



HAL
open science

Usage traditionnel d'*Artemisia annua*: intérêt et limites dans le traitement du paludisme

Médess Assogba

► **To cite this version:**

Médess Assogba. Usage traditionnel d'*Artemisia annua*: intérêt et limites dans le traitement du paludisme. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03159430

HAL Id: dumas-03159430

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03159430v1>

Submitted on 4 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 07 Mai 2020

Par Médess ASSOGBA

USAGE TRADITIONNEL D'*ARTEMISIA ANNUA* : INTÉRÊT ET LIMITES DANS
LE TRAITEMENT DU PALUDISME

JURY

Président : Madame Catherine DEMAILLY, Professeur, Docteur en pharmacie

Membres : -Monsieur Roland MOLINIE, Maitre de conférences, Directeur de
thèse

-Madame Fatime-Zahra BOUADA, Docteur en pharmacie

Thèse n° 7

□

Remerciements

Aux membres de mon jury :

- **M. Roland MOLINIE**, mon directeur de thèse, pour m'avoir guidé tout au long de ce travail
- **Mme. Catherine DEMAILLY** de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et d'évaluer cette thèse.
- **Mme. Fatime BOUADA**, pour avoir accepté de faire partie du jury

Soyez assurés de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

A ma famille,

Rien de tout cela n'aurait été possible sans vous. Merci pour votre soutien sans faille tout au long de ces dernières années.

A mes amis de la fac,

Camille B. (*mon binôme du 1^{er} jour de TP au dernier jour*), Nina B., Clotilde, Anne-Laure, Nina N., Manon et Camille A. Merci pour ces six belles années de fac.

A l'équipe de la Pharmacie PINEAU,

A mon équipe actuelle de la Pharmacie FEDE,

A mes proches,

A mes amis,

A celle qui n'est plus et à toutes les personnes que je n'ai pas citées,

Merci de m'avoir soutenu de près ou de loin, d'avoir été présents à un moment ou un autre, d'avoir contribué à ma formation et à l'aboutissement de ce travail.

Table des matières

Remerciements	2
Liste des figures	6
Liste des tableaux	7
Liste des abréviations	8
Introduction	9
I – Rappel sur le Paludisme	10
I-1– Situation actuelle	10
I-2– Vecteur.....	12
I-3– Agent pathogène	13
I-3-1– Transmission.....	13
I-3-2– Cycle de reproduction.....	15
I-4– Diagnostic.....	17
I-4-1–La goutte épaisse	17
I-4-2–Le frottis sanguin	18
I-4-3–Les tests de diagnostic rapide (TDR)	18
I-5– Formes cliniques.....	19
I-5-1– L'accès palustre simple	19
I-5-2– L'accès palustre intermittent	19
I-5-3– L'accès palustre grave	20
I-6– Traitement.....	21
II– <i>Artemisia annua</i>	23

II-1- La plante	23
II-1-1- Classification	23
II-1-2- Répartition	24
II-1-3- Description	25
II-1-4- Culture	26
II-1-5- Récolte	27
II-2- Composition générale	28
II-2-1- L'huile essentielle	28
II-2-2- Les composés phénoliques	29
II-2-3- Les lactones sesquiterpènes	30
II-3- Propriétés et indications thérapeutiques	34
III- Place d' <i>Artemisia annua</i> dans le traitement du paludisme	37
III-1- Intérêt de l'utilisation en phytothérapie	37
III-1-1- Action de l'artémisinine	38
III-1-2- Action des flavonoïdes	42
III-1-3- Action des autres composés	43
III-2- Tisane d' <i>Artemisia annua</i>	44
III-2-1- Mode d'obtention de la tisane d' <i>Artemisia annua</i>	44
III-2-2- Taux d'extraction des composés dans la tisane	45
III-2-3- Efficacité clinique	46
III-2-4- Effets indésirables	51

III-3- Comprimés de feuilles séchées d' <i>Artemisia annua</i>	51
III-3-1- Etude chez l'animal.....	51
III-3-2- Etude chez l'homme	53
III-3-3- Effets indésirables	54
III-4- Discussion générale	55
Conclusion	58
Annexes	59
Bibliographie	68

Liste des figures

Figure 1: Répartition mondiale des cas de paludisme 2017 [79]

Figure 2 : Femelle du genre *Anopheles* se gorgeant de sang humain [27]

Figure 3 : Cycle de reproduction du *Plasmodium* [7]

Figure 4 : Feuilles d'*A. annua* [42]

Figure 5 : Fleurs d'*A. annua* [63]

Figure 6 : Principaux composés phénoliques d'*A. annua* [25]

Figure 7 : Structure chimique de l'artémisinine [41]

Figure 8: Biogenèse de l'artémisinine [71]

Figure 9 : Artémisinine et ses dérivés semi-synthétique utilisés dans le traitement du paludisme [15]

Figure 10: Courbe de la concentration plasmatique moyenne d'artémisinine en fonction du temps après ingestion d'un litre de tisane d'*A. annua* contenant 94,5 mg d'artémisinine chez 14 volontaires sains [64]

Figure 11 : Biodisponibilité de l'artémisinine après ingestion d'*A. annua*, et de différentes doses d'artémisinine [76]

Figure 12a : Effet des flavonoïdes combinés à l'artémisinine (QHS) sur l'inhibition de la croissance de *P. falciparum* testée par incorporation d'hypoxanthine [Liu, 1989].

Figure 12b: Effet des flavonoïdes seuls et associés à l'artémisinine sur la croissance de *P. falciparum* testée par incorporation d'hypoxanthine [48]

Figure 13 : Evolution de la parasitémie chez 5 patients traités par une tisane d'*A. annua* à 5g/L [54]

Figure 14: Evolution de la parasitémie en fonction du temps, après ingestion de différents dosages d'artémisinine pure et de poudre d'*A. annua* [22]

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différentes espèces de *Plasmodium* et leurs caractéristiques

Tableau 2 : Classification d'*A. annua* [5]

Tableau 3 : Pourcentage en poids sec d'artémisinine dans différents échantillons d'*A. annua* [82]

Tableau 4 : Utilisations traditionnelles d'*A. annua* [1]

Tableau 5 : Taux d'artémisinine extrait dans la tisane d'*A. annua* selon différentes études

Tableau 6 : Principales études sur l'efficacité clinique de la tisane d'*A. annua*

Tableau 7: Contenu des suspensions préparées et administrées aux souris

Liste des abréviations

ADS : amorpha-diène synthase

AS/AQ : Artésunate/Amodiaquine

CI50 : Concentration Inhibitrice médiane

Cmax : Concentration maximale atteinte

CTA : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine

FPP : Farnésyl Pyrophosphate

HRP-2 : Histidine Rich Protéin 2

ICIPE : Centre International Physiologie et Ecologie des insectes

KEMRI : Institut de recherche médicale du Kenya

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

pLDH : parasite Lactate Déshydrogénase

SP : Sulfadoxine-Pyriméthamine

Tmax : Temps pour atteindre la concentration maximale

TDR : Test de Diagnostic Rapide

TCTP : Translationally Controlled Tumour Protein

Introduction

Le paludisme est la maladie vectorielle la plus répandue dans le monde. Selon les estimations de l'OMS, elle représente l'une des principales causes de mortalité et de morbidité au niveau mondial surtout chez les enfants de moins de 5 ans. La maladie reste donc un véritable problème de santé publique et demeure endémique dans plusieurs pays tropicaux en voie de développement, malgré les avancées scientifiques. La lutte contre le paludisme fait face à deux problèmes majeurs : le développement de résistances aux antipaludiques disponibles sur le marché et la difficulté d'accès de certains traitements antipaludiques à une partie de la population.

Une alternative à ces problèmes serait le recours aux plantes médicinales, d'autant plus que plusieurs plantes sont reconnues scientifiquement pour leur pouvoir antipaludique. *Artemisia annua* est l'une des plus connues et étudiées notamment parce qu'elle est pratiquement la seule source d'artémisinine, molécule qui a révolutionné la prise en charge du paludisme. C'est une plante originaire de la province chinoise de Sichuan, utilisée en médecine traditionnelle chinoise depuis des millénaires pour ses propriétés antipyrétiques et antipaludiques.

Cette thèse porte sur l'intérêt et les limites d'*Artemisia annua* comme remède naturel pour lutter contre le paludisme. Après un rappel sur le paludisme, nous ferons une description de la plante puis nous verrons comment elle peut être utilisée en phytothérapie et son efficacité dans le traitement du paludisme.

I – Rappel sur le Paludisme

Le paludisme est une affection parasitaire essentiellement transmise à l'homme au cours du repas sanguin d'un moustique (*l'anophèle femelle*) et plus rarement de la mère à l'enfant ou par transfusion sanguine. Il s'agit de la maladie vectorielle la plus répandue dans le monde. Les mesures de protection contre les piqûres de moustiques et les médicaments antipaludiques sont les seuls moyens dont on dispose pour la prise en charge et la prévention de la maladie.

I-1– Situation actuelle

Le paludisme est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Ces dernières années, il y a un ralentissement des progrès pour l'éradication du paludisme dans le monde, bien que les chiffres enregistrés par l'OMS montrent une baisse du nombre de cas et de décès liés à la maladie. Selon les estimations de l'OMS, le nombre de cas de paludisme estimés dans le monde était de 228 millions en 2018. Pour ce qui est du nombre de décès liés au paludisme l'OMS a estimé 400 000 décès dans le monde en 2018, dont une majorité (67 %) chez les enfants de moins de 5 ans [57].

En termes de répartition géographique, le paludisme sévit essentiellement dans les zones tropicales et subtropicales, dans les régions rurales. On le retrouve dans tous les continents, excepté en Europe où seulement quelques cas de paludisme d'importation sont enregistrés (Figure 1).

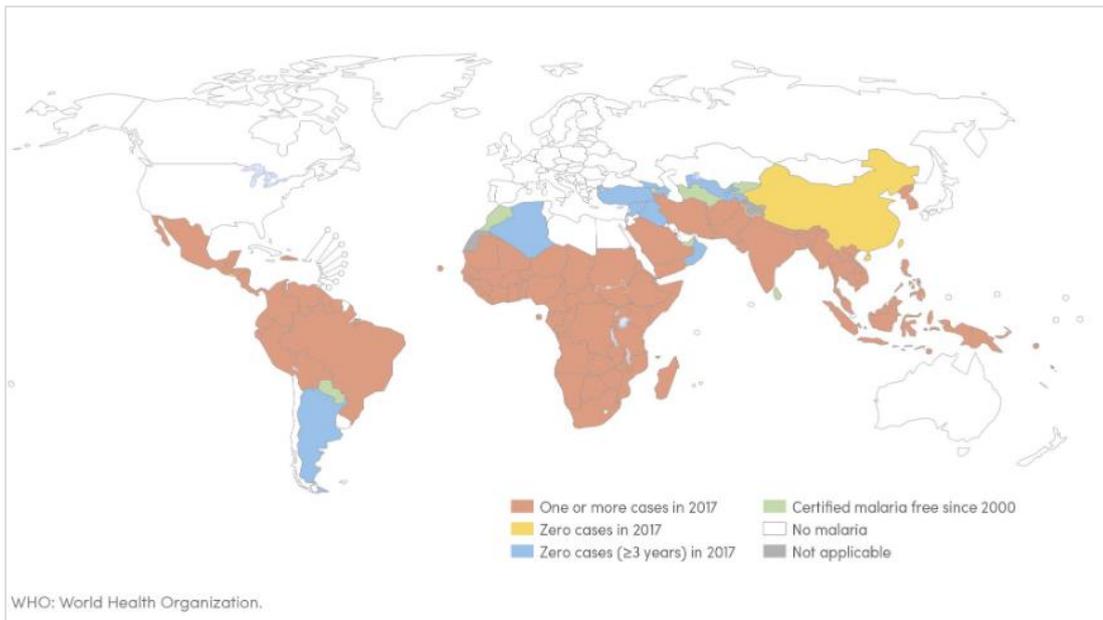


Figure 1: Répartition mondiale des cas de paludisme 2017 [79]

L'Afrique est le continent le plus touché avec 93 % de cas et de décès enregistrés. La pauvreté des populations, les difficultés d'accès aux établissements de santé et aux antipaludiques peuvent en partie expliquer cette part importante de la charge mondiale du paludisme en Afrique. En effet, selon des enquêtes réalisées en Afrique subsaharienne entre 2015 et 2018, 40 % des enfants de moins de 5 ans ayant eu de la fièvre n'ont pas reçu de soins médicaux et seulement la moitié des enfants fiévreux ayant sollicité des soins, ont reçu un traitement antipaludique [57]. Le paludisme demeure donc endémique dans plusieurs pays tropicaux en voie de développement, malgré les avancées scientifiques et reste un véritable problème de santé publique.

I-2- Vecteur

Le paludisme est transmis par un moustique du genre *Anopheles*. Il existe de nombreuses espèces d'*Anopheles* mais seulement une soixantaine sont vectrices de *Plasmodium* [51]. On les retrouve à l'intérieur des maisons, à proximité des habitations, près des hommes ou des animaux.



Figure 2 : Femelle du genre *Anopheles* se gorgeant de sang humain [27]

Les *Anopheles* femelles sont naturellement attirées par la transpiration (humidité et chaleur), le CO₂ dégagé au cours de la respiration et certaines hormones produites chez la femme enceinte. Les mâles quant à eux sont repoussés par ces sources. Seules les femelles sont donc hématophages et leur reproduction en est dépendante (Figure 2). En effet, la maturation des œufs par les femelles fécondées, nécessite un repas sanguin [51]. Elles piquent du coucher au lever du soleil surtout. En fonction de la température et de la zone géographique, les *Anopheles* peuvent avoir une activité permanente (toute l'année) ou saisonnière. On distingue donc des zones de paludisme dans lesquelles la transmission est stable et intense toute l'année et des zones de paludisme dans lesquelles la transmission est instable (plus intense en saison

pluvieuse qu'en saison sèche) et variable d'une année à une autre [51]. Il n'y a plus de transmission au-dessus de 2500 m d'altitude (1500 m en Afrique).

I-3– Agent pathogène

I-3-1– Transmission

L'agent du paludisme est un protozoaire hématophage du genre *Plasmodium*, découvert par Alphonse Laveran en 1880 [51]. Parmi les 140 espèces de *Plasmodium* recensées [7], 5 espèces sont rencontrées habituellement chez l'homme et responsables du paludisme [61]. Ces espèces se différencient par leur répartition géographique et les symptômes auxquels elles exposent (Tableau 1). Leur transmission varie selon les régions, les saisons et les conditions climatiques. On distingue donc :

- *Plasmodium falciparum* : l'espèce la plus répandue et responsable de la majorité des décès liés au paludisme. On la retrouve dans les zones tropicales et subtropicales du monde entier. Cliniquement, l'infection se traduit par une fièvre tierce maligne c'est-à-dire deux accès palustres séparés par 24 h d'apyrexie (rythme à 3 temps).
- *Plasmodium vivax* : Cette espèce est retrouvée dans les zones tempérées, surtout en Amérique Latine, en Asie et plus rarement en Afrique de l'Est et au Moyen-Orient. Au niveau clinique on observe une fièvre tierce bénigne.
- *Plasmodium ovale* : il s'agit de l'espèce la plus rare. Elle est retrouvée en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest et dans certaines régions du Pacifique. L'infection est caractérisée par une fièvre tierce bénigne.
- *Plasmodium malariae* : présent en Afrique et Asie de manière sporadique. Cliniquement, on observe une fièvre quarte c'est-à-dire deux accès palustres séparés par 48 h d'apyrexie (rythme à 4 temps).

- *Plasmodium knowlesi* : les principaux hôtes intermédiaires de cette espèce sont les macaques des forêts d'Asie du Sud-Est mais elle peut être, occasionnellement, transmis à l'homme. L'infection se caractérise par une fièvre quotidienne et peut avoir une évolution potentiellement grave.

Tableau 1 : Les différentes espèces de *Plasmodium* et leurs caractéristiques

Espèces	Symptômes	Répartition	Particularités
<i>P. falciparum</i>	- Fièvre tierce maligne - Forme clinique grave (neuropaludisme) possible	Zones tropicales et subtropicales du monde entier	- La plus redoutable - Plus de transmission en dessous de 18 degrés
<i>P. vivax</i>	- Fièvre tierce bénigne - Rare accès graves chez la femme enceinte et les enfants	Amérique Latine, Asie, Afrique de l'Est et Moyen Orient	- Plus de transmission en dessous de 16 degrés - Possibilité d'épisodes de rechutes -
<i>P. ovale</i>	Fièvre tierce bénigne	Certaines régions du Pacifique, Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest	- Espèce la plus rare - Proche de <i>P. vivax</i> - Rechutes tardives possibles -
<i>P. malariae</i>	- Fièvre quarte - Evolution bénigne avec d'éventuelles complications rénales -	Afrique et Asie de manière sporadique	Reviviscences possibles
<i>P. knowlesi</i>	- Fièvre quotidienne - Potentielle évolution grave.	Asie du Sud-Est	Touchait initialement les macaques à longues queues de forêts d'Asie du Sud-Est

I-3-2- Cycle de reproduction

Le cycle du parasite (Figure 3) comprend la reproduction asexuée ou schizogonie qui se fait chez l'homme (l'hôte intermédiaire) et la reproduction sexuée ou sporogonie qui se fait chez l'anophèle femelle (l'hôte définitif).

