

OFFRE DE THESE : Implications du phénomène de quiescence dans l'émergence de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux dérivés de l'artémisinine au Cambodge.

Nom et prénom de l'encadrant de thèse : Didier MENARD & Odile PUIJALON

Entité d'accueil : Unité d'Epidémiologie Moléculaire du Paludisme, Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh, Cambodge & Unité d'Immunologie Moléculaire des Parasites, CNRS URA 2581, Institut Pasteur, Paris, France

Date prévue pour le début de la thèse : Septembre 2011

Résumé du projet

Avec environ 1 million de morts par an, le paludisme à *Plasmodium falciparum* reste un problème majeur de santé publique. Préconisées, dès 2001 par l'OMS, les combinaisons médicamenteuses contenant un dérivé d'artémisinine (ACTs) pour traiter les formes non compliquées de paludisme à *P. falciparum* sont maintenant largement utilisés dans les pays endémiques. Cependant, depuis quelques années, force est de constater que cette stratégie rencontre un obstacle dramatique. En effet, plusieurs études cliniques récentes (2007-2010) ont montré que l'efficacité ACTs avait considérablement décliné, essentiellement dans une zone située entre la frontière du Cambodge et de la Thaïlande (Province de Pailin). La principale menace est donc le risque de diffusion de ces souches résistantes aux autres zones d'endémie, alors que nous sommes incapables pour l'instant de la mesurer par des tests *in vitro* ou de la repérer avec un marqueur moléculaire.

Un des mécanismes proposés pour expliquer la résistance des parasites aux dérivés de l'artémisinine, serait qu'une sous-population parasitaire ait la capacité de rentrer en quiescence, échappant ainsi temporairement à la toxicité de l'artémisinine. L'équipe du Dr Françoise Benoit-Vical (INSERM, Toulouse) a obtenu par pression de sélection à l'artémisinine une souche de laboratoire capable de survivre à 7 000-fois la CI50 initiale. La résistance semble liée à l'entrée en quiescence de quelques parasites au stade précoce de développement intraérythrocytaire (ring). L'arrêt du développement temporaire des stades ring leur permettait ensuite de reprendre leur croissance une fois la molécule éliminée.

L'objectif de ce travail de thèse sera d'étudier **l'implication du phénomène de quiescence dans l'émergence de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux dérivés de l'artémisinine au Cambodge**. En effet, le phénomène de quiescence pourrait rendre compte des données cliniques observés au Cambodge (clairance des parasites retardée, recrudescences tardives). Les travaux comprendront d'une part une analyse des parasites de patients provenant du Cambodge avec les tests de quiescence existants, et d'autre part une étude plus fondamentale de recherche de marqueurs cellulaires et moléculaires de quiescence.

Ce projet de thèse s'inscrit dans le cadre d'un programme collaboratif établi entre le Dr Françoise Benoit-Vical (INSERM, Toulouse), le Dr Odile Puijalon (Institut Pasteur, Paris) et le Dr Ménard (Institut Pasteur du Cambodge). Une partie des travaux se déroulera à l'Institut Pasteur du Cambodge. Ils auront pour objectif d'étudier la quiescence des parasites du Cambodge, son possible épicode géographique dans la région où la résistance a émergé, et son expansion temporelle. Les méthodologies

employées combineront des approches cellulaires et moléculaires pour mieux caractériser la quiescence et son rôle dans les réponses parasitaires à l'artémisinine. L'objectif final de ce projet sera de développer un nouveau test in vitro de sensibilité aux dérivés de l'artémisinine fondé sur la quiescence et/ou des marqueurs moléculaires permettant de mesurer sur le terrain la perte de sensibilité aux dérivés de l'artémisinine. Ces travaux devraient apporter des connaissances nouvelles sur un nouveau mécanisme de résistance des parasites et contribuer au développement de tests cruellement nécessaires pour faire face à une grave menace pour le contrôle du paludisme.

Profil recherché

- formation M2R en Microbiologie/parasitologie
- compétences techniques en biologie moléculaire et culture cellulaire
- expatriation au Cambodge nécessaire

L'inscription en thèse de doctorat se fera auprès de l'Ecole Doctorale « Complexité du vivant » - ED515, Université Pierre et Marie Curie et Ecole Normale Supérieure Ulm, Paris

Candidatures (CV+lettre de motivation) : à adresser avant le 1^{er} Mai 2011 par mail au Dr Didier Ménard (dmenard@pasteur-kh.org) + Dr Odile Puijalon (omp@pasteur.fr) + Dr Benoit Witkowski (bwitkowski@pasteur-kh.org)