



HAL
open science

L'armoise annuelle, *Artemisia Annua*, remède controversé dans la lutte contre le paludisme

Lise Pradat

► **To cite this version:**

Lise Pradat. L'armoise annuelle, *Artemisia Annua*, remède controversé dans la lutte contre le paludisme. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2022. dumas-03891359

HAL Id: dumas-03891359

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03891359v1>

Submitted on 9 Dec 2022

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.

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2022

THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 7 mars 2022
par **Lise PRADAT**

**L'ARMOISE ANNUELLE, *ARTEMISIA ANNUA*, REMEDE CONTROVERSE DANS
LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME**

Directeur de thèse : **Mme FELGINES Catherine**

Jury :

Président :	Mme FELGINES Catherine	Maitre de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres :	M. SENEJOUX François	Maitre de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	Mme LIVRELLI Valérie	Professeur des Universités, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	Mme PIMPAUD Delphine	Docteur en pharmacie, Pharmacie des grottes, Perrier (63)

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2022

THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 7 mars 2022
par **Lise PRADAT**

**L'ARMOISE ANNUELLE, *ARTEMISIA ANNUA*, REMEDE CONTROVERSE DANS
LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME**

Directeur de thèse : **Mme FELGINES Catherine**

Jury :

Président :	Mme FELGINES Catherine	Maitre de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres :	M. SENEJOUX François	Maitre de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	Mme LIVRELLI Valérie	Professeur des Universités, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	Mme PIMPAUD Delphine	Docteur en pharmacie, Pharmacie des grottes, Perrier (63)

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse, Madame **Catherine Felgines**, pour avoir accepté d'encadrer ce travail. Je vous remercie d'avoir pris du temps pour m'accompagner dans la rédaction de cette thèse, pour vos conseils et vos nombreuses relectures lors de la réalisation de ce travail.

Aux membres du jury,

Monsieur **François Senejoux**, pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous remercie également pour la qualité de vos enseignements tout au long de mes études.

Madame **Valérie Livrelli**, pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous remercie également pour ce que vous m'avez appris durant mon cursus et la transmission de votre vif intérêt pour la parasitologie.

Madame **Delphine Pimpaud**, pour avoir accepté de m'accompagner pour la soutenance de cette thèse. Je suis ravie d'apprendre et de travailler avec toi, merci également pour tes conseils, ton écoute et ta bonne humeur.

Merci aux enseignants de la faculté de pharmacie de Clermont-Ferrand pour les connaissances et les compétences transmises.

Merci aux titulaires et aux équipes de la Pharmacie de Paris à Montluçon, la Pharmacie Martin à Issoire et la Pharmacie des Grottes à Perrier pour m'avoir permis de découvrir le monde officinal et pour m'avoir conforté dans l'idée de devenir pharmacien d'officine.

Enfin, je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers mes proches, ma famille et mes amis, pour leur présence durant toutes ces années. En remerciant particulièrement, ma maman et ma sœur pour vos relectures lors de ce travail, ainsi qu'Aymeric pour ton accompagnement précieux.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES FIGURES.....	7
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
1 Le paludisme.....	11
1.1 L’histoire du paludisme	11
1.2 Epidémiologie	12
1.3 <i>Plasmodium spp.</i> : les parasites responsables du paludisme.....	16
1.4 L’anophèle femelle : moustique vecteur responsable de la transmission du paludisme	18
1.4.1 Différentes espèces d’anophèles et leur répartition	18
1.4.2 Cycle des anophèles et transmission du paludisme	20
1.5 Le cycle de <i>Plasmodium spp</i>	23
1.5.1 Chez l’Homme	23
1.5.2 Chez le moustique vecteur : l’anophèle.....	24
1.6 Signes cliniques.....	25
1.7 Diagnostic biologique	27
1.8 Relations hôte-parasite et réponse immunitaire	29
1.9 Des moyens de prévention en zone endémique.....	31
1.9.1 Protection contre les piqûres de moustiques	31
1.9.2 Chimio prophylaxie et problématiques.....	33
1.9.3 Le vaccin antipaludique RTS,S / AS01.....	35
1.10 Traitements du paludisme et problématiques	37

2	<i>Artemisia annua</i> ou Armoise annuelle.....	46
2.1	L'histoire d' <i>Artemisia annua</i>	46
2.2	Botanique	47
2.2.1	Classification botanique	47
2.2.2	Description botanique d' <i>Artemisia annua</i>	47
2.3	Répartition et production d' <i>Artemisia annua</i>	48
2.4	Composition chimique.....	51
2.4.1	Les monoterpènes.....	51
2.4.2	Les sesquiterpènes	52
2.4.3	Les flavonoïdes	53
2.4.4	Les coumarines.....	55
2.4.5	Chimiotypes.....	55
3	Artémisinine : substance active contre le paludisme	56
3.1	L'histoire de l'artémisinine	56
3.2	Structure chimique et propriétés physico-chimiques	57
3.3	Obtention de l'artémisinine et de ses dérivés.....	58
3.3.1	Extraction végétale.....	58
3.3.2	Synthèse totale.....	59
3.3.3	Hémisynthèse à partir d'acide artémisinique	59
3.3.4	Biotechnologie.....	59
3.3.5	Augmentation de la production d'artémisinine et de ses dérivés.....	60
3.4	Intérêts des dérivés hémi-synthétiques	60
3.5	Action antipaludique de l'artémisinine et ses dérivés	61
3.5.1	Pharmacodynamie	61
3.5.2	Pharmacocinétique	63
3.6	Emploi de l'artémisinine et de ses dérivés	65

3.6.1	Monothérapie à base d'artémisinine et de ses dérivés.....	65
3.6.2	Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine : intérêts et spécialités disponibles.....	67
3.7	Effets indésirables, interactions médicamenteuses et contre-indications.....	69
3.7.1	Effets indésirables	69
3.7.2	Interactions médicamenteuses.....	70
3.7.3	Contre-indications.....	70
3.8	Apparition de résistances à l'artémisinine et ses dérivés	71
4	Engouement actuel de l'emploi de l'armoise annuelle sous forme de tisanes ou gélules	75
4.1	Ferveur pour l'utilisation des plantes médicinales.....	75
4.2	Promotion croissante de l'usage de l'armoise annuelle et avantage de cet usage ..	78
4.3	Synergie de la plante	82
4.4	Etudes sur l'efficacité d' <i>A. annua</i> sous forme de tisanes ou de poudre de plante...	83
4.4.1	Etudes expérimentales.....	83
4.4.2	Etudes cliniques à visées curatives	85
4.4.3	Etudes cliniques à visées prophylactiques	94
4.4.4	Problématiques liées à l'utilisation d' <i>A. annua</i>	98
4.4.5	Conclusion sur l'efficacité d' <i>A. annua</i>	103
4.5	Utilisation déconseillée par les autorités de santé	103
4.6	<i>Artemisia afra</i> , une alternative à <i>A. annua</i>	105
5	Perspectives et autres utilisations d' <i>Artemisia annua</i>	107
5.1	Activité antivirale.....	107
5.2	Activité anti-cancéreuse	108
	CONCLUSION	109
	BIBLIOGRAPHIE :.....	111

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Estimation des cas et décès causés par le paludisme dans le monde entre 2010 et 2018 selon les données de l'OMS	13
Tableau II : Durée (en jours) du cycle sporogonique en fonction des espèces plasmodiales et de la température environnante	25
Tableau III : Médicaments antipaludiques disponibles en France	40
Tableau IV Structure et activités biologiques des principaux monoterpènes de l'huile essentielle d'A. annua	51
Tableau V Structure et activités biologiques des principaux sesquiterpènes d'A. annua	53
Tableau VI Structure et activités biologiques des flavonoïdes d'A. annua ayant montrés une action synergique avec l'artémisinine.....	54
Tableau VII Structure et activités biologiques des principales coumarines d'A. annua	55
Tableau VIII : Propriétés physico-chimique de l'artémisinine	58
Tableau IX Paramètres pharmacocinétiques de la dihydroartémisinine.....	63
Tableau X Paramètres pharmacocinétiques de l'artéméther.....	64
Tableau XI Paramètres pharmacocinétiques de l'artésunate	64
Tableau XII Resultats obtenus pour chacun des trois groupe selon les critères d'évaluation de réussite du traitement : taux de guérison à J7, J14, J28, J35 et la disparition des symptômes	87
Tableau XIII Données résultantes de la partie 1 de l'étude	91
Tableau XIV Répartition des accès palustres sur une période de 9 mois entre les groupes A. annua et placebo.....	95
Tableau XV Teneur en artémisinine des études d'efficacité d'infusion d'A. annua.....	99
Tableau XVI Teneur en artémisinine et en flavonoïdes totaux des cultures d'A. annua	102