I-3-2-A- Reproduction asexuée ou schizogonie

Elle est divisée en deux phases : la phase pré-érythrocytaire qui se déroule dans les cellules hépatiques et la phase érythrocytaire qui se déroule dans les globules rouges.

a) Phase pré-érythrocytaire

Au cours de la piqûre, l'anophèle inocule à travers sa salive, des sporozoïtes dans le sang de l'homme. Ces sporozoïtes infectent les hépatocytes, se multiplient et forment de nombreux corps bleus ou schizontes intra-hépatiques. A maturation, les schizontes vont éclater et libérer des mérozoïtes.

Chez *P. vivax* et *P. ovale*, certains schizontes intrahépatiques vont rester des cellules quiescentes (hypnozoïtes) et seront plus tard à la reprise de leur développement responsables d'épisodes de rechutes [43, 51, 52].

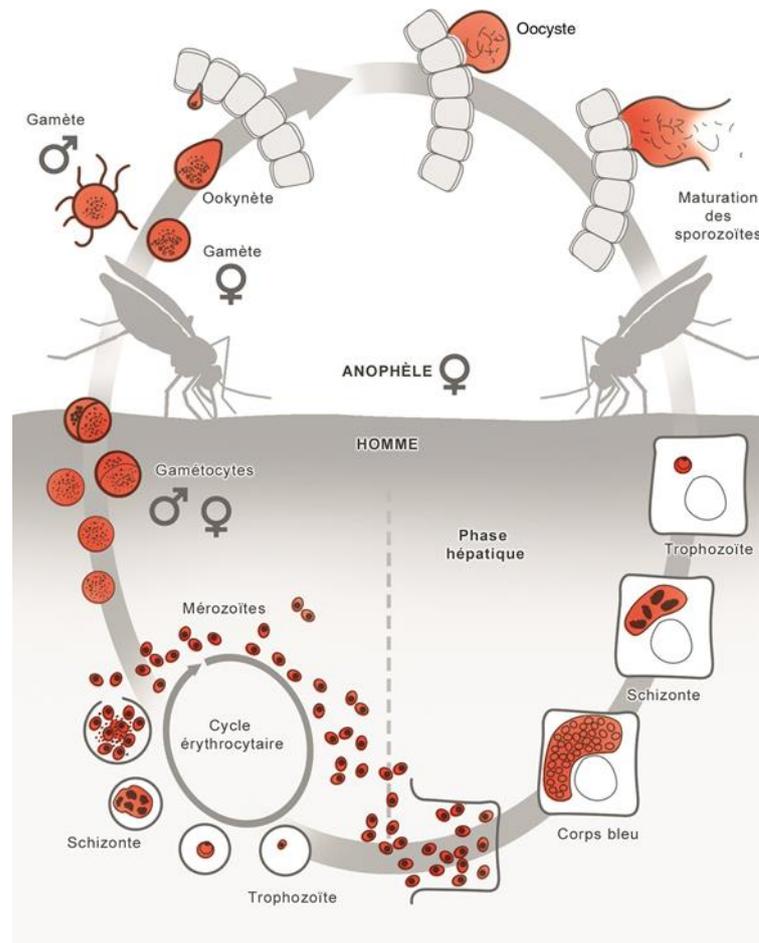


Figure 3 : Cycle de reproduction du Plasmodium [7]

b) Phase érythrocytaire

Cette phase dure 48 h (*P. vivax*, *P. ovale* et *P. falciparum*) à 72 h (*P. malariae*). Les mérozoïtes libérés pénètrent immédiatement dans les hématies où ils deviennent des trophozoïtes puis des schizontes. Les schizontes, dits intra-érythrocytaires, prennent ensuite l'aspect d'un corps en rosace formé d'une trentaine de mérozoïtes. L'hématie éclate alors et libère les mérozoïtes, ainsi que des pigments toxiques, qui passent dans le sang et vont parasiter des hématies saines. La fin de la phase érythrocytaire, se traduit cliniquement par un syndrome fébrile caractéristique des accès palustres.

Au bout de quelques semaines, certains schizontes vont se différencier en gamétocytes mâles et femelles (formes sexuées) et constituer le réservoir sanguin du parasite [43, 52].

I-3-2-B- Reproduction sexuée ou sporogonie

Au cours du repas sanguin, les gamétocytes sont absorbés par l'anophèle. On obtient ensuite des gamètes mâles et femelles qui forment un œuf diploïde ou ookinète après fécondation. Celui-ci traverse la paroi de l'estomac du moustique, se fixe sur sa face externe puis il se transforme en oocyte dont le noyau va se diviser en plusieurs centaines de sporozoïtes. Après destruction de la paroi de l'oocyte, les sporozoïtes gagnent les glandes salivaires d'où ils seront inoculés à l'homme à la prochaine piqûre [43, 51, 52].

I-4- Diagnostic

Le diagnostic précoce du paludisme est essentiel pour mettre en place un traitement précoce, afin de réduire l'intensité de la maladie et éviter d'éventuelles complications [61].

Le principe des méthodes de diagnostic disponibles est essentiellement la mise en évidence des formes érythrocytaires de *Plasmodium* sur un prélèvement de sang périphérique. Les méthodes les plus utilisées sont la goutte épaisse, le frottis sanguin et les tests de diagnostic rapide. En cas de parasitémie faible, des méthodes de biologie moléculaire plus sensibles et spécifiques, peuvent être utilisées.

I-4-1-La goutte épaisse

C'est la méthode de référence, utilisée en diagnostic de routine. Elle permet de détecter la présence ou non du parasite en réalisant une micro-concentration. Elle consiste à examiner quelques gouttes de sang après hémolyse des globules rouges (dissolution de l'hémoglobine des cellules par l'eau du colorant utilisé au cours de la coloration du prélèvement). Sa sensibilité

(seuil de détection d'hématies parasitées/ μL) est de 20 hématies parasitées/ μL et est meilleure que celle du frottis mince (100 à 200 hématies parasitées/ μL). [43, 61, 69]

I-4-2-Le frottis sanguin

Il permet d'étudier la morphologie des hématozoaires, d'établir la parasitémie et de déterminer l'espèce plasmodiale. Le prélèvement est coloré après fixation à l'alcool puis les parasites sont observés à l'intérieur des globules rouges sans hémolyse préalable.

Il faut cependant faire attention en cas de parasitémie faible, notamment au début des prodromes et avec *P. falciparum* dont les schizontes peuvent être séquestrés et non détectables en périphérie. [43, 61, 69]

I-4-3-Les tests de diagnostic rapide (TDR)

Ils sont pratiques, simple d'utilisation et conditionnés en emballage unitaire. Ils sont basés sur la détection de protéines spécifiques du *Plasmodium*, l'Histidine Riche Protéine 2 (HRP-2) et le parasite Lactate Déshydrogénase (pLDH), par immuno-chromatographie. Ces tests permettent d'affirmer un diagnostic positif (présence de *Plasmodium*) ou négatif (absence de *Plasmodium*). Ils ont une bonne sensibilité pour *P. falciparum* mais moindre pour les autres plasmodies et ne permettent pas de mesurer la parasitémie. Ils doivent être toujours confirmés par un frottis sanguin ou une goutte épaisse. [43, 61, 69]

I-5– Formes cliniques

I-5-1– L'accès palustre simple

Il s'agit d'un accès de primo-invasion chez les sujets non immunisés comme les jeunes enfants, les voyageurs. Des symptômes non spécifiques comme la fièvre souvent accompagnée d'un malaise général avec fatigue, céphalées, et parfois troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements voire diarrhée) apparaissent.

L'état du malade peut rapidement évoluer d'un accès simple à un accès grave, en l'absence d'une prise en charge adaptée [43].

I-5-2– L'accès palustre intermittent

Il s'agit d'accès répétés liés à des reviviscences schizogoniques. Les manifestations cliniques se traduisent par un syndrome grippal avec frissons, fièvre accompagnée de maux de tête intenses, douleurs abdominales et courbatures. Après quelques heures, on assiste à une chute de la température, des sueurs profuses puis une sensation de bien-être et d'euphorie qui marque la fin de l'accès. Cette triade classique (fièvre, frissons, transpiration) se répète tous les 2 jours pour la fièvre tierce à *P. falciparum*, à *P. vivax* et à *P. ovale* ou tous les 3 jours pour la fièvre quarte à *P. malariae*.

I-5-3- L'accès palustre grave

Les manifestations cliniques ressemblent à celles d'un accès palustre simple mais avec au moins un des critères cliniques et biologiques de gravité définis par l'OMS (Annexe 1). La présence d'un seul des critères du paludisme grave lors de l'examen clinique, associé à la présence de *P. falciparum* définit l'accès palustre grave. Cette forme clinique est potentiellement mortelle du fait de la défaillance aiguë d'une ou de plusieurs grandes fonctions.

Complications du paludisme

Le neuropaludisme (accès pernicieux) est une complication majeure du paludisme à *P. falciparum* et la cause de nombreux décès. A la fin de la schizogonie, les schizontes de *P. falciparum* sont séquestrés dans les capillaires profonds par un mécanisme d'adhérence des hématies parasitées à la paroi des veinules de ces capillaires. On observe alors un ralentissement de la circulation sanguine dû à l'accumulation des hématies parasitées puis la mort des cellules par asphyxie. Pratiquement tous les organes peuvent être atteints, notamment les reins, les poumons (risque d'œdème pulmonaire), le foie mais surtout les cellules cérébrales qui sont les plus sensibles à la privation d'oxygène.

L'infection palustre peut également entraîner d'autres complications qui sont la conséquence d'infestations chroniques (Annexe 2).

I-6- Traitement

Les antipaludiques disponibles agissent selon divers mécanismes [70]. De manière générale, il y a :

- Les **schizonticides érythrocytaires** : Ils détruisent le parasite au niveau érythrocytaire grâce à des radicaux libres toxiques ou en empêchant la détoxification de l'hème. Ils ont une action relativement rapide. On a :
 - Les *Quinoléines et dérivés* : Chloroquine, Amodiaquine, Quinine, Méfloquine, Halofantrine, Luméfantrine
 - Les *Sesquiterpènes* : Artémisinine, Dihydroartémisine, Artéméther, Artésunate.
L'artémisinine et ses dérivés sont, actuellement, les molécules les plus actives contre les *Plasmodium* y compris ceux résistants aux autres antipaludiques.
- Les **anti-métabolites** : Ils agissent au niveau de la voie de synthèse de l'acide folique du parasite ou au niveau de la mitochondrie, empêchant ainsi la biosynthèse des acides nucléiques et par conséquent, la réplication du *Plasmodium*. Ils ont une action lente et sont utilisés essentiellement en association. On a :
 - Les *Antifoliques* (sulfamides) : Sulfadoxine
 - Les *Antifoliniques* : Proguanil, Pyriméthamine
 - Les *Analogues de l'ubiquinone* : Atovaquone
 - Les *Tétracyclines* : Doxycycline
- Les **gamétocytocides** : Ils empêchent la transmission du *Plasmodium* aux moustiques en bloquant la transformation des gamétocytes. Il s'agit de la Primaquine et de la Tafénoquine.

- Les **associations d'antipaludiques** : L'association synergique de plusieurs classes de molécules permet d'obtenir une action plus importante contre le parasite que lorsque chaque molécule est utilisée seule. On associe généralement, de manière fixe (sur un même comprimé) ou libre (2 comprimés distincts), une molécule à action rapide et une molécule à action lente. Les associations fixes favorisent la compliance du traitement. On a :
 - Les *associations schizonticides* : Quinine + Doxycycline ; Chloroquine + Sulfadoxine-Pyriméthamine ; Atovaquone + Proguanil ; Amodiaquine + Sulfadoxine-Pyriméthamine ; Chloroquine + Proguanil
 - Les *combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA)*: Artéméter + Luméfantrine ; Artésunate + Amodiaquine ; Artésunate + Méfloquine ; Dihydroartémisine + Pipéraquine ; Artésunate + Sulfadoxine-Pyriméthamine

En dépit de leur efficacité, un des défis du traitement du paludisme réside dans la progression des résistances de *P. falciparum* aux antipaludiques existants. De plus, l'utilisation de l'artémisinine et de ses dérivés en monothérapie orale n'est pas recommandée, en raison du risque de recrudescence assez important lié à leur demi-vie courte mais aussi pour préserver leur efficacité [30]. Actuellement, la stratégie de traitement est de réduire la transmission de l'infection et de limiter la propagation de la résistance aux antipaludiques. Les CTA sont les antipaludiques les plus efficaces et recommandées par l'OMS pour le traitement du paludisme non compliqué, dans les zones où le *Plasmodium* est résistant à la chloroquine et en relai de l'artésunate injectable pour le traitement du paludisme grave [58, 60]. Les efforts doivent néanmoins continuer à être déployés pour la recherche de nouveaux traitements afin de faire face aux capacités d'adaptation du parasite.

II– *Artemisia annua*

II–1– La plante

Artemisia annua possède de nombreux noms vernaculaires :

- Qinghao en chinois
- Armoise annuelle, Absinthe chinoise, Armoise douce en français
- Sweet wormwood, Sweet annie ou Annual wormwood en anglais

II–1–1–Classification

A. annua fait partie de l'embranchement des plantes à graines (Spermatophytes) et du sous embranchement des plantes à fleurs (Angiospermes). L'embryon dans ses graines possède deux cotylédons (organe de réserve permettant à la plantule de se développer) et les pétales des fleurs sont soudées. Plus précisément, la plante appartient à la famille des Astéracées et au genre *Artemisia* (Tableau 2). Les plantes appartenant à la famille des Astéracées ont généralement des feuilles alternes, une inflorescence en capitule, un fruit sec (akène) et des fleurs hermaphrodites, unisexuées ou stériles. Le genre *Artemisia* regroupe des plantes herbacées, des arbrisseaux et arbustes le plus souvent aromatiques. Les espèces les plus connues sont, entre autres, l'Armoise commune (*Artemisia vulgaris*), la Grande Absinthe (*Artemisia absinthium*), l'Estragon (*Artemisia dracunculus*) et l'Armoise annuelle (*A. annua*).

Tableau 2 : Classification d'*A. annua* [5]

Règne	<i>Plantae</i>
Embranchement	Spermatophytes
Sous-embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Sous classe	Astéridées
Ordre	<i>Asterales</i>
Famille	<i>Asteraceae</i>
Genre	<i>Artemisia L.</i>
Espèces	<i>Artemisia annua L.</i>

II-1-2- Répartition

A. annua est largement répandue dans les régions tempérées et subtropicales du monde notamment en Asie (principalement), en Europe, en Amérique et en Afrique.

Elle pousse en grande quantité dans certains pays aux climats tempérés comme la Chine d'où elle est originaire, l'Australie, la Belgique, la Suisse et le Vietnam [9, 72]. On la retrouve également à petite échelle en Inde, en Europe du Sud, en Amérique du Sud et en Afrique où le développement de cultivars adaptés aux climats tropicaux et subtropicaux a permis son introduction en culture expérimentale [80].

II-1-3- Description

C'est une plante aromatique à tige dressée et ramifiée, de couleur verte pour les jeunes plants et marron jaunâtre à maturité. Les feuilles sont disposées en rosette à la base et de façon alternée le long de la tige.



Figure 4 : Feuilles d'A. annua [42]

Les feuilles radicales et caulinaires sont glabres et bi- ou tripennatiséquées (Figure 4). Les feuilles supérieures quant à elles sont glandulaires (présence de trichomes glandulaires à leur surface) et plus finement découpées vers le haut [72]. Les trichomes glandulaires sont des structures de synthèse et de stockage, qu'on retrouve également à la surface des fleurs de la plante. Ces dernières, de couleur jaune, sont groupées en inflorescences appelées capitules et disposées en épis axillaires dont la réunion constitue une longue panicule (Figure 5).



Figure 5 : Fleurs d'A. annua [63]

Les capitules sont petits (<7 mm) et entourés d'un involucre globuleux (structure en forme de coupe ou de collerette). Les fleurons périphériques sont pistillés, filiformes et glandulaires. Les fleurons centraux sont quant à eux bisexués et glabres [24].

