* sensible, à des doses croissantes de trioxaquine a entraîné la sélection d'une souche résistante non seulement aux trioxaquinés mais également aux artémisinines et présentant un polymorphisme du gène *pfk13*.

La structure hybride des trioxaquinés ne permet donc ni d'empêcher la résistance croisée entre trioxaquinés et artémisinines, ni d'éviter la sélection de parasites résistants et mutés pour le gène *pfk13* ce qui, sur le terrain, pourrait conduire à une véritable impasse thérapeutique.

**Mots-Clés:** Plasmodium, résistance, artémisinines, molécules à base d'endoperoxyde

---

\*Intervenant