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Estimation de la répartition par pays des cas de paludisme en 2020 selon les données de l'OMS	14
Figure 2: Situation des pays avec des cas indigène de paludisme entre 2000 et 2020	15
Figure 3: Carte de répartition par régions des principaux vecteurs du paludisme	19
Figure 4: Cycle biologique de l'Anophèle	21
Figure 5: Moustique anophèle	22
Figure 6: Cycle de vie du parasite.....	23
Figure 7: Identification de Plasmodium sur frottis mince.....	28
Figure 8: Test de diagnostic rapide du paludisme négatif, campagne de prévention en Inde le 26 octobre 2018	29
Figure 9: Cibles des agents thérapeutiques du paludisme	37
Figure 10 Classification botanique d'A. annua	47
Figure 11 Les six étapes de développement d'A. annua	49
Figure 12: Tu Youyou.....	57
Figure 13: Artémisinine	57
Figure 14: Les dérivés de l'artémisinine 1 : dihydroartémisinine 2, artéméther 3, artééther 4, acide artésunique ou artésunate 5 et acide artélinique 6	61
Figure 15: Structure du globule rouge	62
Figure 16 Demi-vie d'élimination des antipaludiques.....	65
Figure 17 Pourcentage médian d'enfants fébriles qui ont reçu une CTA parmi ceux traités avec un traitement antipaludique, par secteur de santé (public ou privé), en Afrique subsaharienne de 2010 à 2018.....	67
Figure 18 Nombre de CTA défailantes dans la sous-région du Grand Mékong.....	72
Figure 19 Processus de décision basé sur les résultats des études d'efficacité thérapeutique	73
Figure 20 Chiffre d'affaires des plantes médicinales à l'officine en 2017.....	76
Figure 21 Répartition des circuits de distribution des compléments alimentaires d'après les chiffres de SYNADIET.....	77
Figure 22 Livre « Africa Trek 1 » par Sonia et Alexandre Poussin.....	78
Figure 23 Logo de l'association "La Maison de l'Artemisia"	79

Figure 24 Interview de Lucile Cornet Vernet sur YouTube cumulant 1,4 millions de vues en octobre 2021 : "cette plante peut sauver des millions de vies"	79
Figure 25 Affiche du reportage "Malaria business" par France Télévision.....	79
Figure 26 Préparation de la tisane d'A. annua	81
Figure 27 : Evolution de la température corporelle des patients traités par la tisane d'A. annua	89
Figure 28 Evolution de la parasitémie des patients traités par la tisane d'A. annua.....	89
Figure 29 Parasitémie avec une dose unique à (A) forte concentration d'artémisinine et à (B) faible concentration d'artémisinine	100
Figure 30 Parasitémie avec des doses quotidiennes d'artémisinine durant 9 jours. Les jours avec une différence significative dans la parasitémie moyenne sont indiqués par « ** » (P < 0,01).....	101

LISTE DES ABREVIATIONS

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

CPAP : chimioprophylaxie antipaludique

CPS : chimio-prévention du paludisme saisonnier

CTA : Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine

DHA : Dihydroartémisinine

EMA : agence européenne du médicament

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase

MII : Moustiquaire imprégnée d'insecticide

OMS : Organisation mondiale de la santé

TDR : Test de diagnostic rapide

TPI : Traitement préventif intermittent

TPIIn : traitement préventif intermittent des nourrissons

INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie causée par un parasite du genre *Plasmodium* transmis par les piqûres de moustiques anophèles femelles infectées. Le terme paludisme provient du latin *palus* qui signifie marais, on parle aussi parfois de la malaria qui signifie mauvais air en italien. Malgré son origine ancestrale, le paludisme demeure la première endémie parasitaire, près de la moitié de la population mondiale étant exposée au paludisme en 2019. C'est une maladie qui touche les zones tropicales et subtropicales. Dans les zones endémiques, la mortalité palustre touche essentiellement les jeunes enfants. En France métropolitaine, les cas de paludisme sont observés chez des personnes ayant voyagées dans des pays endémiques.

Le nombre croissant de voyageurs et l'engouement actuel pour la phytothérapie inquiètent les autorités de santé quant à l'utilisation des formes non-pharmaceutiques d'*Artemisia annua*. En effet, l'armoise annuelle (ou *A. annua* en latin) est utilisée en infusion depuis des siècles en médecine traditionnelle chinoise pour traiter les fièvres du paludisme. Cela a conduit Tu Youyou, prix Nobel de physiologie et médecine en 2015, à en extraire dans les années 70 l'artémisinine, une substance active contre les *Plasmodium*. Il en a résulté le développement d'une nouvelle classe d'antipaludiques, reconnue comme traitement de première intention par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en association avec d'autres molécules antipaludiques.

Ce travail a pour objectif de comprendre la controverse portant sur l'utilisation des formes non pharmaceutiques d'*A. annua* dans la lutte contre le paludisme. En effet, tandis que les autorités de santé déconseillent cette utilisation, certaines personnes estiment qu'*A. annua* a un rôle à jouer dans la lutte contre le paludisme, étant donné son faible coût et son accessibilité, notamment dans les zones endémiques et reculées.

Tout d'abord, les généralités sur le paludisme seront présentées. Puis, l'armoise annuelle et sa substance active, l'artémisinine, seront décrites. Par la suite, l'utilisation des formes non pharmaceutiques de l'armoise annuelle sera discutée en s'appuyant sur l'analyse d'études menées dans le but d'évaluer l'efficacité de cette utilisation en prévention ou traitement du paludisme. Enfin, les autres utilisations potentielles de l'armoise annuelle seront abordées.

1 Le paludisme

1.1 L'histoire du paludisme

Le paludisme est l'une des maladies infectieuses les plus importantes à l'échelon mondial aujourd'hui. Il constitue depuis longtemps un réel problème de santé publique. Il est difficile de dire exactement depuis quand. Il est toutefois sûr que la clinique du paludisme est identifiée depuis l'Antiquité (1). Les premières descriptions détaillées concernant le paludisme sont celles écrites par Hippocrate, au V^{ème} siècle avant Jésus-Christ. Il décrit les symptômes de fièvres intermittentes et relie celles-ci à certaines conditions climatiques et environnementales dont notamment les marais (2).

Le parasite semble être originaire d'Afrique. Il se serait ensuite propagé il y a 10 000 ans à la suite de changements climatiques et des comportements humains. L'agriculture et les migrations humaines ont ainsi favorisé la propagation du paludisme à travers le monde (3).

Au Pérou, l'utilisation de la poudre d'écorce de quinquina, également appelé « arbre à fièvre », pour soigner les fièvres intermittentes du paludisme est découverte par les colonialistes européens. Son efficacité sera admise et son utilisation sera introduite à la médecine européenne au XVII^{ème} siècle. Il faudra ensuite attendre 1820 pour que la quinine soit isolée à partir de l'écorce de quinquina par deux pharmaciens, Pelletier et Caventou ; elle constituera le premier médicament antipaludique (4-7). La quinine restera pendant longtemps l'antipaludique de référence. Cependant, les problèmes d'approvisionnement en quinine durant la première guerre mondiale et la croissance des connaissances scientifiques à propos du paludisme vont orienter les travaux vers la recherche de nouveaux traitements à partir du XX^{ème} siècle (6,8).

En effet, c'est à partir de la seconde moitié du XIX^{ème} siècle que des connaissances scientifiques concernant le paludisme émergent (2,7,9). En 1878, le docteur Patrick Manson émet l'hypothèse que le paludisme est transmis par un moustique du genre *Culex*. En 1897, le docteur Charles Louis Alphonse Laveran publie le « Traité du paludisme », dans lequel il suggère que le paludisme est causé par un protozoaire et, plus précisément, un parasite

infiltrant les globules rouges, ce qui lui vaudra le prix Nobel de médecine en 1907¹. Il décrit le parasite observé dans le sang d'un patient atteint du paludisme et le nomme *Oscillaria malariae*. En 1897, le docteur Ronald Ross étudie le paludisme chez les oiseaux et démontre comment le parasite infecte l'organisme. Ce travail lui permet d'obtenir en 1902 le prix Nobel de médecine².

Après la découverte du parasite à l'origine du paludisme et de son mode de transmission, les travaux de recherche permettent d'identifier différentes espèces de *Plasmodium* parasites de l'Homme et de comprendre le cycle de vie du parasite (2).

Par ailleurs, on peut noter l'histoire paradoxale de la malariathérapie, thérapeutique mise en place au début du XX^{ème} siècle et consistant à inoculer les parasites du paludisme chez des patients atteints de syphilis nerveuse. On utilisait avec succès une maladie, le paludisme, pour en combattre une autre. L'application de ce traitement a rendu nécessaire l'étude de la biologie du paludisme, de ses traitements et de la transmission par les moustiques. Cette pratique a donc permis un gain énorme de connaissances concernant le paludisme (12–14).