Le fruit est un akène avec une seule graine à l'intérieur. La graine est très petite (environ 1 mm de long), ovale, lisse, de couleur jaune brunâtre avec une surface brillante marquée par des sillons verticaux. L'endosperme de la graine est gris clair et gras. La pollinisation se fait par le vent et les insectes, ce qui est rare chez les Astéracées. [14, 78]

II-1-4- Culture

La qualité de la culture et le rendement des plants dépendent d'un certain nombre de facteurs tels que la zone géographique, la température, les précipitations, les caractéristiques du sol, l'origine des graines, les techniques d'agriculture utilisées [59].

Elle pousse bien dans les climats chauds, humides, tempérés, tropicaux et subtropicaux. Il faut la replanter tous les ans car elle a un cycle annuel. Elle peut atteindre des hauteurs

variables selon les conditions climatiques. En effet dans les zones où le climat est tempéré, elle peut atteindre jusqu'à 2 m de hauteur tandis qu'en Afrique où la durée de jour est invariable, la plante n'atteint au maximum que 80 cm de hauteur car la maturation est rapide. Toutefois, il existe des variétés de semences hybrides, différentes des variétés sauvages car capables de donner des plants allant jusqu'à 3 m de hauteur et adaptées à la culture sous les tropiques.

La première étape pour la culture proprement dite consiste à faire germer les semis dans des lits de pépinières, en raison de la petite taille de la graine. Après 3 à 4 semaines lorsque les semis deviennent denses ou atteignent 4 cm de haut, on repique chaque plant dans de petits pots puis, on les repique en pleine terre après 4 nouvelles semaines lorsque les plantes atteignent 15 cm ou que 5 à 6 feuilles ont poussé. [14]

Pour que le développement de la plante débute, la durée de la phase lumineuse quotidienne doit être inférieure à un certain seuil appelé photopériode critique. Sa photopériode critique est généralement d'une dizaine d'heures (comprise en 12 et 16 h) ; c'est une plante dite de jour court [24, 28]. La température optimale de croissance est comprise entre 17,6 et 28,4 °C et la phase de croissance nécessite 600–1000 mm de précipitations. Elle a une grande capacité d'adaptation et peut être cultivée sur tous types de sols mais préférentiellement sur des sols avec pH compris entre 4,5 et 8.5 et bien drainés. [28, 59, 78]

II-1-5- Récolte

Après plantation, le temps de croissance minimum est de 6 mois. La récolte des feuilles et des graines se fait généralement 4 à 5 mois après plantation [28], du début de la floraison jusqu'en fin floraison. Deux procédés sont possibles : soit on récolte les feuilles directement sur la plante puis on passe au séchage, soit on coupe les plants et on les fait sécher avant de détacher les feuilles. Pour faire tomber les graines, il suffit de secouer les tiges sur un plan dur ou de les battre après séchage [59].

Il existe plusieurs méthodes de séchage : séchage au soleil, séchage à l'ombre, séchage à l'étuve à 40-45 °C avec ventilation. L'objectif du séchage étant de réduire la teneur en eau à moins 12 % pour éviter la dégradation du matériel végétal pendant le stockage [14]. Les feuilles séchées peuvent ensuite être stockées et conservées pendant 3 ans dans un endroit sec et à l'ombre. Les graines peuvent quant à elles être stockées pendant une période moyenne de 4 mois si la teneur en eau est inférieure à 13%, et peuvent être utilisées la même année ou l'année suivante. [59, 78]

II-2- Composition générale

Les principes actifs de la plante sont localisés dans les poils glandulaires, au niveau des tiges, des feuilles et des fleurs. On y retrouve principalement :

- Des composés non volatils notamment des lactones sesquiterpènes, des composés phénoliques (flavonoïdes, coumarines), des protéines (β -galactosidase, β -glucosidase), des stérols (stigmastérols, β -sitostérol...), des composés lipidiques et aliphatiques [72].
- De l'huile essentielle composée de substances volatiles telles que les monoterpènes et les sesquiterpènes [72].

II-2-1- L'huile essentielle

L'huile essentielle d'*A. annua* contient majoritairement des monoterpènes et des sesquiterpènes. Ils ont une activité antibactérienne, anti oxydante et un rôle de défense contre les parasites qui attaquent la plante. L'huile essentielle est utilisée en parfumerie, cosmétique, dermatologie mais a un intérêt limité [72]. Le rendement en huile essentielle varie de 0,2 % à 0,8 % [18, 32, 47, 72]. L'analyse de plants cultivés dans divers pays a montré que la

composition de l'huile essentielle de la plante varie, entre autres, selon le pays de culture (Annexe 3) [11]. Généralement, on a :

- **Les monoterpènes** : On les retrouve dans la plupart des huiles essentielles et ils possèdent 10 atomes de carbones. Ils sont sensibles à la chaleur et facilement oxydables. Le principal monoterpène qu'on retrouve est l'artémisia-cétone. D'autres monoterpènes sont aussi présents en quantités plus ou moins importantes. On retrouve entre autres : 1.8 cinéole, camphre, α - pinène, sabinène hydrate et sabinol, myrcène, artémisia alcool, α -terpinéol, p-cimène, bornéol, bornyl acétate, β -pinène... [11, 15]
- **Les sesquiterpènes** : ils possèdent 15 atomes de carbones. Les sesquiterpènes qu'on retrouve majoritairement dans l'huile essentielle d'*A. annua* sont : germacrène, α -farnésène, β -caryophyllène; α et β -bisabolène... [11, 15]

II-2-2- Les composés phénoliques

Ce sont des dérivés aromatiques hydroxylés non azotés, très présents dans les plantes et leurs produits. On distingue plusieurs classes de composés phénoliques mais la classe regroupant le plus grand nombre de composés est celle des flavonoïdes. De manière générale, ils sont responsables de la coloration des fleurs, des fruits et légumes. Ce sont de puissants antioxydants ; ils protègent des effets néfastes des radicaux libres. De nombreux composés phénoliques ont été identifiés dans *A. annua* notamment des flavonoïdes, des coumarines et acides phénoliques (Figure 6). Quelques études ont démontré que les flavonoïdes jouent un rôle dans l'activité de la plante contre le *Plasmodium*.

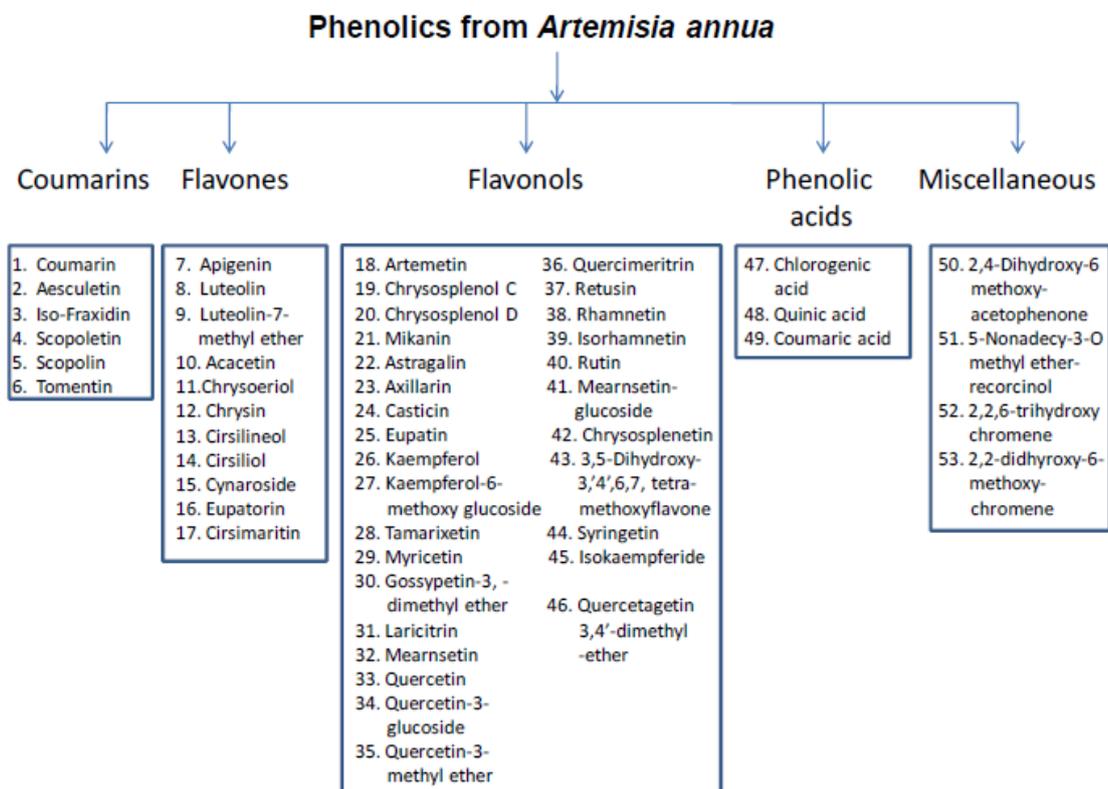


Figure 6 : Principaux composés phénoliques d'A. annua [25]

II-2-3- Les lactones sesquiterpènes

On retrouve une trentaine de sesquiterpènes au sein de la plante. Les lactones sesquiterpènes sont des dérivés de sesquiterpènes possédant une fonction lactone. Ils ont généralement une activité antibactérienne, antiparasitaire, antifongique, cytotoxique. L'artémisinine, l'artéannuine, ainsi que l'acide artémisinique sont les lactones sesquiterpènes majeurs présents dans *A. annua*. On y retrouve également d'autres composés mineurs : l'acide dihydroartémisinique, la déoxyartémisine, l'acide dihydroartéannuine, l'artémisitène....

L'artémisinine

L'artémisinine est la principale molécule d'intérêt de la plante. En dehors d'*A. annua*, *A. lancea* et *A. apicea* sont les seules autres espèces du genre *Artemisia* qui contiennent de l'artémisinine [33, 34]. C'est un puissant antipaludique mondialement reconnu et utilisé comme traitement de référence du paludisme simple non compliqué.

Structure chimique et caractéristiques

L'artémisinine est un composé de formule $C_{15}H_{22}O_5$ possédant une δ -lactone en position trans et trois groupements méthyles (Figure 7). Sa spécificité est la présence d'un pont endo-peroxyde qui relie deux atomes d'oxygène (O-O) et qui est nécessaire à l'activité antiparasitaire de la molécule. Les principales caractéristiques et cibles d'action de l'artémisinine sont décrites en Annexes 4 et 5.

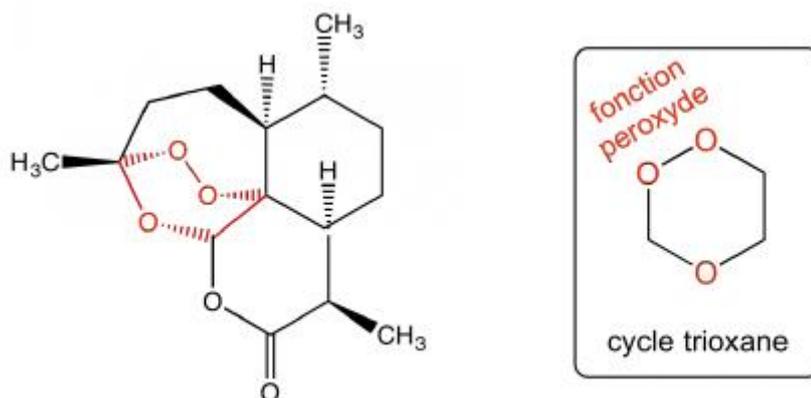


Figure 7 : Structure chimique de l'artémisinine [44]

Teneur en artémisinine

Elle se retrouve principalement dans les feuilles, les jeunes tiges, les graines, les bourgeons floraux et les fleurs d'*A. annua* [72]. La teneur en artémisinine des feuilles varie de 0,01 à 1,4 % en poids sec (Tableau 3) [82].

Origin of the plant	Artemisinin content (%)	Year
Europe	0.01	1998
(Connecticut) USA	0.06	1990
Argentina	0.1	1986
China	0.14	1990
Dakota (USA)	0.21	1990
Spain	0.24	1993
China	0.79	1980
Vietnam	0.86	1994
China	1.07	1993
Hybrid (Switzerland)	1.38	1996

Tableau 3 : Pourcentage en poids sec d'artémisinine dans différents échantillons d'*A. annua* [82]

Biogenèse au sein de la plante

La biosynthèse de l'artémisinine se déroule au niveau des trichomes glandulaires [15]. Trois étapes sont essentielles à la biosynthèse de l'artémisinine au sein d'*A. annua* (Figure 9) :

- La première étape consiste en la conversion du Farnésyl Pyrophosphate (FPP) en amorpha-4,11-diène, un sesquiterpène bicyclique, par l'action de l'enzyme amorpha-4, 11-diène synthase (ADS) [15].

- La deuxième étape consiste en la modification du groupe isopropylidène (C-11, C-12 et C-13) dans l'amorpha-4,11-diène, par des réactions d'hydroxylation, d'oxydation et de réduction ou d'isomérisation. On obtient alors des intermédiaires biosynthétiques tels que l'acide dihydroartémisinique et l'acide artémisinique selon deux voies de conversion interdépendantes [15].

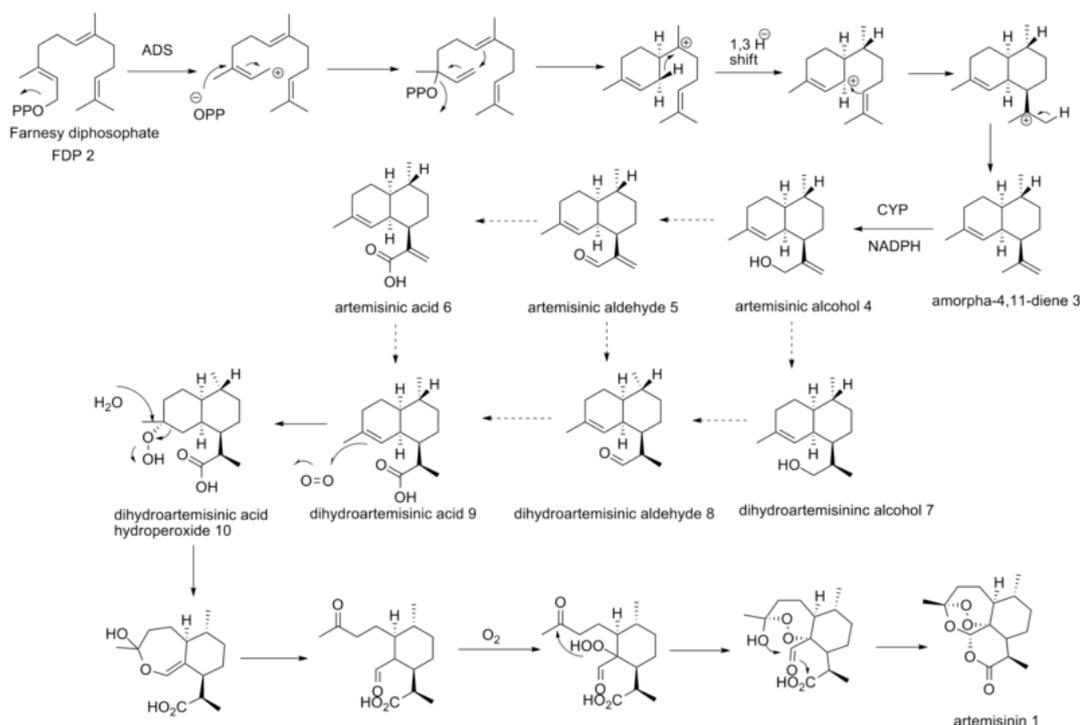


Figure 8 : Biogenèse de l'artémisinine [71]

- Dans la troisième et dernière phase, la formation du cycle 1,2,4-trioxane est accompagnée par le clivage de la liaison carbone-carbone entre C-4 et C-5 ; produisant ainsi le squelette séco-cadinane de l'artémisinine. Le dernier précurseur impliqué dans la biosynthèse de l'artémisinine est discuté. Dans les recherches avant 1990, l'artémisinine serait obtenue via la conversion de l'acide artémisinique en artéannuine B, tandis que dans les études plus récentes,

l'artémisinine est supposée être obtenue via un processus d'oxydation spontané de *l'acide dihydroartémisinique* [15].

