



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **21 janvier 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame KOUAKOU Yobouet**

Titre de la thèse : « *Traitement d'urgence du paludisme sévère chez l'enfant par application intranasale d'artésunate* »

## Résumé



La lutte contre le paludisme a connu une période de grâce qui a débuté dans les années 1990. L'augmentation des fonds alloués à la recherche, le développement de nouvelles méthodes d'intervention préventives, diagnostiques et curatives ainsi que leur déploiement dans les pays endémiques ont contribué à ce succès. Cependant, Dès 2017, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sonnait l'alerte du ralentissement des progrès dans son rapport annuel. Aujourd'hui, la résistance de *Plasmodium falciparum* aux dérivés de l'artémisinine, la diminution des financements pour la recherche et les difficultés d'accès aux méthodes de lutte contre la maladie, notamment en période de pandémie Covid19, exposent les populations précaires en zones d'endémie au regain de la maladie. Dans l'attente de nouvelles thérapies, il devient urgent d'optimiser l'utilisation des méthodes d'intervention encore à disposition et de garantir leur accès aux populations à risque. Ce travail de thèse a été l'occasion d'explorer l'optimisation de traitements antipaludiques utilisant l'artésunate, dérivé de l'artémisinine à utilisation large et faiblement iatrogène.

Dans les zones rurales des pays endémiques, les difficultés d'accès aux centres de soins sont en partie responsables des taux élevés de mortalité et de morbidité du paludisme. L'OMS recommande d'administrer un suppositoire d'artésunate aux jeunes enfants en cas de suspicion de paludisme sévère avant de les transporter vers la structure de soins la plus proche. L'adhésion à ce traitement de pré-transfert est encore très limitée en zones d'endémie. Elle est notamment confrontée à des problèmes d'approvisionnement, de stockage et parfois de perception négative de la voie rectale. Ce traitement a fait ses preuves dans la réduction de la mortalité et de la morbidité du paludisme. Son

accès doit être garanti à tous ceux qui en ont besoin. Dans ce travail de thèse, nous avons pour objectif principal d'étudier, *in vitro*, le potentiel de la voie nasale comme voie d'administration alternative du traitement de pré-transfert du paludisme sévère. Nous avons démontré la non-toxicité de deux formulations d'artésunate sur le modèle RPMI 2650 de muqueuse nasale humaine. La perméation de l'artésunate sur ce même modèle s'est cependant avérée faible et pourrait être améliorée par le développement de formulations galéniques optimisées pour voie nasale

Nous avons aussi réalisé une revue de la pharmacocinétique de l'artésunate qui nous a permis de confirmer sa variabilité interindividuelle et inter-études importante. Cette étude a mis en évidence que l'exposition systémique à l'artésunate et à son métabolite, la dihydroartémisinine, augmente avec la dose d'artésunate après traitement par voie intraveineuse et orale. Dans le contexte de l'émergence de résistances aux dérivés de l'artémisinine, l'augmentation des doses, si elle s'accompagne d'une meilleure clairance parasitaire *in vivo*, pourrait limiter le risque de sélection de clones résistants de *Plasmodium falciparum*. Des études supplémentaires doivent encore être réalisées pour conclure définitivement sur la relation entre augmentation de l'exposition à l'artésunate et clairance parasitaire.

Enfin, nous avons travaillé sur le développement de deux méthodes simples et peu coûteuses de dosage de l'artésunate, utilisables même dans des laboratoires à ressources limitées.

**Mots clés** : paludisme ; artésunate ; résistance ; pharmacocinétique ; traitement de pré-transfert ; voie nasale ; perméation ; dosage biologique.