1.2 Epidémiologie

D'après le « Rapport sur le paludisme dans le monde 2019 » (15), on compte 228 000 000 cas de paludisme en 2018, causant 405 000 décès. Depuis 2010, on peut remarquer une régression de l'incidence de cas et de décès dus au paludisme : moins 9% de nouveaux cas entre 2010 et 2018 et moins 31% de décès entre 2010 et 2018 (15). Cependant, comme on le remarque dans le tableau 1, les progrès concernant l'incidence de cas du paludisme sont au point mort depuis 2014. Il est également à noter que plus des deux tiers des décès liés au paludisme touche des enfants de moins de 5 ans.

¹ Prix Nobel de physiologie ou de médecine "en reconnaissance de ses travaux sur le rôle joué par les protozoaires dans la propagation des maladies" (10).

² Prix Nobel de physiologie ou de médecine "pour ses travaux sur le paludisme. Il a montré comment le parasite pénètre dans l'organisme et a ainsi jeté les bases d'une recherche fructueuse sur cette maladie et de méthodes de lutte contre celle-ci" (11).

Tableau I: Estimation des cas et décès causés par le paludisme dans le monde entre 2010 et 2018 selon les données de l'OMS (15)

Années	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Différence entre 2010 et 2018
Nombre estimé de cas de paludisme dans le monde (en millions)	251	241	234	224	217	219	227	231	228	-9%
Nombre estimé de décès dus au paludisme dans le monde (en milliers)	585	536	508	477	463	446	427	416	405	-31%
Nombre estimé de décès dus au paludisme chez les enfants de moins de 5 ans dans le monde (en milliers)	450	406	377	348	334	311	290	278	272	-40%

Le paludisme affecte l'Afrique, l'Asie du Sud-Est, l'Amérique et la Méditerranée orientale, soit 87 pays. En 2019, presque la moitié de la population mondiale était exposée au risque de contracter le paludisme. Cependant la répartition mondiale du paludisme est disproportionnée. La plupart des cas de paludisme et des décès dus au paludisme surviennent en Afrique. En effet, 93% des cas de paludisme et 94% des décès associés au paludisme ont lieu en Afrique. De plus, près de la moitié des cas dans le monde en 2018 ont été enregistrés dans six pays (Figure 1) : le Nigeria, la République Démocratique du Congo, l'Ouganda, le Mozambique, la Côte d'Ivoire et le Niger. Le Nigeria est le pays le plus impacté par le paludisme, en effet le pays compte à lui seul 24% des décès associés au paludisme (15).

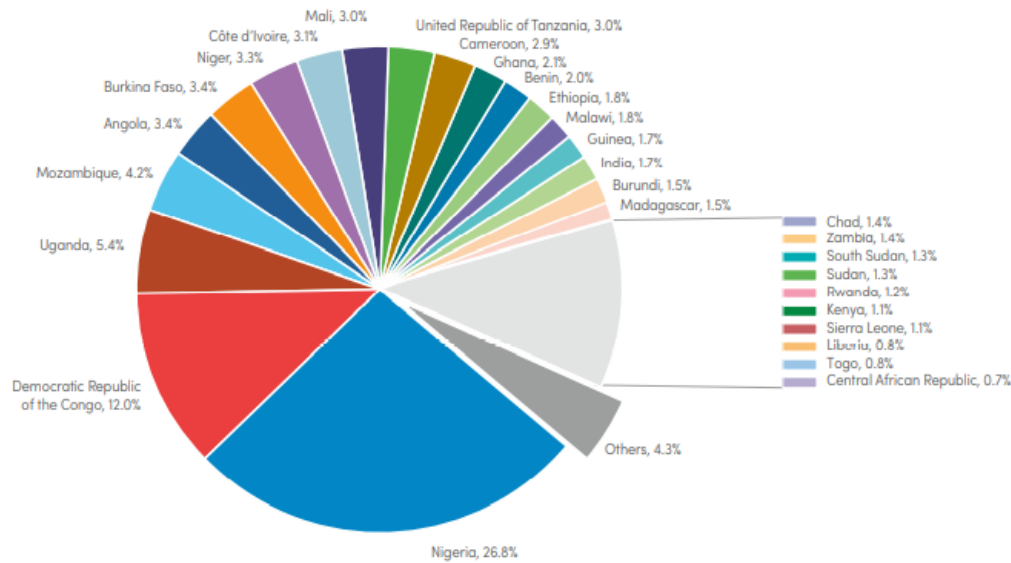


Figure 1: Estimation de la répartition par pays des cas de paludisme en 2020 selon les données de l'OMS (16)

Concernant la France, la Guyane est le seul département français où il existe un risque de transmission active du paludisme. L'incidence du paludisme diminue. En 2005, on comptait 4 500 cas contre environ 600 cas en 2017. Malgré cette diminution, le risque de paludisme existe toujours en Guyane notamment le long des fleuves, cependant le risque de paludisme reste en dehors des villes (17).

En métropole, l'incidence annuelle de cas autochtones de paludisme est extrêmement faible. Il s'agit de cas de transmission materno-fœtale, de cas post-greffe ou parfois de cas de « paludisme d'aéroport ». Cependant, la France est au premier rang des pays occidentaux en terme de paludisme d'importation, avec environ 5 280 cas de paludisme d'importation en 2018 (17,18).

Concernant l'Afrique, bien que le paludisme reste l'une des causes majeures de fièvres et de mortalité, on peut noter d'importants progrès ces dernières années. En effet, l'incidence du paludisme et l'incidence des décès dus au paludisme ont fortement diminué depuis 2010. On peut relier cela à la mise en place de stratégies pour la lutte contre le paludisme tels que les tests de diagnostic rapide (TDR), les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA), les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) et le traitement intermittent préventif des femmes enceintes (TPI). En effet, en 2018, la moitié de la population à risque dort sous MII (contre 29% en 2010) et 31% des femmes enceintes vivant dans des zones de transmission modérée à élevée ont reçu au moins trois doses de TPI comme le recommande l'OMS, contre

2 % en 2010. Cependant les objectifs fixés par l'OMS sont loin d'être atteints et malgré ces progrès, on compte encore 380 000 décès en Afrique (15,19).

D'un point de vue mondial, l'élimination du paludisme s'étend. En effet, on parle de bon indicateur d'élimination de paludisme quand le nombre de cas indigènes est inférieur à 100 et selon le rapport de l'OMS sur le paludisme de 2019, on compte 27 pays avec moins de 100 cas indigènes de paludisme en 2018 contre 17 pays en 2010 (15). En Afrique, seuls les pays du Maghreb sont en phase d'élimination du paludisme autochtone (19).

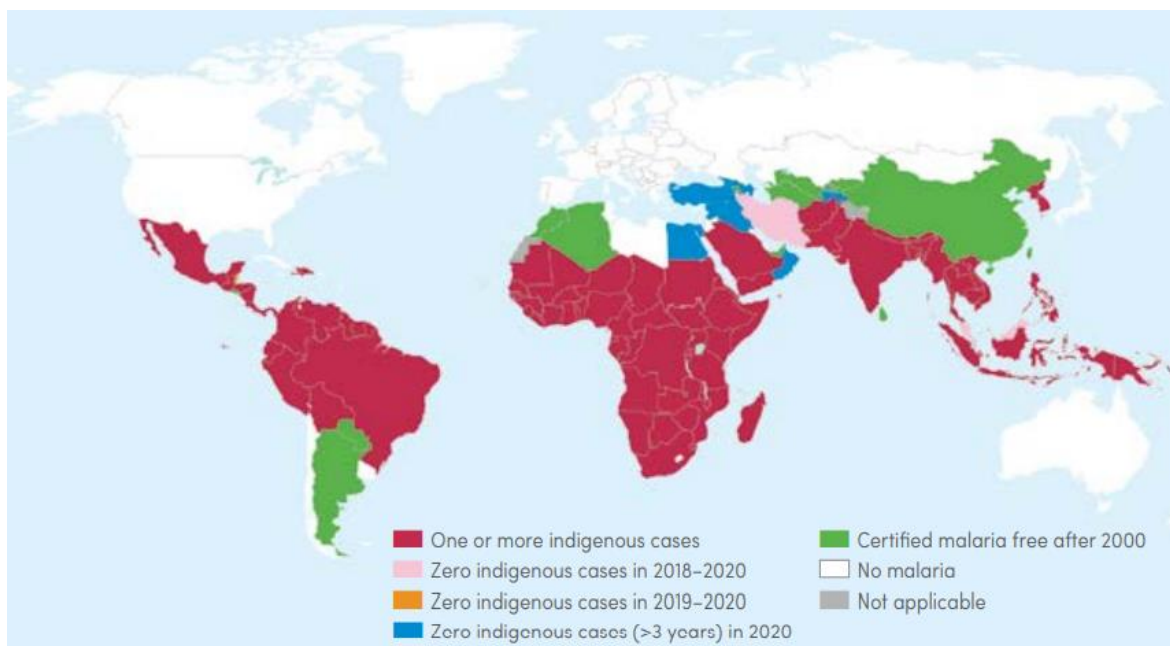


Figure 2: Situation des pays avec des cas indigène de paludisme entre 2000 et 2020 (16)

Certains groupes de population sont plus à risque de contracter la maladie et d'être atteints de formes graves, c'est le cas des enfants de moins de 5 ans, des femmes enceintes, des personnes atteintes du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et des voyageurs (20).