II-3- Propriétés et indications thérapeutiques

Paludisme

L'utilisation courante d'*A. annua* en médecine traditionnelle chinoise remonte à plus de 2000 ans. Elle a été enregistrée pour la première fois comme plante médicinale pouvant traiter le paludisme, à l'époque de la dynastie Jin en 340 après JC, dans le « *Manuel de prescriptions pour traitement d'urgence* » de Ge Hong [72]. En 1596, dans le texte « *Compendium of materia medica* », elle est ensuite spécifiquement décrite comme « un traitement contre le chaud et le froid en raison d'une fièvre intermittente » ; fièvre caractéristique du paludisme [33, 34]. La plante a été par la suite redécouverte au cours de la guerre du Vietnam (1955-1975) dans les années 60 à la suite de l'apparition de résistances à la quinine et ses analogues synthétiques après des années d'utilisations. Il fallait rapidement développer de nouvelles molécules pour le traitement du paludisme qui causait beaucoup de pertes humaines.[49]

Le gouvernement chinois a donc lancé une initiative (le projet 523) impliquant de nombreux scientifiques, laboratoires et instituts afin de trouver de nouveaux traitements efficaces contre le paludisme résistant à la chloroquine. C'est au cours de ce projet que le DR TU Youyou et son équipe redécouvrent le potentiel antipaludique d'*A. annua*, à travers l'étude de la littérature chinoise et l'analyse de préparations à bases de plantes chinoises utilisées traditionnellement dans la médecine chinoise. Une fois l'innocuité d'un extrait d'*A. annua* prouvée, son efficacité a été démontrée par un essai réalisé par TU et son équipe sur 21 patients

impaludés dans la province du Hainan (une île de la côte Sud de la Chine) et sur 9 patients dans un hôpital à Pékin [49, 72].

Un peu plus tard, en 1972, l'artémisinine (ou Qinghaosu : élément de base de Qinghao) a été isolée à partir de la plante puis utilisée pour le développement de nouveaux antipaludiques. L'artémisinine se différencie des autres médicaments antipaludiques existants, par sa structure chimique unique mais aussi, par son efficacité sur le paludisme à *P. vivax* ainsi que le paludisme à *P. falciparum* et ses formes résistantes. La valeur thérapeutique de l'artémisinine étant limitée par sa faible solubilité dans l'huile et dans l'eau, cette découverte a conduit ensuite à la mise au point de dérivés semi synthétiques (Figure 10) plus puissants et plus efficaces que l'artémisinine.

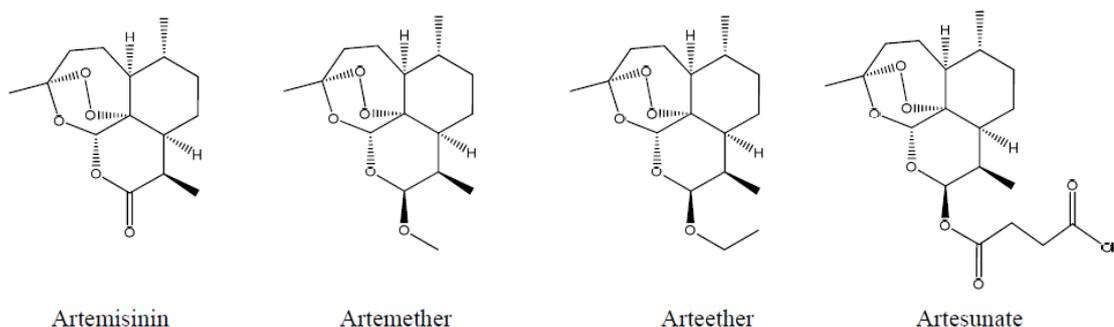


Figure 9: Artémisinine et ses dérivés semi-synthétique utilisés dans le traitement du paludisme [15]

L'artémisinine et ses dérivés sont aujourd'hui reconnus à l'échelle mondiale et constituent les traitements de référence dans la lutte contre le paludisme. La synthèse chimique totale de l'artémisinine n'étant pas rentable, toute la production mondiale des médicaments à base d'artémisinine dépend essentiellement de son extraction à partir de plants d'*A. annua* [72].

Autres utilisations

A. annua a un important potentiel thérapeutique, en raison du grand nombre et de la diversité des composés qu'elle contient. Outre son efficacité mondialement reconnue contre le paludisme, elle possède également des propriétés anti-infectieuse, anti-inflammatoire, antispasmodique, anti-hypertensive et anti-cancéreuse. Les premières utilisations de la plante remontent en 168 avant JC où elle est mentionnée dans les manuscrits Mawangdui « *Prescriptions pour 52 types de maux* » pour le traitement des hémorroïdes. Elle est ensuite répertoriée dans d'autres documents de la littérature chinoise pour son implication dans le traitement de diverses affections (Tableau 3) [72].

Tableau 4 : Utilisations traditionnelles d'*A. annua* [1, 72]

Asthme	Antihémorragique	Cholera	Hépatite B et Herpès
Diarrhée	Affections cutanées	Dengue	Bilharziose et Leishmaniose
Fièvre	Infections des yeux	Anémie	Lupus érythémateux
Ulcère	Hémorroïdes	Jaunisse	Bronchite et Mal de gorge
Otite	Douleurs articulaires	Douleurs dentaires	Ictère

III– Place d'*Artemisia annua* dans le traitement du paludisme

L'usage des plantes médicinales est encore très présent dans certains pays des continents les plus impactés par le paludisme notamment d'Asie, d'Afrique et d'Amérique latine. Le coût élevé des médicaments à base d'artémisinine et les difficultés d'accessibilité ont suscité la question de l'utilisation des plantes traditionnelles comme alternative. L'utilisation du matériel végétal d'*A. annua* a donc fait l'objet de recherches.

III-1– Intérêt de l'utilisation en phytothérapie

Historiquement, la plante a été utilisée efficacement pendant de nombreuses années en médecine traditionnelle chinoise et déclinée sous diverses formes : poudre, pilules, décoctions, boissons. Actuellement, deux arguments sont en faveur de son utilisation en phytothérapie dans le traitement du paludisme. Le premier est que cela pourrait améliorer l'accès aux soins puisque la plante est facilement cultivable à proximité des habitations, et serait disponible à un coût plus abordable que les traitements chimiques car affranchie des coûts de production et d'extraction. Le deuxième argument est fondé sur l'idée selon laquelle il y aurait des avantages à administrer un principe actif via une source naturelle plutôt que sous une forme isolée. En effet, l'utilisation de la plante permettrait de préserver tous les métabolites actifs de la plante et leur synergie d'action.

III-1-1- Action de l'artémisinine

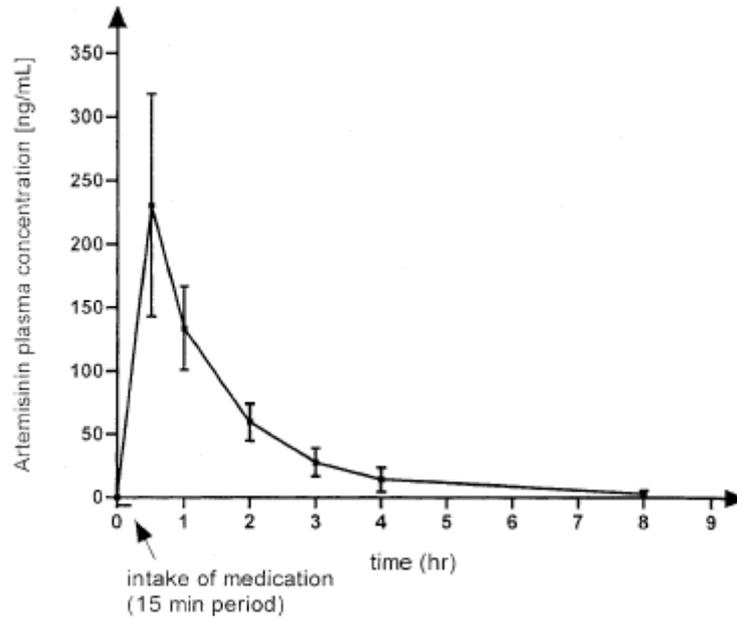
Les extraits d'*A. annua* vont agir selon le mode d'action de l'artémisinine essentiellement. Elle est active sur les quatre espèces responsables du paludisme chez l'homme. Elle a une action schizonticide et gamétocytocide [1]:

- *Schizonticide* : elle va agir rapidement (disparition de la parasitémie en 24 h - 48 h) au cours de la phase érythrocytaire en éliminant les trophozoïtes jeunes et en inhibant la maturation des schizontes en mérozoïtes [72, 81]. Aussi l'artémisinine permet d'éviter ou d'atténuer l'évolution de la maladie vers le stade de neuropaludisme car elle empêche l'adhésion cytotogique des globules rouges aux capillaires [56, 72].
- *Gamétocytocide* : L'artémisinine a également un effet inhibiteur sur le développement des gamétocytes, réduisant ainsi le risque de transmission du parasite, de l'homme au moustique, et donc la propagation des souches résistantes. [20, 56, 72]

Comparaison de la pharmacocinétique de l'artémisinine pure et de l'artémisinine

d'*A. annua*

- ✓ Des chercheurs ont mené une étude portant sur la pharmacocinétique de l'artémisinine après la prise orale de 1 L de tisane d'*A. annua* préparée par infusion de 9 g de feuilles séchées. La teneur en artémisinine des feuilles était de 1.4% et la concentration d'artémisinine dans la tisane de 94,5 mg/L [64]. Il s'agit d'un essai clinique ouvert non randomisé réalisé sur 14 volontaires sains. Les concentrations plasmatiques d'artémisinine ont été déterminées 0,5 ; 1 ; 2 ; 3 ; 4 et 8 heures après le début du traitement.



*Figure 10: Courbe de la concentration plasmatique moyenne d'artémisinine en fonction du temps après ingestion d'un litre de tisane d'*A. annua* contenant 94,5 mg d'artémisinine chez 14 volontaires sains [64]*

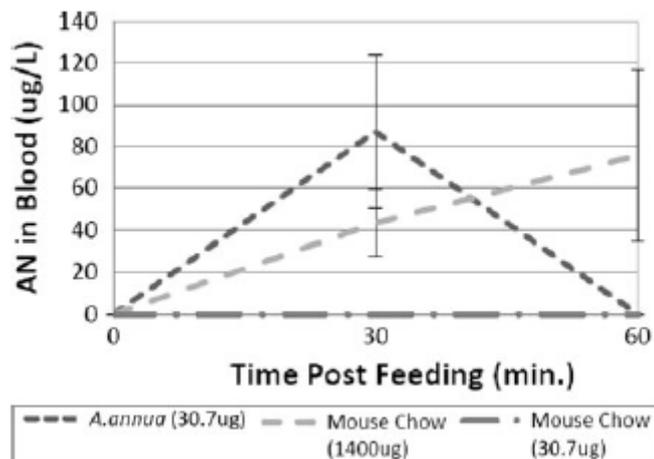
Les résultats montrent une absorption rapide de l'artémisinine issue de la tisane. La concentration plasmatique maximale a été observée 30 min après le début du traitement (Cmax 240 ng/ml.). Après 4 h, la concentration plasmatique de l'artémisinine diminue et devient quasi nulle (Figure 11).

Lorsque qu'on compare ces résultats à ceux des études menées sur la pharmacocinétique de l'artémisinine pure, on remarque que la concentration plasmatique maximale d'artémisinine (0,240 mg/l) [64] obtenue après ingestion de 1 litre de tisane est équivalente à 40-60% de celle d'une dose de 500 mg d'artémisinine pure et la Cmax est également plus rapidement atteinte avec *A. Annua* qu'avec l'artémisinine pure (respectivement Tmax de 30 min et Tmax de 1-3 h). En effet, après absorption de 500 mg d'artémisinine pure (sous forme de comprimés), la concentration plasmatique maximum est obtenue entre

2 et 3 heures, et dépasse le plus souvent 0,300 mg/l [2, 74]. Cela démontre que la concentration plasmatique moyenne d'artémisinine après administration orale de la tisane est relativement importante compte tenu de la faible quantité d'artémisinine au départ dans la tisane (94,5 mg/L). La concentration plasmatique minimale d'artémisinine nécessaire pour avoir une efficacité clinique dans le traitement du paludisme n'est pas définie, toutefois, la concentration moyenne inhibitrice de l'artémisinine sur la croissance de *P. falciparum in vitro* est d'environ 3–30 µg/L [8]. La quantité d'artémisinine présente dans la tisane bien qu'étant faible, permettrait donc d'obtenir après ingestion, une concentration plasmatique suffisante pour avoir un effet thérapeutique. Les concentrations plasmatiques d'artémisinine atteintes dans l'étude présente, dépasse cette valeur pendant au moins quatre heures (temps de demi-vie de 0,87h).

- ✓ Un autre essai a été effectué chez des souris pour déterminer la biodisponibilité de l'artémisinine après ingestion orale de poudre d'*A. annua* [76]. Les souris ont reçu soit 31 µg d'artémisinine pure mélangée à de la nourriture pour souris, 1400 µg d'artémisinine pure mélangée à de la nourriture pour souris, ou une quantité de matériel végétal d'*A. annua* fournissant un équivalent de 31 µg d'artémisinine.

Après ingestion de 31 µg d'artémisinine pure, la concentration plasmatique d'artémisinine était indétectable au bout de 60 min tandis que lorsque les souris ont ingéré 1400 µg d'artémisinine pure, la concentration plasmatique était de à 0,074 mg/L après 60 min. D'autre part, l'ingestion d'une quantité de matériel végétal d'*A. annua* fournissant un équivalent de 31 µg d'artémisinine, a permis d'obtenir une C_{max} de 0,087 mg/L au bout de 30 min.



*Figure 11 : Biodisponibilité de l'artémisinine après ingestion d'*A. annua*, et de différentes doses d'artémisinine [76]*

Les résultats montrent que l'artémisinine issue d'*A. annua* est plus rapidement absorbée que sous forme d'artémisinine pure (Figure 12). La Cmax d'artémisinine après ingestion de la plante est presque identique à la Cmax d'une dose 45 fois plus élevée d'artémisinine pure. La biodisponibilité de l'artémisinine délivrée via la matière végétale séchée d'*A. annua* serait donc plus importante que celle de l'artémisinine pure mais sa demi-vie plus courte (concentration nulle au bout de 60 min). Ces résultats sont en adéquation avec ceux de l'étude précédente sur la tisane [64].

La grande majorité des études réalisées sur les extraits d'*A. annua*, se base sur l'artémisinine. L'artémisinine est rapidement absorbée dans l'organisme après ingestion du matériel végétal de la plante et atteint une concentration plasmatique suffisante pour exercer son activité sur le *Plasmodium*. Cependant, la biodisponibilité de tous les composés après ingestion de la plante n'a pas été étudiée. De nombreux autres composés sont présents dans *A. annua* donc théoriquement ils seraient ingérés lors de l'administration de son matériel végétal et devraient jouer un rôle dans son activité.

III-1-2-Action des flavonoïdes

D'après les études, les flavonoïdes potentialiseraient l'action de l'artémisinine et auraient démontré une efficacité thérapeutique *in vitro* propre contre *P. falciparum*.

En effet, certains flavonoïdes présents dans *A. annua* dont l'artémétine, la casticine, la chrysosplénétine, le chrysosplénol-D, le cirsilinéol et l'eupatorine ont démontré une activité antiplasmodiale *in vitro* contre le parasite avec des CI50 allant de 23 à 65 $\mu\text{mol/L}$. De plus, lorsqu'ils sont combinés à l'artémisinine, ces mêmes composés améliorent l'activité antiplasmodiale de cette dernière (diminution de 9 à 50 % de la CI50 de l'artémisinine) [23, 48].

Substance added	Apparent IC ₅₀ [M × 10 ⁻⁹]
QHS	9.0
QHS + eupatorin (5 μM)	9.0
+ chrysoplenetin (5 μM)	2.9
+ chrysosplénol-D (5 μM)	3.1
+ cirsilinéol (5 μM)	2.2

Figure 12a : Effet des flavonoïdes combinés à l'artémisinine (QHS) sur l'inhibition de la croissance de *P. falciparum* testée par incorporation d'hypoxanthine [Liu, 1989].

	IC ₅₀	
	Flavonoid alone (M × 10 ⁻⁵)	Artemisinin (M × 10 ⁻⁸) + flavonoid (5 μM)
artemisinin	---	3.3
artemetin (1)	2.6	2.6
casticin (2)	2.4	2.6
chrysoplenetin (3)	2.3	2.25
chrysosplénol-D (4)	3.2	1.5
cirsilineol (5)	3.6	1.6
eupatorin (6)	6.5	3.0

Figure 12b : Effet des flavonoïdes seuls et associés à l'artémisinine sur la croissance de *P. falciparum* testée par incorporation d'hypoxanthine [48]

Une étude plus récente sur l'activité antiplasmodiale des flavonoïdes alimentaires a démontré que la lutéoline et la quercétine inhibe la croissance du parasite du paludisme *in vitro* dans les cellules du foie [45]. La lutéoline agit en empêchant la progression de la croissance parasitaire au-delà du stade jeune trophozoïte, de sorte que les parasites ne puissent pas compléter un cycle intra-érythrocytaire complet. Quant à la quercétine, elle a une activité *in vitro* et une activité synergique avec l'artémisinine.

Les effets synergiques observés entre les flavonoïdes et l'artémisinine peuvent s'expliquer par le fait que les flavonoïdes sont des composés ayant un fort pouvoir antioxydant. En effet ils sont capables de chélater les métaux tels que le Fer et le Cuivre grâce à leurs propriétés redox. Dans le cas du paludisme, les flavonoïdes présents dans *A. annua* interviendraient dans le mécanisme d'action de l'artémisinine en catalysant la réaction de l'artémisinine avec l'hème (conversion du Fe^{3+} en Fe^{2+}) [12]. Par ailleurs, ils inhiberaient le cytochrome P450, une des enzymes métabolisant l'artémisinine chez l'homme, permettant ainsi de prolonger l'activité de l'artémisinine dans l'organisme [25, 59, 68]. Bien que leur CI50 soit supérieure à celle de l'artémisinine (0,03 $\mu\text{mol/L}$), les flavonoïdes possèdent une activité contre le *Plasmodium*. Toutefois les quantités utilisées pour les études *in vitro* sont assez importantes et il est peu probable que de telles quantités soient obtenues après ingestion d'extrait de la plante.

III-1-3-Action des autres composés

D'autres composés comme les terpènes [66, 67], les acides phénoliques [50] et les polysaccharides [3, 83], possèderaient une action anti-inflammatoire et également une activité antiplasmodiale. De même que les flavonoïdes, ces composés renforceraient l'activité

antiplasmodiale de l'artémisinine. Par ailleurs, l'ensemble de ces composés favoriserait la biodisponibilité des constituants antipaludiques chez *A. annua* [19, 22, 59].

III-2- Tisane d'*Artemisia annua*

III-2-1-Mode d'obtention de la tisane d'*Artemisia annua*

Les tisanes sont des préparations aqueuses buvables obtenues à partir d'une ou plusieurs drogues végétales selon les opérations suivantes [4]:

- Infusion : consiste à verser de l'eau bouillante sur la drogue végétale et à laisser en contact environ 10 à 15 minutes.

Ce procédé convient à la plupart des feuilles, fleurs et organes fragiles.

- Macération : consiste à maintenir la drogue végétale en contact avec de l'eau, à une température d'environ 25 °C, pendant une durée de 30 min.
- Décoction : consiste à maintenir la drogue végétale en contact avec de l'eau, à l'ébullition, pendant une durée de 15 à 30 min.

Ces deux derniers procédés conviennent à la plupart des racines, rhizomes et écorces.

La tisane d'*A. annua* peut être préparée soit par décoction en maintenant les feuilles à ébullition (100 °C) pendant 5 min, soit par infusion en versant l'eau bouillante sur les feuilles qu'on laisse ensuite infuser 10 min avant de filtrer [38, 64]. L'artémisinine est stable 24 h dans la tisane [38, 77]. Idéalement, la posologie de la tisane est de 1 litre par jour consommé en portions égales d'environ 250 ml toutes les six heures et pendant sept jours pour limiter le risque de recrudescence précoce.

III-2-2-Taux d'extraction des composés dans la tisane

Il est important de préparer la tisane dans les conditions optimales nécessaires pour assurer l'extraction de la majorité des substances actives présentes dans la plante ; ces composants actifs étant sensibles aux hautes températures. Seulement 37 composés ont été identifiés dans la tisane dont l'artémisinine, les flavonoïdes, les coumarines, les acides phénoliques et dérivés d'acide caféique [73]. Le taux d'extraction de l'artémisinine dans la tisane varie de 41 % à 92 % selon les études (Tableau 4).

Excepté l'artémisinine, peu d'études se sont intéressées à l'analyse du taux d'extraction des autres composés dans la tisane. Le taux d'extraction des flavonoïdes dans les préparations aqueuses est d'environ 10 % [13]. Certains flavonoïdes notamment le cirsilinéol, l'artémétine et la casticine seraient peu extraits et peu stables dans les tisanes d'*A. annua* [16, 77].

Tableau 5 : Taux d'artémisinine extrait dans la tisane d'A. annua selon différentes études

Références	Méthode d'extraction	Teneur d'artémisinine dans les feuilles (%)	Taux d'artémisinine extrait (%)	Concentration d'artémisinine dans la tisane (mg/L)
Muller et al, 2000	Infusion (5 g de feuilles/L)	0,58	41	12
Rath et al, 2004	Infusion (9 g de feuilles/L)	1,39	86	94,5
Bilia et al, 2006	Infusion (9 g de feuilles/L)	0,52	58	/
Van der kooy et al, 2011	Décoction (9 g de feuilles/L)	1,02	92	85

III-2-3-Efficacité clinique

Bien que très peu d'études portent sur l'utilisation des extraits ou des préparations traditionnelles de la plante, l'efficacité de l'utilisation de la plante sous ces formes y est clairement démontrée (Tableau 5).

Efficacité de la tisane sur la diminution de la parasitémie

- ✓ En 2000, une étude a été réalisée en République Démocratique du Congo, sur un groupe de 22 patients traités avec 1 L d'infusion d'*A. annua* à 5 g de feuilles/L quotidiennement pendant 5 jours. Les feuilles séchées utilisées contenaient 0,6 % d'artémisinine (poids sec) et la concentration en artémisinine dans la tisane était de 12 mg/l [54].

Un prélèvement de sang quotidien a été effectué sur 5 patients sur les 22 ; ce qui a permis d'observer l'évolution de la parasitémie.

Dès les premières 24 h après l'introduction du traitement, la parasitémie avait déjà diminué et après 72 h la parasitémie avait disparu chez l'ensemble des 5 patients (100 % de guérison).

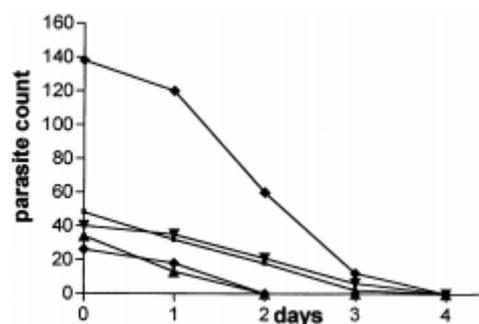


Figure 13 : Evolution de la parasitémie chez 5 patients traités par tisane d'*A. annua* [54]

✓ Une autre étude a été réalisée chez les souris concernant la tisane d'*A. annua* avec pour objectif d'évaluer la diminution de la parasitémie chez des souris femelles infectées par *Plasmodium chabaudi chabaudi* (parasite du paludisme virulent chez les rongeurs) [6].

4 groupes de 6 souris ont été traités pendant 6 jours avec une administration biquotidienne d'eau plate, de tisane, d'artémisinine pure équivalente à la quantité en artémisinine de la tisane ou avec de l'artémisinine pure selon les recommandations de l'OMS. Le traitement des souris a débuté le jour de l'infection donc avant la phase de croissance des parasites. La concentration d'artémisinine dans l'infusion était de 34 mg/L. La teneur en artémisinine des feuilles séchées était de 1,5 %.

Seules les souris traitées avec une dose d'artémisinine selon les recommandations de l'OMS ont survécu à la fin du traitement. Toutes les souris traitées à l'eau plate sont mortes au 5^{ème} jour. La parasitémie des souris traitées par la tisane a diminué de 50 % mais les souris sont mortes quelques jours après la fin du traitement. Pour ce qui est des souris traitées avec une dose d'artémisinine pure équivalente à celle dans la tisane, il y a eu une diminution de la parasitémie les premiers jours puis une augmentation au 6^{ème} jour, ce qui a entraîné la mort des souris.

Il ressort de cette étude que le traitement par la tisane permet de faire diminuer la parasitémie mais ne permet pas d'éliminer complètement le parasite et d'éviter une recrudescence de l'infection.

Efficacité selon le mode de préparation de la tisane d'*A. annua*

Un deuxième groupe de 48 patients avait été inclus dans l'étude réalisée en 2000, en République Démocratique du Congo [54]. Comme pour le premier groupe (22 patients), les feuilles séchées utilisées contenaient 0,58 % d'artémisinine (poids sec). Ce deuxième groupe a été traité par 1 L de décoction d'*A. annua* à 5 g/L par jour (4x250 ml/j) pendant 5 jours. La concentration en artémisinine dans la tisane était de 7,2 mg/l. A la fin du traitement, le taux de guérison était de 92 %. On en déduit qu'il n'y a pas de différence significative entre l'efficacité de la tisane obtenue par infusion (taux de guérison de 100 %) et de celle obtenue par décoction. Il faut noter que l'infusion est le mode opératoire utilisé pour la préparation de la tisane dans la majorité des études et serait donc le mode de préparation à privilégier.

Efficacité selon la quantité initiale de feuilles séchées d'*A. annua*

La quantité de feuilles recommandée pour la tisane par la pharmacopée chinoise est de 4,5 à 9 g pour 1 L d'eau. La plupart des études sur l'efficacité de la tisane ont été réalisées avec une quantité initiale de 5 g de feuilles séchées d'*A. annua*. Une étude porte sur l'efficacité de la tisane préparée avec 5 g feuilles séchées en comparaison avec 9 g de feuilles séchées [53] et dans une autre étude, la préparation de la tisane a été réalisée avec 12 g de feuilles séchées [84]. Pour des quantités de feuilles séchées d'*A. annua* allant donc de 5 g à 12 g, la tisane a démontré son efficacité avec une diminution rapide des symptômes et de la parasitémie en seulement quelques jours chez des patients atteints de paludisme non compliqué. Néanmoins la tisane préparée avec 9 g de feuilles a une efficacité légèrement inférieure.

Efficacité tisane d'*A. annua* en comparaison avec d'autres antipaludiques

Peu d'études ont été réalisées sur l'efficacité de la tisane en comparaison à un groupe de contrôle. Selon l'étude de Munyangi et al [55], le taux de guérison avec la tisane est de 96 % et celui de l'association Artésunate/Amodiaquine de 34 %. Cette étude est la seule dans laquelle on observe une meilleure efficacité clinique de la tisane par rapport à un antipaludique ayant déjà fait ses preuves. En effet, dans l'étude de Mueller et al [53] ainsi que celle de Blanke et al [31], le taux de guérison avec la tisane était inférieur (respectivement 74 % avec la tisane contre 91 % avec la quinine et 75 % avec la tisane contre 78 % avec l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine).

Les données de ces études ne permettent pas d'affirmer que la tisane est plus efficace que les antipaludiques disponibles sur le marché. Toutefois, pour des populations en zones endémiques ayant très peu ou pas du tout accès aux médicaments et aux services médicaux, la tisane pourrait constituer une alternative simple, abordable et efficace.

Tableau 6 : Principales études sur l'efficacité clinique de la tisane d'A. annua

Références	Formes de préparation et durée de traitement	Quantité de feuilles (g/L)	Teneur en artémisinine des feuilles (%)	Dose	Nombre de patients	Taux de guérison (%)
Mueller 2000 Congo	Infusion, 5 jours	5	0,60-0,70	12 mg/j	22	100
	Décoction, 4 jours			7,2 mg/j	48	92
Mueller 2004 Congo Etude randomisée	Infusion 7 jours	5	1,4	47 mg/j	39	77
		9		94 mg/j	33	70
	Sulfate de Quinine	/	/	1,5 g/j	43	91
Blanke 2008 Tanzanie Etude randomisé	Comprimé placebo jour 1 puis Infusion 7 jours	5	1,4	Non précisé	4	75
	S/P jour 1 puis Tisane placebo 7 jours	9		Non précisé	6	67
	S/P jour 1 puis Tisane placebo 7 jours	/	/	S/P : 25 mg/kg /j et 1,25 mg/kg/j	9	78
Chouguouo kengne 2009 Cameroun	Infusion, 5 jours	5	1,3	Non précisé	73	71
	Infusion, 7 jours					100
Zime-Diawara 2015 Benin	Infusion, 7 jours	12	0,30	Adulte 36 mg/j Enfant 18 mg/j	108	100
Munyangi, 2018, Congo Etude randomisée	Infusion + Comprimés placebo 7 jours	5	0,17	9,38-11,9 mg/j	248	96
	AS/AQ 3 jours puis, placebo, 4 jours + Tisane placebo, 7 jours	/	/	Artésunate : 4 mg/kg/j Amodiaquine : 10 mg/kg/j	472	34

AS/AQ : Artésunate/Amodiaquine ; SP : Sulfadoxine-Pyriméthamine

III-2-4- Effets indésirables

La tisane a une bonne tolérance ; seulement quelques patients ont ressenti des effets secondaires pendant le traitement. Les effets indésirables fréquemment rencontrés dans les études sont : toux, éruption cutanée, fatigue, nausées et vomissements [53, 54, 84].

III-3- Comprimés de feuilles séchées d'*Artemisia annua*

Une autre approche consiste à utiliser de la poudre de feuilles séchées d'*A. annua* sous forme de comprimés ou de gélules. Les études ont été menées sur des modèles animaux pour la plupart, très peu sur des patients, et ont donné des résultats satisfaisants [17, 22, 35, 75].

III-3-1- Etude chez l'animal

L'approche du traitement du paludisme par le matériel végétal séché d'*A. annua* a été étudié chez des souris mâles infectées par *P. chabaudi chabaudi* [22]. Les feuilles séchées utilisées dans cette étude contenaient 1,4 % d'artémisinine (poids sec). Cinq suspensions ont été préparées et les souris ont été divisées en groupe ; chaque groupe de souris recevant l'une des cinq suspensions préparées (Tableau 7). Les souris ont reçu le traitement lorsque les parasites ont commencé leur phase de croissance c'est-à-dire 6 jours après l'infection.

Tableau 7 : Contenu des suspensions préparées et administrées aux souris

WPLO	WPHI	ANLO	ANHI	CON
Poudre végétale d' <i>A. annua</i> (≈600 mg artémisinine)	Poudre végétale d' <i>A. annua</i> (≈3000 mg artémisinine)	600 mg artémisinine (soit 24 mg/kg d'artémisinine).	3000 mg artémisinine (soit 120 mg/kg d'artémisinine).	Placebo

Expériences 1 et 2 : Uniquement avec ANLO, WPLO, CON. 30 heures après le traitement, la parasitémie était quasi nulle chez les souris traitées avec du WPLO. Il n'y avait pas de différence significative entre la parasitémie des souris traitées avec ANLO et la parasitémie de celles ayant reçu un placebo (CON).

Expérience 3 : Les 5 solutions ont été utilisées. La parasitémie des souris de tous les groupes était significativement plus faible que la parasitémie des souris de contrôle. Comme dans les deux expériences précédentes, une diminution rapide de la parasitémie a été observée chez toutes les souris traitées avec la poudre d'*A. annua* (WPLO et WPHI). Le traitement par WPLO a été tout aussi efficace pour réduire la parasitémie que le traitement par ANHI pendant les 72 premières heures après le traitement, toutefois, WPLO a entraîné une recrudescence plus rapidement que WPHI ou ANHI (Figure 15). Aucune différence significative n'a été enregistrée entre les groupes WPHI et ANHI après traitement ; leur efficacité sur la parasitémie était similaire.

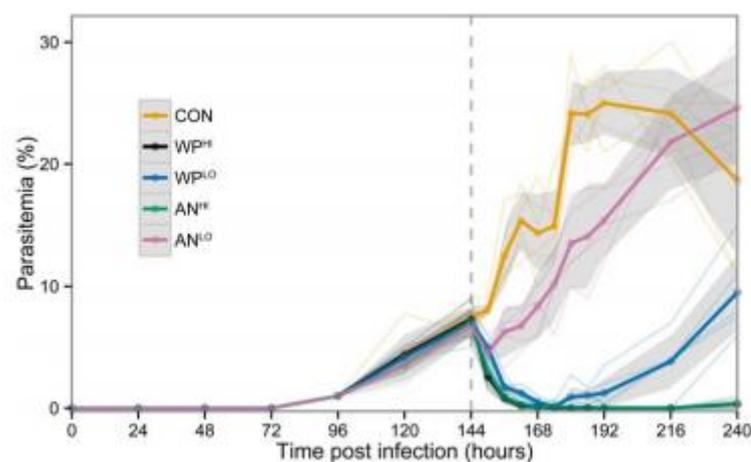


Figure 14 : Evolution de la parasitémie en fonction du temps, après ingestion de différents dosages d'artémisinine pure et de poudre d'*A. annua* [22]

Les résultats de ces expériences montrent que la poudre de feuilles séchées d'*A. annua* agit rapidement et efficacement sur la réduction de la parasitémie. Le faible apport en artémisinine via les feuilles n'a pas d'influence sur l'efficacité de la plante, mais peut toutefois favoriser une recrudescence précoce.