Le groupe le plus exposé à la mortalité par le paludisme est celui des enfants de moins de 5 ans (Tableau 1). En 2018, on comptait 272 000 enfants décédés avant leurs 5 ans, soit 67% de l'ensemble des décès causés par paludisme. On estime qu'un enfant meurt du paludisme dans le monde toutes les deux minutes (15,21).

Dans les régions où le paludisme est endémique, les femmes enceintes sont particulièrement exposées au risque d'infection puisque les anophèles ont une préférence pour ces dernières. Par ailleurs, le paludisme chez les femmes enceintes présente un risque pour la mère, le fœtus et le nouveau-né : anémies sévères voire mortelles chez la mère, avortement spontané,

enfant mort-né, prématurité, retard de croissance chez le fœtus, faible poids de naissance chez le nouveau-né et décès infantile (15,21,22).

Malgré une augmentation considérable des investissements dans la lutte contre le paludisme, assurer un financement suffisant est l'un des points essentiels. En 2018, c'est 2,7 milliards de dollars US qui ont été investis par les gouvernements des pays d'endémie et les partenaires internationaux. Les fonds internationaux ont représenté la principale source de financement dans les pays à faibles revenus. Les gouvernements des pays d'endémie ont participé à hauteur de 30% du financement total soit en moyenne 900 millions de dollars US, les deux tiers ont été investis dans des activités de contrôle menées par les programmes nationaux de lutte contre le paludisme et le tiers restant correspond aux coûts des soins dispensés aux patients (15). Le paludisme se concentrant majoritairement dans les pays les plus pauvres, le poids économique du paludisme apparaît donc encore plus difficile à absorber pour ces pays (23).

Des études menées dans des pays du monde entier ont démontré que le paludisme est une maladie étroitement liée à la pauvreté. Les communautés plus pauvres et habitant en milieu rural pourraient être plus susceptibles de souffrir du paludisme car leur environnement est plus accueillant pour les moustiques. La pauvreté pourrait également réduire la probabilité que les ménages adoptent les mesures préventives appropriées ainsi que les mesures curatives (24). En effet, d'après le rapport sur le paludisme dans le monde de 2018 (25), le revenu des ménages et le lieu de résidence ont un impact sur l'accès aux soins. Les ménages les moins pauvres et vivant en milieu urbain ont un meilleur accès aux soins. Cela peut donc entraîner une morbidité et une mortalité plus importante du paludisme dans les populations les plus pauvres. De plus, le paludisme pourrait appauvrir davantage les ménages en raison des coûts des mesures préventives et curatives associées à l'incapacité de travailler (24).

1.3 *Plasmodium spp.* : les parasites responsables du paludisme

Le paludisme est une parasitose, c'est-à-dire une maladie causée par un parasite. Les parasites responsables du paludisme sont des protozoaires du genre *Plasmodium*.

Le genre *Plasmodium* regroupe des parasites protozoaires de l'embranchement des Sporozoaires (ou Apicomplexes), ordre des *Haemosporidae*, famille des *Plasmodiidae* (8).

Il existe six espèces de *Plasmodium* qui ont été recensées comme étant pathogènes pour l'Homme : *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale curtisi*, *P. ovale wallikeri*, *P. malariae* et *P. knowlesi* (26,27). Il existe également d'autres espèces de *Plasmodium* que l'on retrouve chez les primates, les oiseaux et les reptiles (26).

P. falciparum et *P. vivax* sont les espèces dominantes responsables de la majeure partie de la morbidité et la mortalité associées au paludisme chez l'Homme. Ces espèces ont été largement étudiées alors que les autres espèces de *Plasmodium* pathogènes pour l'Homme restent mal connues.

P. falciparum est le parasite le plus fréquemment rencontré en Afrique où il était responsable, en 2018, de 99,7% des cas de paludisme. On le retrouve aussi en Asie du Sud-Est et en Amérique latine (15). *P. falciparum* est également le parasite responsable des formes de paludisme les plus graves puisqu'il peut entraîner un neuropaludisme, c'est-à-dire un syndrome neurologique complexe qui est possiblement mortel (28,29).

Concernant *P. vivax*, sa charge globale et la gravité de la maladie causée par celui-ci ont, pendant longtemps, été sous-estimées. Il est pourtant la principale cause de paludisme en dehors de l'Afrique. Il prédomine en Amérique où il représente 75.4 % des cas de paludisme et est également présent en Asie du Sud-Est et en Afrique de l'est (15,30). *P. vivax* tolère un plus large éventail de température que *P. falciparum*, ce qui peut expliquer sa distribution mondiale plus importante (31). *P. vivax* est responsable de fièvres tierces, c'est-à-dire des accès de fièvre qui réapparaissent le troisième jour, le plus souvent bénignes. Cependant, de plus en plus d'infections à *P. vivax* sont associées à des cas de paludisme compliqués voire mortels. Des rechutes de la maladie sont possibles pendant 4 ans. Cela est dû à des stades hépatiques endormis du parasite que l'on dénomme hypnozoïtes. Ce parasite pourra donc être problématique, par exemple en cas d'anémies sévères ou d'épisodes fébriles à répétition, particulièrement chez les enfants (32).

P. ovale spp. est majoritairement retrouvé en Afrique de l'Ouest. L'Homme reste l'unique réservoir de ce parasite qui se manifeste également par une fièvre tierce bénigne. Il n'est pas mortel mais il peut lui aussi entraîner des rechutes 4 à 5 ans après la primo-infection via les hypnozoïtes (30,33).

P. malariae a une distribution globalement mondiale mais il est très peu incriminé. Ce parasite induit des fièvres quarte sans être mortel. On appelle fièvre quarte des épisodes de fièvre réapparaissant le quatrième jour, après deux jours d'intervalle sans fièvre. Cependant il peut induire des recrudescences de paludisme jusqu'à 20 ans après la première infection. Dans le cas de *P. malariae* la réapparition du paludisme n'est pas due à des hypnozoïtes mais à la survie des parasites dans les globules rouges (30,34).

P. knowlesi est initialement connu comme un parasite présent chez les macaques des forêts d'Asie du Sud-Est. Ce parasite a été incriminé dans quelques cas de zoonoses, c'est-à-dire des cas de transmission de l'animal à l'Homme. Récemment, des études ont montré qu'il était responsable de nombreuses infections en Malaisie, dont des infections mortelles. En effet, les infections humaines à *P. knowlesi* étaient souvent identifiées à tort comme étant dues à *P. malariae* qui s'avère être plus bénin. De nombreuses recherches concernant ce parasite devraient donc suivre compte tenu des implications thérapeutiques et épidémiologiques (35).

Les parasites *Plasmodium spp.* se différencient entre eux par leur morphologie, leur biologie, leur impact clinique et leur répartition géographique. Cependant, toutes les espèces de *Plasmodium* pathogènes pour l'Homme ont un cycle de vie caractérisé par une phase sexuelle se produisant chez différentes espèces de moustiques anophèles et par une phase asexuée qui a lieu chez l'hôte vertébré (31). Le cycle de vie du parasite sera détaillé dans la partie 1.5.

1.4 L'anophèle femelle : moustique vecteur responsable de la transmission du paludisme

Ce sont les moustiques femelles du genre *Anopheles* qui sont responsables de la transmission des *Plasmodium* chez les mammifères et constituent les vecteurs du paludisme.

1.4.1 Différentes espèces d'anophèles et leur répartition

Le genre *Anopheles* regroupe des insectes de l'ordre des *Diptera* (insectes à deux ailes), de la famille des *Culicidae* (c'est-à-dire des moustiques), de la sous-famille des *Anophelinae*.

Au niveau morphologique, les anophèles possèdent la particularité d'avoir des ailes ornées d'écailles blanches et noires (36).