III-3-2-Etude chez l'homme

L'étude la plus approfondie conçue pour évaluer l'efficacité clinique de comprimés de feuilles séchées d'*A. annua* a été entreprise dans le cadre d'un projet de collaboration entre le Centre international Physiologie et écologie des insectes (ICIPE) et Institut de recherche médicale du Kenya (KEMRI) [35]. Les comprimés utilisés dans cette étude ont été obtenus à partir des feuilles séchées d'une teneur de 0,62-0,82 % en artémisinine. Les feuilles ont été broyées en poudre fine puis pressées en comprimés de 500 mg contenant 3,7 mg d'artémisinine. 48 patients divisés en 4 cohortes de 12 patients (la dernière a été réduite à 11) ont été traités.

Cohorte 1 : une dose totale de 3 g d'*A. annua* pour 6 jours de traitement soit l'équivalent de 22,2 mg en artémisinine. Il y a eu une amélioration des symptômes chez 91,66 % des patients au bout de 3 jours de traitement et une disparition de la parasitémie chez 83,33 % à la fin des 6 jours de traitement.

Cohorte 2 : une dose totale de 5 g d'*A. annua* pour 6 jours équivalent à 37 mg d'artémisinine. A la fin du traitement, 91,67 % des patients n'avaient plus de symptômes et il n'y avait plus de parasitémie chez 75 % d'entre eux.

Cohorte 3 : une dose totale de 7 g d'*A. annua* pour 6 jours équivalent à 51,8 mg d'artémisinine. 91 % des patients étaient soulagés de leurs symptômes au jour 4 mais les symptômes sont réapparus au 6^{ème} jour. 75% des patients n'avaient plus de parasitémie.

Cohorte 4 : une dose totale de 9 g d'A. *annua* pour 6 jours soit l'équivalent de 66,6 mg/ en artémisinine. 90,90 % n'avait plus de symptômes et la parasitémie avait disparu chez 81,82 %.

Tous les schémas de traitement testés étaient efficaces sur la parasitémie (réduction de la parasitémie dans 75 à 83 % des cas) et sur les symptômes (disparition des symptômes chez 90 à 92 % des patients). L'augmentation de la dose n'a pas d'impact sur l'efficacité clinique observée. On obtient des résultats similaires avec la Cohorte 1 qu'avec la Cohorte 4. Il y a, toutefois, un risque de recrudescence. L'avantage de l'administration de feuilles d'A. *annua* sous forme de comprimés est la possibilité de contrôler la dose en artémisinine.

III-3-3- Effets indésirables

Dans l'ensemble, les comprimés sont bien tolérés. Les effets indésirables rencontrés par quelques patients au cours de cette étude sont : nausée, vomissements, douleurs abdominales, étourdissements, maux de dos, fatigue et démangeaisons, mauvais goût / saveur du médicament, éruptions cutanées.

III-4- Discussion générale

La dose quotidienne d'artémisinine recommandée par l'OMS (20 mg/kg le premier jour, puis 8 à 10 mg/kg les jours suivants) est supérieure à la quantité d'artémisinine dans les préparations obtenues à partir de feuilles d'*A. annua* (8,36 mg à 117,2 mg d'artémisinine dans les différentes études) ; ce qui revient à considérer que l'apport en artémisinine par l'ingestion de matériel végétal de la plante est insuffisant. Néanmoins, les études cliniques ont démontré une efficacité d'*A. annua* dans le traitement du paludisme non compliqué. Compte tenu de la faible quantité d'artémisinine au départ, l'efficacité de la plante dans le traitement de la maladie ne serait pas uniquement liée à l'artémisinine mais à l'interaction complexe des lactones sesquiterpènes avec les autres composés qui constituent le totum de la plante. Le rôle et les propriétés de ces autres composés restent à être déterminés car très peu d'études sont disponibles à ce sujet et elles restent assez hypothétiques.

Le traitement par les infusions d'*A. annua* permet d'obtenir un taux d'efficacité sur les symptômes cliniques et sur la parasitémie allant de 70 à 100 %. Bien qu'il y ait une variation de la teneur en artémisinine selon les études, on remarque que cela n'a pas d'impact sur l'efficacité clinique de la tisane. En effet, on obtient une efficacité identique avec une tisane à base de feuilles ayant une teneur en artémisinine de 0,1- 0,2 % et une tisane à base de feuilles ayant une teneur en artémisinine de 0,6-0,7 % [54, 55]. La quantité de feuilles utilisée ainsi que le mode de préparation de la tisane varie aussi d'une étude à l'autre. Le traitement avec la tisane préparée par infusion de 5 g de feuilles séchées a obtenu les meilleurs taux de guérison. Les essais cliniques réalisés en comparaison avec un traitement par les médicaments antipaludiques disponibles sur le marché [31, 53, 55], montrent pour la plupart que le traitement par la tisane

est moins efficace sauf dans l'essai de Munyangi et al [55] où le taux de guérison par la tisane était supérieur au taux de guérison par la CTA. Il faut noter que la plupart des études ont été réalisées sur un faible nombre de patients, dans des zones d'endémiques et pour le traitement du paludisme non compliqué. En absence de plus de données, la tisane ne devrait donc pas être utilisée ni pour traiter un sujet n'ayant pas une prémunition (immunité partielle progressivement acquise en situation d'exposition continue au parasite) ni pour traiter les cas graves de paludisme.

D'après les études, l'administration de feuilles séchées d'*A. annua* sous forme de poudre, en comprimés ou gélules, est tout aussi efficace que sous forme de tisane. L'une des préoccupations de l'OMS est le développement de résistances en cas d'administration de doses non contrôlées d'artémisinine. L'avantage de ces formes solides serait de fournir une dose plus importante d'artémisinine et de métabolites secondaires que celle extraite dans la tisane, dans un volume beaucoup plus petit. L'apport en artémisinine pourra donc être mieux contrôlé.

Quelle que soit la forme, la plante est généralement bien tolérée. Seulement quelques effets indésirables ont été enregistrés et essentiellement des nausées, vomissements, fatigue, toux, allergie [35, 55, 84]. Mentionnons également que dans certaines études, il y a un taux de recrudescence relativement important 14 à 28 jours après le traitement par le matériel végétal d'*A. annua* [35, 53, 54]. Cela pourrait s'expliquer par la demi-vie courte de l'artémisinine délivrée par les préparations. En effet, nous avons vu dans les études sur la pharmacocinétique des préparations à base d'*A. annua*, que la Cmax plasmatique en artémisinine à partir de ces préparations est rapidement atteinte comparée à l'artémisinine pure mais ne reste pas longtemps au-dessus de la concentration inhibitrice moyenne [64, 76]. Aussi, puisque les

études sont réalisées dans des régions où le paludisme est fortement endémique, il est difficile de faire la différence entre la recrudescence et une réinfection.

Au vu de tout ce qui précède, il est certain qu'*A. annua* est efficace non seulement sur la parasitémie mais également sur les symptômes. Cependant, il est évident qu'actuellement, le traitement par *A. annua* ne peut pas remplacer les médicaments de référence du traitement du paludisme, puisqu'il y a encore une grande variabilité dans la concentration en artémisinine des préparations avec les feuilles séchées de la plante, qu'il y a très peu d'études sur l'efficacité clinique de la tisane et des formes sechées (poudre, comprimés, gélules) et que les études disponibles ont été faites avec un faible nombre de patients. En 2012, l'OMS déconseillait formellement, pour ces raisons, l'utilisation du matériel végétal de la plante sous quelque forme que ce soit pour le traitement du paludisme. Les autorités sanitaires s'inquiètent surtout du faible apport en artémisinine par la plante, car cela pourrait favoriser le développement des résistances du parasite à la molécule. En effet, l'émergence de résistances pourrait avoir des conséquences graves dans certaines régions où les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine sont les seules armes efficaces contre la maladie. Il est donc nécessaire de préserver l'efficacité des antipaludiques déjà disponibles sur le marché.

Il pourrait être intéressant d'approfondir les recherches pour optimiser l'efficacité, standardiser le protocole d'obtention du matériel végétal et des préparations et pour mieux comprendre comment les différents composés de la plante présents dans les préparations d'*A. annua* interviennent dans son efficacité.

Conclusion

Artemisia annua est une plante connue et utilisée depuis des millénaires pour ses nombreuses propriétés. Originaires de l'Asie, aujourd'hui elle est retrouvée et cultivée un peu partout dans le monde entier grâce à sa grande capacité d'adaptation. Sa composition est complexe et varie selon divers facteurs. L'artémisinine, la molécule vedette de la plante, est utilisée (en association) comme traitement de référence du paludisme non compliqué. La recherche dans le paludisme est de plus en plus tournée vers des médecines alternatives en pleine expansion, moins coûteuses mais efficaces, notamment la phytothérapie.

La rapidité d'action de l'artémisinine et son efficacité sur le *Plasmodium*, est également retrouvée lors de l'utilisation du matériel végétal de la plante. Si les caractéristiques de l'artémisinine sont bien connues, le rôle des autres composés de la plante reste encore assez peu étudié. Les flavonoïdes, acides phénoliques, polysaccharides semblent avoir une action synergique avec l'artémisinine. Il serait nécessaire d'établir une liste exhaustive des composés retrouvés après administration du matériel végétal de la plante et de faire des études complémentaires sur comment ils interviennent dans l'activité de la plante.

Bien que les méthodes d'évaluation ne soient pas standardisées, les études cliniques sur les tisanes/comprimés de feuilles séchées d'*A. annua* démontrent une bonne tolérance et une efficacité sur la réduction de la parasitémie et des symptômes. Les études en comparaison à d'autres spécialités sont toutefois à prendre avec réserve car on a soit une efficacité modérée soit une efficacité supérieure. Par ailleurs, il y a un risque élevé de développement de résistances aux antipaludiques notamment à l'artémisinine. Quoiqu'il en soit, l'utilisation d'*A. annua* pourrait être bénéfique mais plus d'études devraient être réalisées avant de pouvoir confirmer son intérêt et son potentiel dans l'arsenal thérapeutique du paludisme.

Annexes

Annexe I : Critères de gravité du paludisme [60]

Tableau clinique du paludisme grave

- troubles de la conscience (y compris un coma aréactif) ;
- prostration, c'est-à-dire une faiblesse généralisée, de sorte que le patient est incapable de s'asseoir, de se tenir debout ou de marcher sans assistance ;
- convulsions répétées : plus de deux épisodes en 24 h ;
- respiration profonde et détresse respiratoire (respiration acidotique) ;
- œdème pulmonaire aigu et syndrome de détresse respiratoire aigu ;
- collapsus circulatoire ou choc, tension artérielle systolique < 80 mm Hg chez l'adulte et < 50 mm Hg chez l'enfant ;
- lésion rénale aiguë ;
- ictère clinique avec mise en évidence d'autres dysfonctionnements d'organes vitaux ; et
- anomalies hémorragiques.

Résultats de laboratoire et autres observations

- hypoglycémie (< 2,2 mmol/l ou < 40 mg/dl) ;
- acidose métabolique (bicarbonate plasmatique < 15 mmol/l) ;
- anémie normocytaire grave (hémoglobine < 5 g/dl, hématocrite < 15% chez l'enfant ; hémoglobine < 7g/dl, hématocrite < 20% chez l'adulte) ;
- hémoglobinurie ;
- hyperlactatémie (lactate > 5 mmol/l) ;
- insuffisance rénale (créatinine sérique > 265 µmol/l) ; et
- œdème pulmonaire (à la radiographie).

Annexe 2 : Autres complications liées au paludisme

Complications	Caractéristiques	Signes cliniques
Paludisme viscéral évolutif ou paludisme chronique	<ul style="list-style-type: none"> - Touche les enfants (2 à 5 ans) en zone d'endémie et les adultes non prémuni. - Conséquence d'épisodes infectieux répétés et de rechutes (dus à <i>P. vivax</i>) - Le patient est en infection quasi permanente 	<ul style="list-style-type: none"> - Anémie profonde (fatigue, dyspnée) - Épisodes de fébricule à 38°C - Amaigrissement et perte d'appétit - Retard staturopondéral chez l'enfant - Splénomégalie importante.
Splénomégalie palustre hyper-réactive ou hyper-immune	<ul style="list-style-type: none"> - Surtout chez l'adulte vivant en zone d'endémie. - Réaction démesurée de la rate à la stimulation prolongée des phagocytes mononucléés par des complexes immuns circulants 	Splénomégalie volumineuse avec production exagérée d'anticorps
Fièvre bilieuse hémoglobinurique	<ul style="list-style-type: none"> - Rare - Syndrome immuno-allergique liée à la chimioprophylaxie par la quinine et ses dérivés dans les zones d'endémie à <i>P. falciparum</i> - Facteurs déclenchant : nouvelle prise de quinine ou molécules apparentés, froid 	<ul style="list-style-type: none"> - Hémolyse intravasculaire - Fièvre élevée, hémoglobinurie macroscopique (urines couleur porto) - Ictère avec anémie aiguë, collapsus, insuffisance rénale aigue.
Néphrite quartane	<ul style="list-style-type: none"> - Néphropathie glomérulaire chronique liée à un dépôt de complexe immuns. - Observée chez l'enfant due à <i>P. malariae</i> ou chez l'adulte due à <i>P. falciparum</i>. 	Syndrome néphrotique impur : hématurie, hypertension artérielle, insuffisance rénale et une protéinurie sélective.
Syndrome neurologique post-paludisme (SNPP)	<ul style="list-style-type: none"> - Encéphalopathie post-infectieuse - Survient dans les deux mois après une infection par <i>P. falciparum</i> traitée et guérie 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome confusionnel aigu - Crises d'épilepsie - Autres signes neurologiques ou psychiatriques.

Annexe 3 : Composition de l'huile essentielle d'*Artemisia annua* provenant de différents pays [Bilia, 2014]

Compound	Country	%
Artemisia alcohol	China (Cult)	7.5
	USA-CA	5.2
	Serbia	4.8
Artemisia ketone	Not stated	38.0
	France	52.5
	Serbia	35.7
	Egypt	13.9
	China	2.21
	Bosnia	30.7
	USA-CA	35.7
	China (Cult)	63.9
	USA-IN	68.5
	England	61.0
	Vietnam	0.1–4.4
Borneol	Indian (Cult)	58.8
	India (Cult)	11.5
	Turkey	22
Camphene	Not stated	20.0
	England	7.0
	China (Cult)	15.9
Camphene hydrate	Iran	7
Camphor	USA-IN	12.0
	Vietnam	21.8
	Serbia	4.2
	Egypt	5.08
	France	27.5
	China (Cult)	21.8
	Vietnam (Cult)	3.3
	Bosnia	15.8
	Iran	1.92
	Italy	17.6
	Indian (Cult)	15.75
<i>Trans</i> -Caryophyllene	India (Cult)	8.4
	France	43.5
	Iran	48
	Turkey	31
	Egypt	7.73
	Italy	9.0
	Vietnam (Cult)	5.6
β -Caryophyllene	Vietnam	3.3–8.6
	China (Cult)	5.98
	India (Cult)	12.2
	France	8.9
Caryophyllene oxide	China	5.13
Chrysanthenone	Vietnam	1.1–7.3
	India (Cult)	10.19

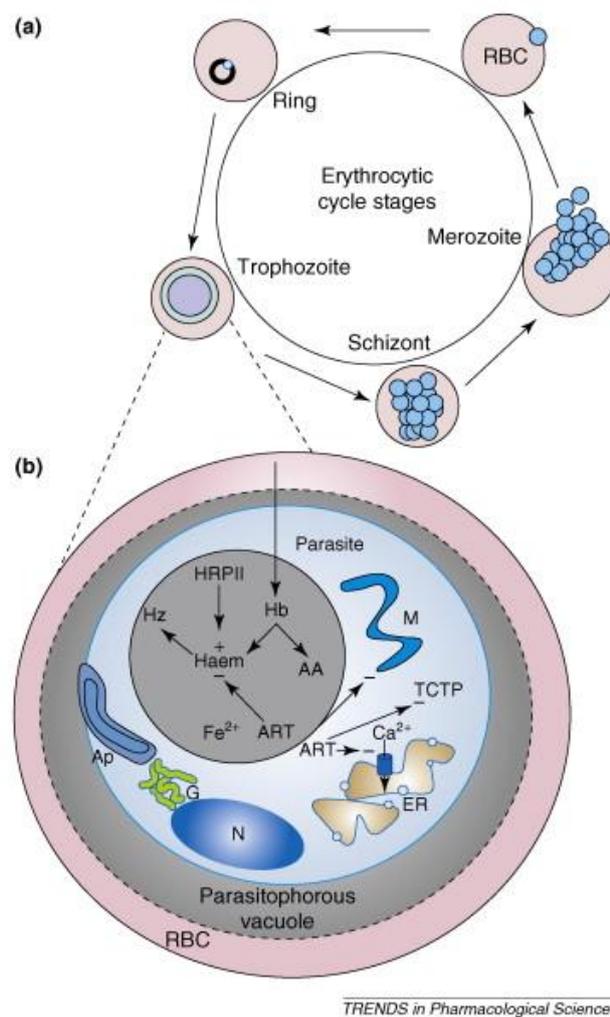
Compound	Country	%
1,8-Cineol	France	11.66
	Serbia	5.5
	Egypt	8.13
	Bosnia	4.8
	USA-IN	22.8
	USA-CA	31.5
	Iran	9.4
	Iran	11.4
	Turkey	10
	Italy	10.2
β -Farnesene	Vietnam	1.1–12.8
	Egypt	5.32
	China (Cult)	12.9
Germacrene D	Vietnam (Cult)	18.3
	Italy	21.2
	Vietnam	0.3–18.9
	China (Cult)	10.9
α -Guaiene	France	15.6
	China (Cult)	4.7
Linalool	Vietnam	0.1–4.2
	Iran	8.1
Linalool acetate	England	10.0
Myrcene	China (Cult)	5.1
	USA-CA	4.6
α -Pinene	Vietnam	0.1–8.5
	USA-CA	11.2
	USA-IN	16.0
<i>(Trans)</i> -Pinocarveol	Serbia	16.5
	France	10.9
Sabinene	Serbia	4.8
	France	9.4
Spathulenol	Iran	4.97
	Iran	4.9

Annexe 4: Caractéristiques de l'artémisinine [8, 72]

Principe actif	Artémisinine/Qinghaosu
Formule moléculaire	C ₁₅ H ₂₂ O ₅
Nom chimique	Octahydro-3,6,9-triméthyl-3,12-époxy-12H-pyrano[4,3-J]-1,2-benzodioxépine-10(3H)-one.
Poids moléculaire relatif	282 g/mol
Description	Sous forme d'aiguilles non colorées ou de poudre cristalline blanche
Point de fusion	156 à 159 °C. L'artémisinine est décomposée à plus de 190 °C
Solubilité	<ul style="list-style-type: none"> - Très soluble dans la plupart des solvants apolaires (chloroforme, benzène, éther de pétrole) - Soluble dans l'éthanol, l'acétone, l'acétate d'éthyle - Légèrement soluble dans l'huile - Très peu soluble dans l'eau (0.063 g/l)
Indications	Paludisme non compliqué. Particulièrement efficace contre le paludisme résistant à la Chloroquine et la Pipéraquline.
Dose usuelle	Par voie orale, 20 mg/kg pour un adulte soit 750 mg à 1 g/j pendant 3-5 jours Adaptation de la posologie pour les enfants, selon l'âge et le poids.
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> - Absorption rapide, Distribution large, Métabolisme hépatique, Elimination dans l'urine et les selles. - La concentration plasmatique atteint son maximum en 1,5 h et sa demi-vie est de 2,27 h. - L'artémisinine est convertie principalement par les cytochrome P450s (CYP2B6 et CYP3A4) en métabolites inactifs : la déoxydihydroartémisinine, la désoxyartémisinine et la dihydroxydeoxyartémisinine
Toxicité et effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Faible toxicité. - Fièvre, céphalée, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée possible. - Risque très faible d'effets indésirables graves de type réactions allergiques ou hémolyse
Grossesse et allaitement	A utiliser avec prudence en début de grossesse. Absorption fœtale accrue chez la souris lors de la période sensible de la grossesse mais aucun effet tératogène.
Stockage	Conserver dans un lieu frais et sec à l'abri de la lumière.
Durée de conservation	2 ans à titre indicatif (l'artémisinine est plutôt stable).

Annexe 5 : Cibles d'action de l'artémisinine dans le paludisme

Plusieurs cibles d'actions probable ont été proposées au cours des années notamment l'hème, la mitochondrie, la TCTP (*Translationally Controlled Tumour Protein*) et une pompe Ca^{2+} localisée dans le réticulum endoplasmique appelée PfATP6 (ATPase calcique du réticulum sarcoplasmique / endoplasmique, SERCA) ... [39]



TRENDS in Pharmacological Sciences

Figure : Phase érythrocytaire du cycle de *Plasmodium falciparum* : (a) Différenciation du parasite dans le globule rouge ; (b) Cibles d'action de l'artémisinine.

Abréviations: AA=Acides aminés; Ap=Apicoplaste; ART=Artémisinine; DV=Vacuole digestive; ER=Réticulum endoplasmique; G=Appareil de Golgi; Hb=Hémoglobine;

Hz=Hémozoïne; M=Mitochondrie; N=Noyau; RBC=Globules rouges ;

TCTP=Translationally controlled tumour protein. [39]

Chaîne de transport d'électrons de la mitochondrie du parasite

La chaîne de transport d'électrons jouerait un rôle dans l'activation de l'artémisinine. Cette activation va favoriser la génération d'espèces réactives de l'oxygène et provoquer la dépolarisation du potentiel membranaire ; ce qui va entraver la fonction mitochondriale [46]. Le dysfonctionnement de la mitochondrie se manifesterait par une perturbation du transport des électrons dans la mitochondrie du parasite et donc l'inhibition de la chaîne respiratoire des étapes du cycle de développement du parasite [41] ainsi que l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques du parasite (notamment de la pyrimidine), aboutissant à la mort du parasite [29].

PfATP6

L'artémisinine ayant des similitudes avec la thapsigargine (puissant inhibiteur sélectif des SERCA, issu de *Thapsia garganica*) d'un point de vue chimique, une hypothèse a été émise. Selon cette hypothèse, l'artémisinine pourraient inhiber le réticulum sarco-endoplasmique du parasite via l'inhibition de l'enzyme Ca^{2+} ATPase (ou SERCA) de *P. falciparum* appelée PfATP6. Après activation par le fer, l'artémisinine agirait en mobilisant les réserves de calcium intracellulaire et provoquerait l'inactivation de l'enzyme et la mort du parasite par génération de radicaux libres. Cette suggestion a été étayée par plusieurs approches expérimentales indépendantes notamment dans les ovocytes de *Xenopus* [21]. De potentielles interactions

hydrophobes entre les chaînes latérales des dérivés de l'artémisinine et les acides aminés de PfATP6 ont été également identifiées [36, 40].

Hème

Suite à l'infestation des globules rouges de l'hôte intermédiaire par le parasite au cours du cycle érythrocytaire, 20 à 80 % de l'hémoglobine est transportée dans la vacuole digestive du parasite et est digérée. Ce processus permet la libération d'hème mais aussi d'acides aminés qui sont utilisés par le parasite pour la synthèse de ses protéines. L'hème est un cofacteur formé d'une structure aromatique (porphyrine) et un atome de fer.

Le FeII-Hème ou FeII-protoporphyrine ainsi libéré est capable de réduire l'oxygène et produire des radicaux libres (O_2^- , OH) encore appelés Espèces Réactives Oxygénées (ERO) dont l'accumulation produit un stress oxydant toxique pour le parasite [26].

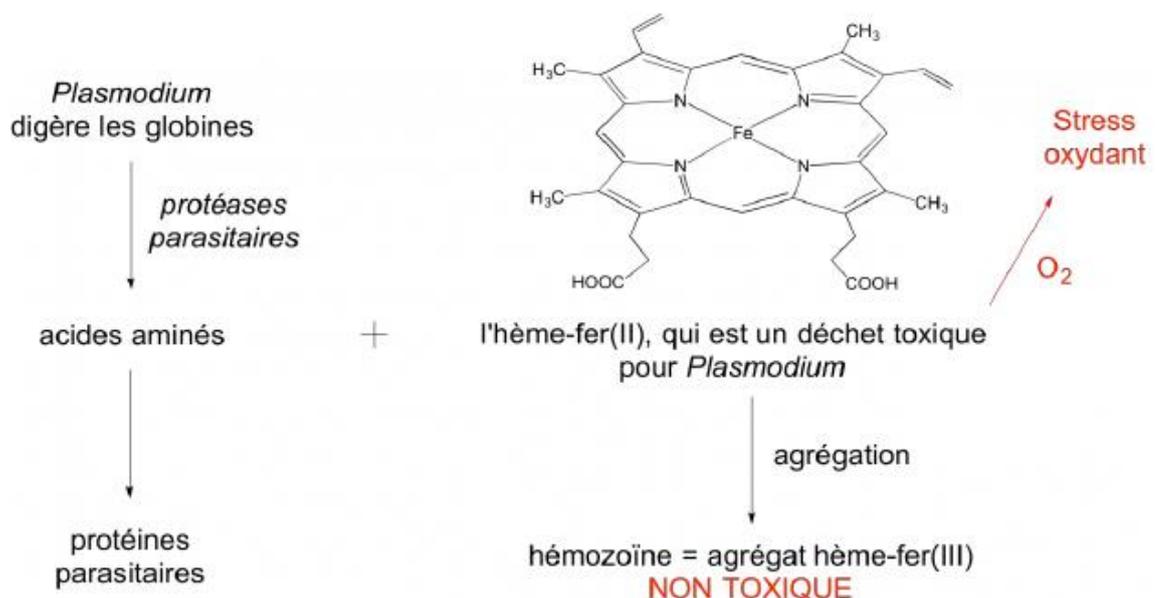


Figure: Formation hémozoïne [44]

L'hème intra-parasitaire va être à la fois l'activateur et la cible de l'artémisinine. En effet, en présence de Fer, le pont peroxyde se rompt par homolyse, ce qui permet l'activation des atomes d'oxygène (activateur). Cette réaction sera rapidement suivie d'une isomérisation du radical alkoxy ($O\cdot$) en radical alkyl ($C\cdot$).

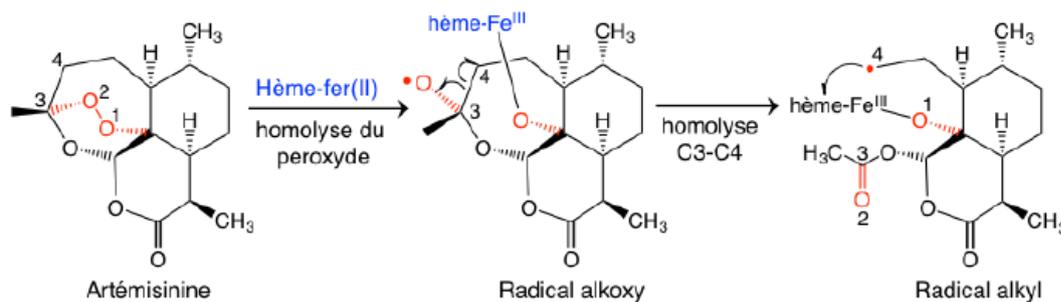


Figure: Alkylation de l'hème par l'artémisinine [44]

Les radicaux carbonés réactifs ainsi obtenus vont alors alkyler les biomolécules essentielles des parasites et aussi former des complexes adduit-covalent avec l'hème (cible) [65]. La TCTP (Translationally Controlled Tumor Protein), présente dans la membrane de la vacuole digestive du *Plasmodium* serait également une cible des radicaux alkyls issus de l'ouverture du pont peroxyde de l'artémisinine [10, 40].

La toxicité de l'artémisinine semble être le produit de dommages aux membranes résultant de l'alkylation des protéines essentielles du parasite [26]

Hémozoïne

Le *Plasmodium* ne possédant pas d'enzyme pour dégrader l'hème-fer(II), met en place un mécanisme visant à le détoxifier. Par polymérisation, on obtient un pigment noir, microcristallin et insoluble dans lequel le fer est oxydé en fer (III) non toxique appelé hémozoïne (figure 12). A ce niveau, les adduits hème-artémisinine vont interférer avec la HRP (Histidin-Rich Protein) impliquée dans l'agrégation de l'hème en hémozoïne. Ceci aura pour conséquence l'inhibition de la polymérisation de l'hème et donc de la formation d'hémozoïne [37, 62]. Ce mécanisme d'inhibition de la formation de l'hémozoïne par l'artémisinine est toutefois très discuté.

Bibliographie

- [1] Aftab, T. et al. eds. 2014. *Artemisia annua - Pharmacology and Biotechnology*. Springer Berlin Heidelberg.
- [2] Alin, M.H. and Bjorkman, A. 1994. Concentration and time dependency of artemisinin efficacy against *Plasmodium falciparum* in vitro. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 50, 6 (Jun. 1994), 771–776. DOI:<https://doi.org/10.4269/ajtmh.1994.50.771>.
- [3] Andrews, K.T. et al. 2005. Inhibition of chondroitin-4-sulfate-specific adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes by sulfated polysaccharides. *Infection and Immunity*. 73, 7 (Jul. 2005), 4288–4294. DOI:<https://doi.org/10.1128/IAI.73.7.4288-4294.2005>.
- [4] ANSM 2013. Pharmacopée française - Tisanes (ptisanae).
- [5] *Artemisia annua*: Etymologie, description, racine, tige, feuilles, inflorescence: <http://boowiki.info/art/asteraceae/artemisia-annua.html>. Accessed: 2020-03-31.
- [6] Atemnkeng, M.A. et al. 2009. Evaluation of *Artemisia annua* infusion efficacy for the treatment of malaria in *Plasmodium chabaudi chabaudi* infected mice. *Experimental Parasitology*. 122, 4 (Aug. 2009), 344–348. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.04.004>.
- [7] Bactério-Viro-Parasito - Paludisme (UMVF): <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/webapp/website/website.html?id=1631435&pageId=117085>. Accessed: 2020-04-02.
- [8] Balint, G.A. 2001. Artemisinin and its derivatives: an important new class of antimalarial agents. *Pharmacology & Therapeutics*. 90, 2–3 (May 2001), 261–265. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(01\)00140-1](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(01)00140-1).
- [9] Bhakuni, R.S. et al. 2001. Secondary metabolites of *Artemisia annua* and their biological activity. *CURRENT SCIENCE*. 80, 1 (2001), 14.
- [10] Bhisutthibhan, J. et al. 1998. The *Plasmodium falciparum* Translationally Controlled Tumor Protein homolog and its reaction with the antimalarial drug artemisinin. *Journal of Biological Chemistry*. 273, 26 (Jun. 1998), 16192–16198. DOI:<https://doi.org/10.1074/jbc.273.26.16192>.
- [11] Bilia, A.R. et al. 2008. GC MS Analysis of the volatile constituents of essential oil and aromatic waters of *Artemisia Annua L.* at different developmental stages. *Natural Product Communications*. 3, 12 (Dec. 2008), 1934578X0800301225. DOI:<https://doi.org/10.1177/1934578X0800301225>.
- [12] Bilia, A.R. et al. 2002. Simple and rapid physico-chemical methods to examine action of antimalarial drugs with hemin: Its application to *Artemisia annua* constituents. *Life Sciences*. 70, 7 (Jan. 2002), 769–778. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01447-3](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01447-3).
- [13] Bilia, A.R. et al. 2006. Variation in artemisinin and flavonoid content in different extracts of *Artemisia annua L.* *Natural Product Communications*. 1, 12 (Dec. 2006), 1934578X0600101208. DOI:<https://doi.org/10.1177/1934578X0600101208>.
- [14] Blanc, B. and Weniger, B. 2008. Réflexions autour de la culture d'*Artemisia annua* et de la production d'artémisinine. *Ethnopharmacologia*. 82, 41 (2008).
- [15] Brown, G.D. 2010. The biosynthesis of artemisinin (Qinghaosu) and the phytochemistry of *Artemisia annua L.* (Qinghao). *Molecules*. 15, 11 (Oct. 2010), 7603–7698. DOI:<https://doi.org/10.3390/molecules15117603>.