Le genre *Anopheles* compte approximativement 465 espèces recensées dans le monde dont 70 capables de transmettre le parasite du paludisme à l'Homme et pouvant donc être considérées comme vecteurs de la maladie (8,31,37).

Les anophèles ont une répartition quasiment mondiale à l'exception des zones polaires et de quelques îles, par exemple les Seychelles, la Nouvelle-Calédonie et les îles de la Polynésie Française. Les espèces ont été regroupées par région biogéographique puisque chaque espèce est spécifique d'une région (Figure 3) (36,37).

La principale espèce retrouvée en Afrique est *An. gambiae*. On peut également citer les espèces *An. funestus* et *An. arabiensis* très répandues en Afrique. En Amérique du Sud, l'espèce vectrice la plus importante est *An. darlingi*. En Australie, on trouve l'espèce *An. farauti*. Concernant l'Asie, une plus vaste variété d'espèces dominantes cohabite, parmi lesquelles on peut nommer : *An. sinensis*, *An. culicifacies* et *An. stephensi*. Les moustiques anophèles sont aussi présents en Europe bien que le paludisme ait disparu de cette région du monde depuis le XX^{ème} siècle ; les espèces *An. atroparvus* et *An. labranchiae* sont toutefois surveillées (37).

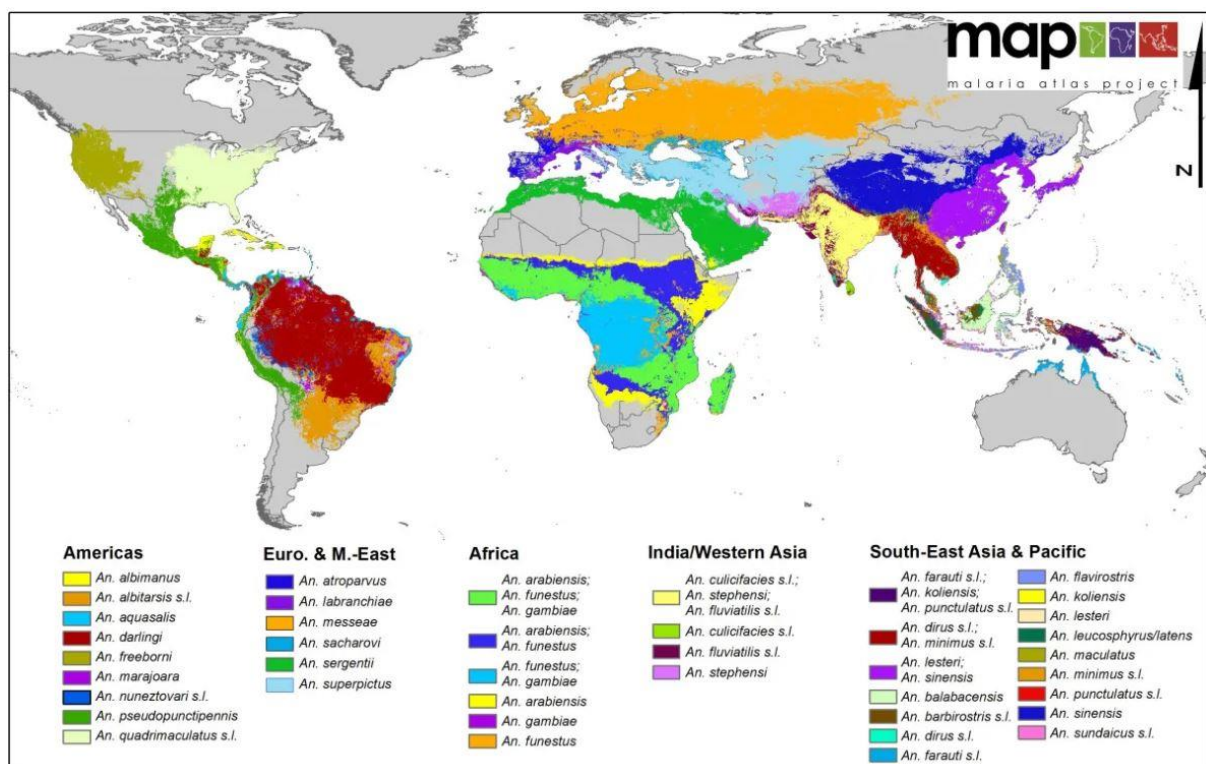


Figure 3: Carte de répartition par régions des principaux vecteurs du paludisme (37)

1.4.2 Cycle des anophèles et transmission du paludisme

Le cycle biologique des anophèles comprend deux phases. Une phase aquatique pour les trois premiers stades de vie de l'anophèle immature : œufs, larves et nymphes, suivie d'une phase aérienne chez l'anophèle adulte, également appelé imago. La durée totale de ce développement dépend des espèces et est fortement influencée par la température ambiante (8,36).

Les œufs des anophèles, de forme ovale, sont pondus isolément à la surface de l'eau, ils ont la particularité de posséder des flotteurs sur les côtés. Ces œufs vont libérer un à deux jours plus tard des larves. On compte quatre stades larvaires au cours desquels les larves vont gagner en taille avant le passage au stade supérieur. La mue du dernier stade larvaire permet le passage au stade de nymphe. La nymphe a la particularité de ne pas s'alimenter. Environ 48 heures après, les adultes anophèles émergent et s'accouplent. La femelle acquiert une réserve de sperme pour la durée de sa vie, stockée dans une spermathèque (8,36).

Les moustiques mâles et femelles se nourrissent de nectars floraux ou autres jus sucrés de plantes. Cependant, comme chez presque toutes les espèces de moustiques, la femelle adulte a besoin, pour le développement de ses œufs, d'un repas de sang qu'elle prélève sur un hôte vertébré. L'anophèle femelle est par conséquent un insecte hématophage c'est-à-dire qu'il se nourrit de sang. C'est ainsi, au cours de son repas, que le moustique femelle anophèle peut ingérer ou transmettre le parasite *Plasmodium* (8,31).

La femelle en quête d'un repas de sang est capable de localiser l'hôte en se dirigeant à distance par la perception de stimuli qui peuvent être variés (des stimuli olfactifs, le dégagement de CO₂, la chaleur et l'humidité du corps de l'hôte) et à plus courte distance par des facteurs visuels tels que les mouvements de l'hôte. Parmi les facteurs visuels, on peut aussi noter l'attraction de ces moustiques vers des couleurs plutôt foncées telles que le rouge, le bleu et le noir. Les femmes enceintes sont également plus attractives pour l'anophèle femelle (31,36,38).

Le repas de sang peut être pris dans la maison (moustiques endophages) ou à l'extérieur de l'habitation (moustiques exophages). Après un repas de sang, la femelle cherche un lieu de repos pour la digestion et la maturation des œufs, cela peut être en intérieur (comme les plafonds par exemple) ou en extérieur (au niveau d'un buisson par exemple). Les moustiques

sont dit endophiles si le repos se déroule en intérieur et exophiles si le repos se déroule en extérieur. Les anophèles présentent une position de repos particulière puisqu'ils maintiennent leur corps à l'oblique du support alors que les autres moustiques se tiennent parallèle à la surface (36).

Une fois la période de repos terminée, la ponte sera effectuée à la surface de l'eau d'un site propice. Chaque espèce a des exigences écologiques particulières et exploite une variété de surfaces aquatiques pour la ponte : mare, rizière, bord de fleuve ... Par exemple, *An. gambiae* apprécie particulièrement les eaux claires ensoleillées, sans végétation et pas au-dessus de 1000 m d'altitude. La femelle pond plus d'une centaine d'œufs puis repart en quête d'un nouveau repas de sang, c'est un cycle gonotrophique (Figure 4). La durée d'un cycle gonotrophique varie de 48 à 72 h et ce phénomène dure un mois, durée de vie moyenne d'un anophèle femelle (8,36).

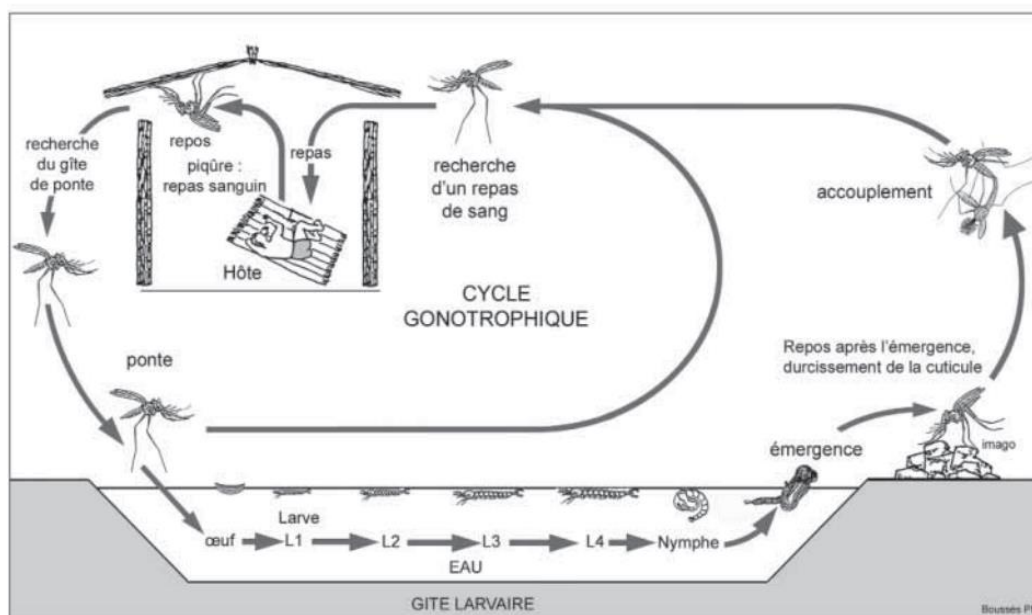


Figure 4: Cycle biologique de l'Anophèle (36)

Les anophèles ont une activité nocturne, c'est-à-dire qu'ils piquent entre le coucher et le lever du soleil. La plupart des vecteurs piquent entre 23 h et 3 h, cependant les piqûres sont possibles entre 18 h et 6 h. En fonction des espèces et des saisons, l'heure de piqure peut varier (8,36).

Seuls les anophèles sont capables de transmettre le paludisme à l'Homme. Cela suppose une adaptation entre le parasite, l'anophèle et l'Homme.

Le mécanisme de régulation de la température des anophèles est un point à évoquer concernant cette relation entre l'anophèle et le parasite. Un insecte hématophage a une température corporelle globalement égale à la température ambiante. L'absorption d'un repas de sang à 37°C devrait provoquer un choc thermique et tuer cet insecte. Pour pallier ce phénomène, les moustiques synthétisent des protéines de choc thermique et ils opèrent en plus des repas de sang rapides. Chez les anophèles, le mécanisme régulateur est différent car le repas de sang est plus long. Ainsi, lors de l'absorption de ce repas, l'anophèle émet une gouttelette d'urine et de sang à l'extrémité de l'abdomen, c'est la pré-diurèse (Figure 5). L'anophèle ayant une position oblique, cela permet le maintien en suspension de cette gouttelette qui prend alors la température ambiante et ainsi se refroidit. Par conduction et évaporation, la gouttelette refroidit également l'abdomen de l'anophèle. Les différentes espèces de *Plasmodium* sont thermosensibles, la température a un impact sur la période d'incubation du parasite dans le moustique. Ceci pourrait constituer une explication à l'association anophèle/*Plasmodium* puisque cette thermorégulation protège du stress thermique le moustique mais aussi le parasite (39).



Figure 5: Moustique anophèle (40)

Pour lutter contre ces vecteurs du paludisme que sont les anophèles, des produits insecticides sont utilisés, cependant des résistances existent. Une autre solution consiste à se protéger à l'aide de moustiquaires imprégnées d'insecticide. Ce type de moustiquaires a été largement distribué dans les villages des pays endémiques permettant une large réduction de la morbidité et de la mortalité, cependant un changement de comportement des anophèles est observé à la suite de la mise en place de cette stratégie de lutte. En effet les anophèles piquent en dehors des heures où les gens se mettent sous les moustiquaires, c'est-à-dire plus tôt dans la soirée ou bien plus tard au crépuscule. De plus, ces mesures de prévention semblent être à

l'origine d'une augmentation du nombre d'anophèles exophages (41). Ces outils de prévention mécanique seront détaillés dans la partie 1.8.1.

1.5 Le cycle de *Plasmodium spp*

Au cours de son développement, le parasite *Plasmodium spp* passe par différents stades et phases de multiplication. *Plasmodium spp* suit un cycle de vie indirect, c'est-à-dire qu'il passe par un hôte intermédiaire (l'Homme) et par un hôte définitif (l'anophèle femelle) (Figure 6).

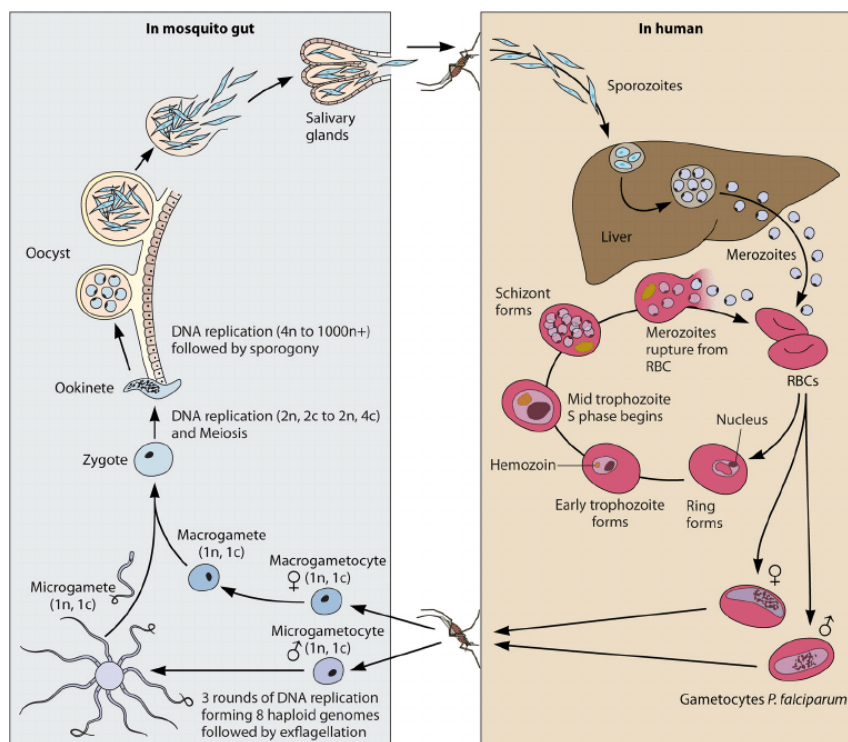


Figure 6: Cycle de vie du parasite (42)

1.5.1 Chez l'Homme

Chez l'Homme, il y a deux phases de multiplication asexuée : une phase hépatique et une phase sanguine.

Lors de la pique, l'anophèle femelle parasitée inocule dans la peau des centaines de sporozoïtes, stade du parasite présent dans les glandes salivaires du moustique. Les sporozoïtes accèdent à la circulation sanguine et rejoignent rapidement le foie avant l'activation du système immunitaire. Les sporozoïtes ayant atteint le foie vont subir une phase de multiplication au niveau des cellules hépatiques. La durée de cette phase intra-hépatique (ou pré-érythrocytaire) est de 7 à 15 jours selon les espèces de *Plasmodium*. La division des sporozoïtes aboutit à la formation de schizontes hépatiques contenant des milliers de

parasites appelés mérozoïtes (environ 40 000 pour *P. falciparum*). Le schizonte éclate et permet la libération des mérozoïtes qui vont alors passer dans le sang. Cette phase hépatique est asymptomatique (8,22,43–45).

Chez *P. vivax* et *P. ovale*, une part des sporozoïtes envahissant les cellules hépatiques n'évolue pas et va entrer en état de dormance dans le foie, ce sont les hypnozoïtes. Leur division n'a lieu qu'au bout de quelques mois voire quelques années (8,34).

La deuxième phase de multiplication est une phase sanguine appelée schizogonie. C'est une multiplication intra-érythrocytaire, c'est-à-dire à l'intérieur des globules rouges. La durée de cette multiplication est variable selon les espèces, allant de 48 à 72h, et va être responsable des cycles de fièvre. En effet, cette multiplication intra-érythrocytaire aboutit à la lyse des globules rouges parasités, lyse qui provoque chez le malade une anémie et les symptômes du paludisme. Le délai d'apparition des symptômes du paludisme est donc minimum de 9 jours après la pique par le moustique (34,43).

Les mérozoïtes libérés par le foie pénètrent donc dans les globules rouges pour subir plusieurs stades de maturation tout en continuant à se multiplier : trophozoïtes, schizontes sanguins puis corps en rosace capables, à la suite de la lyse des globules rouges, de libérer de nouveau des mérozoïtes. Les mérozoïtes libérés peuvent ainsi infecter de nouveaux globules rouges. Durant cette phase de multiplication, une partie des mérozoïtes pénétrant les globules rouges va se différencier en gamétocytes, forme sexuée du parasite. Il faut un gamétocyte mâle et un gamétocyte femelle pour infecter l'anophèle, permettant ainsi une fécondation et donc la continuité du cycle de vie du parasite (34,43).