- [16] Carbonara, T. et al. 2012. Phytochemical analysis of a herbal tea from *Artemisia annua* L. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 62, (Mar. 2012), 79–86. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.01.015>.
- [17] Daddy, N.B. et al. 2017. *Artemisia annua* dried leaf tablets treated malaria resistant to ACT and i.v. artesunate: case reports. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 32, (Aug. 2017), 37–40. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.04.006>.
- [18] Damte, Z. et al. 2011. Leaf, essential oil and artemisinin yield of *Artemisia* (*Artemisia annua* L.) as influenced by harvesting age and plant population density. (2011), 9.
- [19] Desrosiers, M.R. et al. 2020. Dried leaf *Artemisia Annua* improves bioavailability of artemisinin via Cytochrome P450 inhibition and enhances artemisinin efficacy downstream. *Biomolecules*. 10, 2 (Feb. 2020), 254. DOI:<https://doi.org/10.3390/biom10020254>.
- [20] Dutta, G.P. et al. 1989. Artemisinin (Qinghaosu) – A new gametocytocidal drug for malaria. *Chemotherapy*. 35, 3 (1989), 200–207. DOI:<https://doi.org/10.1159/000238671>.
- [21] Eckstein-Ludwig, U. et al. 2003. Artemisinins target the SERCA of *Plasmodium falciparum*. *Nature*. 424, 6951 (Aug. 2003), 957–961. DOI:<https://doi.org/10.1038/nature01813>.
- [22] Elfawal, M.A. et al. 2012. Dried whole plant *Artemisia annua* as an antimalarial therapy. *PLoS ONE*. 7, 12 (Dec. 2012), e52746. DOI:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052746>.
- [23] Elford, B.C. et al. 1987. Potentiation of the antimalarial activity of qinghaosu by methoxylated flavones. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 81, 3 (Jun. 1987), 434–436. DOI:[https://doi.org/10.1016/0035-9203\(87\)90161-1](https://doi.org/10.1016/0035-9203(87)90161-1).
- [24] Ferreira, J. and Janick, J. 2009. Annual Wormwood (*Artemisia annua* L.). (2009).
- [25] Ferreira, J.F.S. et al. 2010. Flavonoids from *Artemisia annua* L. as antioxidants and their potential synergism with artemisinin against malaria and cancer. *Molecules*. 15, 5 (May 2010), 3135–3170. DOI:<https://doi.org/10.3390/molecules15053135>.
- [26] Francis, S.E. et al. 1997. Hemoglobin Metabolism in the Malaria Parasite *Plasmodium Falciparum*. *Annual Review of Microbiology*. 51, 1 (1997), 97–123. DOI:<https://doi.org/10.1146/annurev.micro.51.1.97>.
- [27] Gathany, J. 2004. *An Anopheles stephensi* mosquito is obtaining a blood meal from a human host. Source: CDC.
- [28] Gingade, S. et al. 2014. *Cultivation of Artemisia* (*Artemisia annua* Linn.).
- [29] Golenser, J. et al. 2006. Current perspectives on the mechanism of action of artemisinins. *International Journal for Parasitology*. 36, 14 (Dec. 2006), 1427–1441. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2006.07.011>.
- [30] Guo, Z. 2016. Artemisinin anti-malarial drugs in China. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 6, 2 (Mar. 2016), 115–124. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.01.008>.
- [31] *Herba Artemisiae annuae* tea preparation compared to sulfadoxine-pyrimethamine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in adults: a randomized double-blind clinical trial - Christoph H Blanke, Godson B Naisabha, Mussa B Balema, Godfrey M Mbaruku, Lutz Heide, Markus S Müller, 2008: https://journals-sagepub-com.merlin.upicardie.fr/doi/abs/10.1258/td.2007.060184?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&journalCode=tdoa. Accessed: 2020-03-31.
- [32] Holm, Y. et al. 1997. Variation in the essential oil composition of *Artemisia annua* L. of different origin cultivated in Finland. *Flavour and Fragrance Journal*. 12, 4 (1997), 241–

246. DOI:[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1026\(199707\)12:4<241::AID-FFJ641>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1026(199707)12:4<241::AID-FFJ641>3.0.CO;2-Z).
- [33] Hsu, E. 2006. Reflections on the “discovery” of the antimalarial qinghao. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 61, 6 (Jun. 2006), 666–670. DOI:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02673.x>.
- [34] Hsu, E. 2006. The history of qing hao in the Chinese materia medica. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 100, 6 (Jun. 2006), 505–508. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.09.020>.
- [35] ICIPE et al. 2005. Whole-leaf *Artemisia annua*-based antimalaria drug: report on proof-of-concept studies.
- [36] Jung, M. et al. 2005. Three-dimensional structure of *Plasmodium falciparum* Ca²⁺-ATPase(PfATP6) and docking of artemisinin derivatives to PfATP6. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 15, 12 (Jun. 2005), 2994–2997. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.04.041>.
- [37] Kannan, R. et al. 2005. Reaction of artemisinin with haemoglobin: implications for antimalarial activity. *Biochemical Journal*. 385, Pt 2 (Jan. 2005), 409–418. DOI:<https://doi.org/10.1042/BJ20041170>.
- [38] Kooy, F. van der and Verpoorte, R. 2011. The content of artemisinin in the *Artemisia annua* tea infusion. *Planta Medica*. 77, 15 (Oct. 2011), 1754–1756. DOI:<https://doi.org/10.1055/s-0030-1271065>.
- [39] Krishna, S. et al. 2008. Artemisinins: their growing importance in medicine. *Trends in Pharmacological Sciences*. 29, 10 (Oct. 2008), 520–527. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.07.004>.
- [40] Krishna, S. et al. 2006. Re-evaluation of how artemisinins work in light of emerging evidence of in vitro resistance. *Trends in Molecular Medicine*. 12, 5 (May 2006), 200–205. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2006.03.005>.
- [41] Krungkrai, J. et al. 1999. Mitochondrial oxygen consumption in asexual and sexual blood stages of the human malarial parasite, *Plasmodium falciparum* Southeast Asian. 30, 4 (1999), 636–642.
- [42] La culture de *Artemisia annua*: <http://1ruche3pintades.over-blog.com/2017/09/la-culture-d-artemisia-annua-un-antipaludeen-naturel-1.html>. Accessed: 2020-04-04.
- [43] La malaria: Aspect clinique et thérapeutique | Louvain Médical: <https://www.louvainmedical.be/fr/article/la-malaria-aspect-clinique-et-therapeutique>. Accessed: 2020-03-31.
- [44] Le fer de l'hème: cible pour la chimiothérapie du paludisme: <http://culturesciences.chimie.ens.fr/le-fer-de-l%E2%80%99h%C3%A8me-cible-pour-la-chimioth%C3%A9rapie-du-paludisme>. Accessed: 2020-03-31.
- [45] Lehane, A.M. and Saliba, K.J. 2008. Common dietary flavonoids inhibit the growth of the intraerythrocytic malaria parasite. *BMC Research Notes*. 1, 1 (2008), 26. DOI:<https://doi.org/10.1186/1756-0500-1-26>.
- [46] Li, W. et al. 2005. Yeast Model Uncovers Dual Roles of Mitochondria in the Action of Artemisinin. *PLoS Genetics*. 1, 3 (2005), e36. DOI:<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0010036>.
- [47] Li, Y. et al. 2006. Qinghaosu (Artemisinin)-A fantastic antimalarial drug from a traditional chinese medicine. *Medicinal Chemistry of Bioactive Natural Products*. X.-T. Liang and W.-S. Fang, eds. John Wiley & Sons, Inc. 183–256.
- [48] Liu, K.C.-S.C. et al. 1992. Antimalarial activity of *Artemisia annua* flavonoids from whole plants and cell cultures. *Plant Cell Reports*. 11, 12 (Nov. 1992), 637–640. DOI:<https://doi.org/10.1007/BF00236389>.

- [49] Mazier, D. and Thellier, M. 2016. Youyou Tu, de Mao Zedong au Prix Nobel: Prix Nobel de Médecine 2015: William C. Campbell, Satoshi Ōmura et Youyou Tu. *médecine/sciences*. 32, 1 (Jan. 2016), 106–109. DOI:<https://doi.org/10.1051/medsci/20163201017>.
- [50] Melillo de Magalhães, P. et al. 2012. Anti-inflammatory effect and modulation of cytochrome P450 activities by *Artemisia annua* tea infusions in human intestinal Caco-2 cells. *Food Chemistry*. 134, 2 (Sep. 2012), 864–871. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.02.195>.
- [51] Mouchet, J. et al. 2014. *Biodiversité du paludisme dans le monde Ed. 1*. John Libbey.
- [52] Mouchet, J. 1999. Vecteurs et facteurs d'environnement du paludisme. *Transfusion Clinique et Biologique*. 6, 1 (Feb. 1999), 35–43. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1246-7820\(99\)80010-X](https://doi.org/10.1016/S1246-7820(99)80010-X).
- [53] Mueller, M.S. et al. 2004. Randomized controlled trial of a traditional preparation of *Artemisia annua* L. (Annual Wormwood) in the treatment of malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 98, 5 (May 2004), 318–321. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2003.09.001>.
- [54] Mueller, M.S. et al. 2000. The potential of *Artemisia annua* L. as a locally produced remedy for malaria in the tropics: agricultural, chemical and clinical aspects. *Journal of Ethnopharmacology*. 73, 3 (Dec. 2000), 487–493. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00289-0](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00289-0).
- [55] Munyangi, J. et al. 2019. *Artemisia annua* and *Artemisia afra* tea infusions vs. artesunate-amodiaquine (ASAQ) in treating *Plasmodium falciparum* malaria in a large scale, double blind, randomized clinical trial. *Phytomedicine*. 57, (Apr. 2019), 49–56. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.12.002>.
- [56] Na-Bangchang, K. and Karbwang, J. 2019. Pharmacology of Antimalarial Drugs, Current Anti-malarials. *Encyclopedia of Malaria*. P.G. Kremsner and S. Krishna, eds. Springer New York. 1–82.
- [57] OMS | Le Rapport sur le paludisme dans le monde 2019 en un clin d'oeil: <http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2019/fr/>. Accessed: 2020-04-02.
- [58] OMS | Traitement du paludisme - tour d'horizon: <http://www.who.int/malaria/areas/treatment/overview/fr/>. Accessed: 2020-04-07.
- [59] ONIMUS, M. et al. 2015. *L'artemisia annua* : Un « Tout » contre le paludisme Projet de production locale et de traitement dans les pays les plus pauvres.
- [60] Organisation mondiale de la santé 2013. *La prise en charge du paludisme grave guide pratique*. OMS.
- [61] Paludisme, Actualités 2019: 2019. <http://medecinotropical.free.fr/cours/paludisme.pdf>. Accessed: 2020-04-02.
- [62] Pandey, A.V. et al. 1999. Artemisinin, an endoperoxide antimalarial, disrupts the hemoglobin catabolism and heme detoxification systems in malarial parasite. *Journal of Biological Chemistry*. 274, 27 (Feb. 1999), 19383–19388. DOI:<https://doi.org/10.1074/jbc.274.27.19383>.
- [63] Peters, K. 2007. *Fleurs Artemisia annua*.
- [64] Räh, K. et al. 2004. Pharmacokinetic study of artemisinin after oral intake of a traditional preparation of *Artemisia annua* L. (annual wormwood). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 70, 2 (Feb. 2004), 128–132. DOI:<https://doi.org/10.4269/ajtmh.2004.70.128>.
- [65] Robert, A. et al. 2005. The antimalarial drug artemisinin alkylates heme in infected mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 102, 38 (Sep. 2005), 13676–13680. DOI:<https://doi.org/10.1073/pnas.0500972102>.

- [66] Rodrigues Goulart, H. et al. 2004. Terpenes arrest parasite development and inhibit biosynthesis of isoprenoids in *Plasmodium falciparum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 48, 7 (Jul. 2004), 2502–2509. DOI:<https://doi.org/10.1128/AAC.48.7.2502-2509.2004>.
- [67] Seatlholo, S. The biological activity of specific essential oil constituents. 157.
- [68] Silva, L.F.R. e et al. 2012. In vitro susceptibility of *Plasmodium falciparum* Welch field isolates to infusions prepared from *Artemisia annua* L. cultivated in the Brazilian Amazon. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 107, 7 (Nov. 2012), 859–866. DOI:<https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000700004>.
- [69] SPILF 2008. Prise en charge et prevention du paludisme d'importation a *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique 2007 (Revisions de la Conference de consensus 1999). Texte long. *Réanimation*. 17, 5 (Jul. 2008), e1–e54. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2008.03.004>.
- [70] Touze, J.E. et al. 2002. Les modes d'action des antipaludiques, Intérêt de l'association atovaquone-proguanil. *Médecine Tropicale*. 62, 3 (2002), 219–224.
- [71] Trzoss, L. 2008. *Biosynthesis of artemisinin*.
- [72] Tu, Y. 2019. *De Artemisia annua L. aux artémisinines: la découverte et le développement des artémisinines et des agents antipaludiques*.
- [73] Van der Kooy, F. and Sullivan, S.E. 2013. The complexity of medicinal plants: The traditional *Artemisia annua* formulation, current status and future perspectives. *Journal of Ethnopharmacology*. 150, 1 (Oct. 2013), 1–13. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.08.021>.
- [74] Vries, P.J.D. et al. 1997. The Pharmacokinetics of a single dose of artemisinin in patients with uncomplicated *Falciparum* malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 56, 5 (May 1997), 503–507. DOI:<https://doi.org/10.4269/ajtmh.1997.56.503>.
- [75] Weathers, P. et al. 2014. Whole plant approaches to therapeutic use of *Artemisia annua* L. (*Asteraceae*). *Artemisia annua - Pharmacology and Biotechnology*. T. Aftab et al., eds. Springer Berlin Heidelberg. 51–74.
- [76] Weathers, P.J. et al. 2011. Artemisinin production in *Artemisia annua*: studies in planta and results of a novel delivery method for treating malaria and other neglected diseases. *Phytochemistry Reviews*. 10, 2 (Jun. 2011), 173–183. DOI:<https://doi.org/10.1007/s11101-010-9166-0>.
- [77] Weathers, P.J. and Towler, M.J. 2012. The flavonoids casticin and artemetin are poorly extracted and are unstable in an *Artemisia annua* tea infusion. *Planta Medica*. 78, 10 (Jun. 2012), 1024–1026. DOI:<https://doi.org/10.1055/s-0032-1314949>.
- [78] WHO ed. 2006. *WHO monograph on good agricultural and collection practices (GACP) for Artemisia annua L.* WHO.
- [79] WHO | World Health Organization: <http://www.who.int/gho/malaria/en/>. Accessed: 2020-03-31.
- [80] Willcox, M. 2009. *Artemisia* Species: From Traditional Medicines to Modern Antimalarials—and Back Again. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 15, 2 (Feb. 2009), 101–109. DOI:<https://doi.org/10.1089/acm.2008.0327>.
- [81] Woerdenbag, H.J. et al. 1990. *Artemisia annua* L.: a source of novel antimalarial drugs. *Pharmaceutisch Weekblad*. 12, 5 (Oct. 1990), 169–181. DOI:<https://doi.org/10.1007/BF01980041>.
- [82] Wright, C.W. 2001. *Artemisia*. CRC Press.
- [83] Xie, G. et al. 2008. Fractionation and characterization of biologically-active polysaccharides from *Artemisia tripartita*. *Phytochemistry*. 69, 6 (Apr. 2008), 1359–1371. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.01.009>.

- [84] Zime-Diawara, H. et al. 2015. Etude de l'efficacité et de la tolérance d'une tisane à base de *Artemisia annua* L. (Asteraceae) cultivée au Bénin pour la prise en charge du paludisme simple. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*. 9, 2 (Jul. 2015), 692. DOI:<https://doi.org/10.4314/ijbcs.v9i2.10>.

ASSOGBA Médess

**Usage traditionnel d'*Artemisia annua* : intérêt et limites dans le traitement
du paludisme**

**Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie
Université de Picardie Jules Verne
Année 2020**

Mots clés : *Artemisia annua*, Armoise annuelle, paludisme, artémisinine, médecine traditionnelle, antipaludique

RESUMÉ

Artemisia annua est une plante originaire d'Asie, utilisée en médecine traditionnelle chinoise depuis des millénaires pour ses propriétés antipyrétiques et antipaludiques. Sa principale molécule active est l'artémisinine, dont l'efficacité dans le paludisme a été démontrée à de nombreuses reprises. Les antipaludiques disponibles sur le marché étant parfois difficilement accessibles aux populations les plus concernées, la question se pose alors de l'utilisation de la plante comme alternative abordable. En dehors de l'artémisinine, elle contient une multitude de composés qui pourrait être bénéfique lors de l'administration du matériel végétal de la plante. Sous forme de tisane et de comprimés, *Artemisia annua* a démontré une efficacité relative mais elle ne doit être utilisée que sous certaines conditions en raison du risque de développement de résistances. En outre, les données des études ne permettent pas de recommander son utilisation en remplacement des traitements habituels.

JURY

Président : Madame Catherine DEMAILLY, Professeur, Docteur en pharmacie
Membres : -Monsieur Roland MOLINIE, Maitre de conférences
-Madame Fatime-Zahra BOUADA, Docteur en pharmacie