L'Homme porteur de gamétocytes est un réservoir qui assure la transmission du parasite chez le moustique. La transmission directe d'Homme à Homme n'est pas possible, sauf dans de rares cas où la transmission du paludisme a lieu par transfusion de sang, par greffe d'organes ou par voie transplacentaire de la mère au fœtus (8,34).

1.5.2 Chez le moustique vecteur : l'anophèle

Chez le moustique, la phase de multiplication est sexuée et appelée sporogonie. En prenant un repas sanguin pour le développement de ses œufs, la femelle anophèle ingère le sang contenant des gamétocytes. Dans l'estomac de l'anophèle, le gamétocyte mâle (ou microgamétocyte) va donner huit gamètes mâles par ex-flagellation, alors que le gamétocyte

femelle (ou macro-gamétocyte) va donner un gamète femelle. La fécondation des gamètes dans l'estomac de l'anophèle va donner un œuf diploïde (c'est-à-dire à 2n chromosomes) appelé zygote. L'œuf va devenir mobile, c'est l'ookinète, et va traverser la paroi de l'intestin pour se fixer et se différencier sous forme d'oocyste. Des milliers de sporozoïtes vont se former à l'intérieur de l'oocyste. Lorsque l'oocyste éclate, il libère dans le système sanguin du moustique les sporozoïtes qui vont migrer vers les glandes salivaires, les sporozoïtes peuvent ainsi être transmis à l'Homme. Cette phase chez le moustique a une durée variable en fonction des espèces de *Plasmodium* et de la température extérieure (Tableau 2). Pour qu'il y ait transmission du parasite, il faut que la durée de vie de l'anophèle femelle soit supérieure à la durée du cycle sporogonique. Globalement, on remarque que plus la température est élevée, plus la durée du cycle sporogonique diminue, et par conséquent plus le risque de transmission augmente (8,36,43,46).

Tableau II : Durée (en jours) du cycle sporogonique en fonction des espèces plasmodiales et de la température environnante (36)

Température (en °C)	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>
33°C	Stoppée	Stoppée	Stoppée	Stoppée
30°C	7		10	8
27°C	8-9	12-14	14-15	10
25°C	10	16	15-20	12
20°C	16-17		25-30	23-24
18°C		Stoppée		Stoppée
16°C	Stoppée			

La connaissance du cycle du parasite a un grand intérêt, notamment dans la perspective de développement d'un vaccin, puisque le parasite possède différents antigènes de surface selon le stade du cycle (43).

1.6 Signes cliniques

C'est la lyse des globules rouges par le parasite qui aboutit à l'apparition des signes cliniques. On observe donc une période de latence clinique entre la pique par l'anophèle et l'apparition des symptômes. Cette période de latence est de 9 jours minimum et 3 mois maximum pour *P. falciparum* voire plusieurs années pour les autres espèces (47).

Les signes cliniques sont variables en fonction de l'espèce parasitaire en cause, en fonction de la parasitémie et du degré de résistance de l'individu (22).

Les signes cliniques du paludisme sont ceux d'une anémie hémolytique : une forte fièvre (par libération de substances pyrogènes lors de la lyse des globules rouges), un ictère et une splénomégalie (associé à la phagocytose des globules rouges) (47).

La fièvre évolue par accès avec des frissons, des sueurs, une sensation de froid, c'est l'accès palustre alterné par des périodes quasi-asymptomatiques. Ces cycles de fièvre coïncident avec la multiplication du parasite dans les globules rouges. La périodicité des cycles est dite tierce (c'est-à-dire toutes les 48 h) pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*, ou quarte (c'est-à-dire toutes les 72 h) pour *P. malariae*. Il faut cependant noter que le plus souvent, tous les globules rouges ne sont pas lysés en même temps, la fièvre donc est d'apparence plus ou moins continue (22,30,47).

Lors d'un accès simple, cette fièvre peut être accompagnée de divers symptômes tels que des maux de tête, des douleurs musculaires, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), et parfois de la toux. L'évolution est le plus souvent favorable après quelques jours (22,30,47).

Cependant, la fièvre peut également être accompagnée de signes cliniques de gravité tels que : des troubles de la conscience, des convulsions, un coma, une hypoglycémie, une détresse respiratoire, une détresse cardiocirculatoire, une anémie sévère, etc. Le neuropaludisme (ou accès pernicieux) est une forme grave du paludisme à *P. falciparum*. Il se caractérise par des atteintes viscérales sévères dont une encéphalopathie fébrile aiguë. En effet dans le cas d'un neuropaludisme, les globules rouges infectés par le parasite obstruent les vaisseaux sanguins irriguant le cerveau et cela peut être mortel en l'absence d'un traitement approprié (22,30,47).

Parmi les formes cliniques du paludisme à *P. falciparum*, on peut aussi citer le paludisme viscéral évolutif. Cette forme clinique intervient suite à des ré-infestations à *P. falciparum* chez des personnes dénutries, polyinfectées ou polyparasitées. Cela se manifeste par une légère fièvre, une anémie, une splénomégalie majeure et un retard staturo-pondéral chez l'enfant. Cela débouche le plus souvent vers un accès pernicieux secondaire (22).

1.7 Diagnostic biologique

Outre les signes cliniques qui permettent d'orienter le diagnostic, ce dernier est confirmé par la mise en évidence du parasite dans le sang. Pour cela, à partir d'un prélèvement sanguin, on peut identifier le parasite de manière directe au microscope ou bien de manière indirecte par la mise en évidence des antigènes du parasite dans le sang avec le test de diagnostic rapide (TDR). Un diagnostic précoce et précis du paludisme est essentiel pour une bonne prise en charge de la maladie. (48)

L'observation au microscope par un frottis en goutte épaisse et un frottis mince reste la technique de référence (47,49). Le frottis mince permet l'observation directe du parasite. Ainsi, il permet d'identifier l'espèce, de préciser son stade évolutif et d'indiquer la parasitémie (nombre de parasites par μL de sang) (Figure 7). Le frottis en goutte épaisse consiste à déposer une goutte d'eau distillée par-dessus la goutte de sang ce qui provoque une hémolyse des hématies, libérant le parasite hors de celle-ci. Cette technique ne permet pas l'identification de l'espèce mais a l'avantage d'être plus sensible : 10 à 20 parasites/ μL de sang (contre une sensibilité entre 100 et 300 parasites / μL pour le frottis mince).

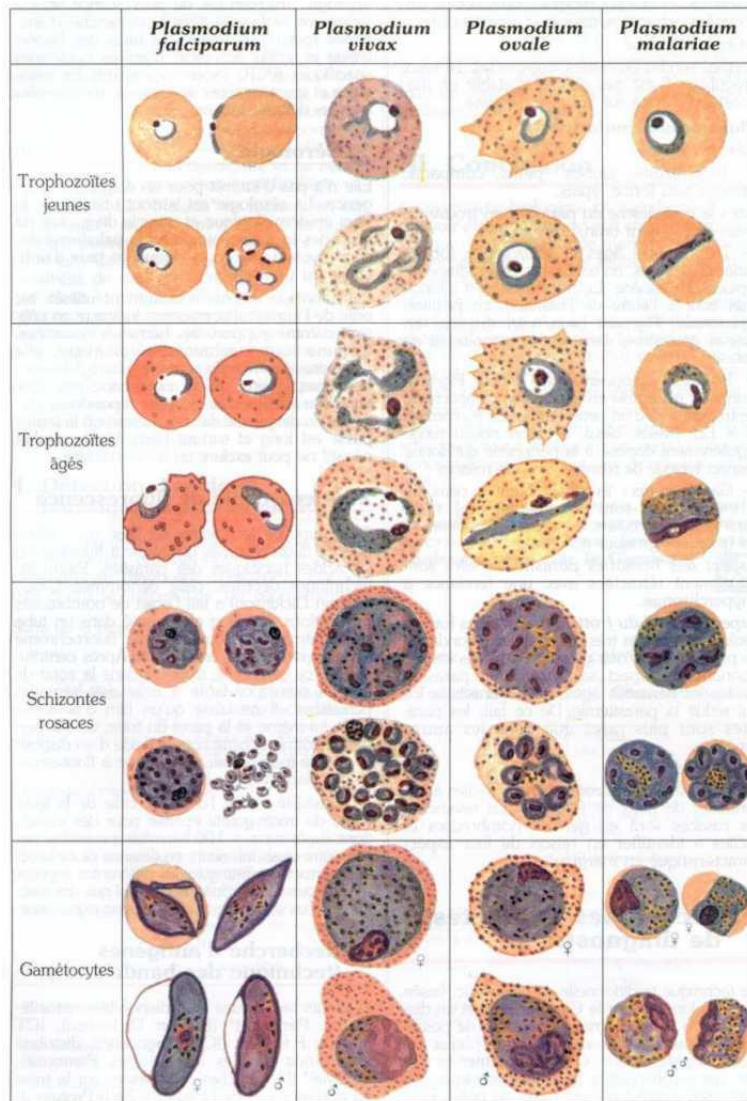


Figure 7: Identification de Plasmodium sur frottis mince (50)

Dans les zones où des services de microscopie ne peuvent pas être assurés (local, matériel et personnel de laboratoire qualifié), on utilise le TDR (17,51,52). Le TDR est réalisé à partir d'une goutte de sang prélevée par une piqûre au doigt. Il est facile d'utilisation et permet une lecture rapide et simple du résultat. C'est un test d'immuno-chromatographie sur bandelette reposant sur la détection d'antigènes des parasites. Pour *P. falciparum*, l'antigène recherché est la protéine riche en histidine 2 (HRP2) alors que pour *P. vivax*, c'est l'antigène pLDH qui est recherché. Pan-pLDH est un antigène non spécifique d'espèce et permet de détecter les autres espèces de *Plasmodium*. Il existe de multiples tests qui le plus souvent vont associer la détection de différents antigènes. Une variabilité liée à la performance des TDR pose quelques limites quant à leur utilisation. Cependant la qualité des TDR a considérablement augmenté ces dernières années. De plus, l'OMS a émis des recommandations quant aux critères de choix

pour l'achat des TDR, ainsi la sensibilité des TDR doit être au minimum de 75% à 200 parasites/ μ L.



Figure 8: Test de diagnostic rapide du paludisme négatif, campagne de prévention en Inde le 26 octobre 2018 (53)

La PCR (« polymérase chain reaction ») est une méthode d'amplification de l'ADN utilisée pour le diagnostic du paludisme d'importation (49). Cette méthode permet d'obtenir une valeur prédictive négative proche de 100%, puisqu'elle peut atteindre un seuil de sensibilité de 0,5 à 0,005 parasites/ μ L de sang. Cette technique permet par conséquent d'écarter l'hypothèse du paludisme chez un patient en retour d'une zone d'endémie. Cependant, en cas de diagnostic positif, un frottis sanguin devra être associé à cette technique.

1.8 Relations hôte-parasite et réponse immunitaire

Dans les zones où le paludisme est fortement endémique et où la transmission est stable tout au long de l'année, certaines personnes infectées par le paludisme ne développent pas ou peu de symptômes, c'est la conséquence d'une immunité acquise au cours de multiples infections par le parasite. Cette immunité ne permet pas une immunité complète vis-à-vis du paludisme mais permet une tolérance clinique et permet de limiter la parasitémie. Ces personnes sont dites semi-immunes (22,34,54).

Certains groupes de population ne présentant pas cette immunité sont donc plus à risque d'être atteints de formes graves. C'est le cas des enfants de moins de 5 ans, des personnes immunodéprimées (par exemple porteuses du VIH) et des voyageurs.

Les enfants de moins de 5 ans vivant en zone endémique sont fortement touchés par des infections à *P. falciparum* graves et représentent la majeure partie des décès causés par le paludisme. Cela s'explique par le fait qu'ils sont exposés au parasite sans avoir d'immunité contre ce dernier. C'est après plusieurs infections par le parasite durant les premières années de vie qu'ils vont acquérir une immunité et ainsi une forme de résistance contre le parasite (34).

On peut cependant noter qu'à la naissance les accès palustres sont rares. Les nouveau-nés, en zones d'endémie, sont protégés par les anticorps transmis par la mère via le placenta. Cependant cette protection ne perdure pas plus de six mois (22,34,54).

De plus, les parasites du paludisme ayant un caractère opportuniste, les personnes immunodéprimées font partie des populations à risque de paludisme grave.

A noter que l'immunité acquise contre le paludisme n'est pas durable (34). Par conséquent, les expatriés des pays endémiques rentrant chez eux ont perdu leur immunité précédemment acquise, ils sont donc également un groupe de population à risque.

Plasmodium sp. passe par plusieurs stades au cours de son cycle, se présentant sous différentes formes avec des antigènes différents. Les réactions immunitaires mises en jeu chez l'hôte sont donc différentes selon le stade évolutif du parasite (22,45). La réponse immunitaire sera plus importante durant la phase intra-érythrocytaire que durant la phase hépatique. La réponse immunitaire est une action des anticorps principalement. Mais d'autres mécanismes rentrent en jeu, la réponse immunitaire peut être médiée par les lymphocytes T CD8, les interférons γ et les cellules Natural Killer par exemple.

Cependant, pour contourner ces réactions immunitaires de l'hôte contre le parasite, ce dernier utilise différents mécanismes d'immunodéviations ou d'immunodépression, ce qui empêche une protection durable par les anticorps (22,45,54). Le parasite possède, entre autres, une grande diversité antigénique permettant une variation de l'expression des protéines de surface. C'est d'ailleurs cette diversité antigénique qui rend si complexe le développement d'un vaccin efficace.

1.9 Des moyens de prévention en zone endémique

1.9.1 Protection contre les piqûres de moustiques

La première ligne de prévention contre le paludisme est la protection contre les piqûres de moustiques anophèles, vecteurs du paludisme (8,55–57). Les moustiques anophèles piquent plutôt entre le coucher et le lever du soleil, c'est pourquoi en prévention du paludisme, la protection contre les piqûres doit être maximale la nuit. Il existe diverses mesures complémentaires permettant de limiter le risque de piqûre.

L'installation de moustiquaires au-dessus des lits est la meilleure protection vis-à-vis des piqûres nocturnes, notamment, si elle est imprégnée de perméthrine. La perméthrine (de la famille des pyréthriinoïdes) est une substance répulsive et insecticide, c'est-à-dire qu'elle a l'avantage d'éloigner les moustiques par effet répulsif et de tuer ceux qui persistent par effet insecticide (8).

Il est recommandé de porter des vêtements couvrant le corps : manches longues, pantalon et chaussures fermées, bien que cela puisse être contraignant lorsque les températures sont élevées. De plus, il a été montré que l'imprégnation des vêtements par la perméthrine est une mesure de protection supplémentaire qui améliore la prévention puisque les piqûres de moustiques peuvent également se faire à travers les vêtements (8,58,59).

Des solutions de trempage ou des sprays à base de perméthrine sont disponibles en pharmacie. Ces solutions peuvent être utilisées pour imprégner les moustiquaires et les vêtements, mais aussi les tentes, rideaux... La durée d'action et la résistance aux lavages est variable, il faudra par la suite procéder à une ré-imprégnation. La perméthrine n'étant pas absorbée par voie cutanée, le risque de toxicité semble être minime en condition normale d'utilisation (59).

La résistance aux insecticides semble cependant se répandre ces dernières années chez les vecteurs du paludisme. Il est probable que cette résistance aux insecticides réduise l'efficacité des moyens de prévention actuellement disponibles (8,15).

L'emploi d'un répulsif sur les parties du corps non recouvertes par des vêtements est une mesure complémentaire (55). L'application du répulsif doit être régulièrement répétée selon la durée d'action du produit. De manière générale, on recommande 1 à 2 applications par jour

chez l'enfant de moins de 12 ans et 3 applications par jour au-delà de 12 ans. Selon le contexte, l'application du produit devra être renouvelée : forte transpiration, baignade ... L'application de répulsif au niveau des mains doit être évitée, notamment chez les enfants en raison du risque d'ingestion. De plus, si une protection solaire est associée à l'utilisation d'un répulsif, il conviendra d'appliquer en premier la protection solaire, puis 20 minutes plus tard d'appliquer le répulsif. Il existe plusieurs principes actifs ayant montré leur efficacité répulsive : le DEET (N, N-diéthyl-méta-toluamide), l'icaridine et l'IR35/35 (éthyl-butyl-acétyl-amino-propionate). Le DEET est la molécule répulsive de référence et a été largement étudié jusqu'à présent. Dans le cadre de la prévention du paludisme, le répulsif doit contenir au minimum 30% de DEET, concentration recommandée pour les femmes enceinte et les enfants de 2 à 12 ans. Il existe quelques effets secondaires à l'application du répulsif tels que des irritations oculaires ou cutanées. De plus, des troubles neurologiques ont été rapportés en cas d'applications prolongées sur une surface étendue (60). A des concentrations entre 20 et 25%, l'icaridine est une alternative similaire au DEET à 50%. Enfin l'IR35/35 semble présenter une moins bonne efficacité que les deux précédents mais est moins irritant que ces derniers. Il est généralement dosé de 20 à 35% et une forte concentration sera recommandée dans le cadre de la prévention du paludisme. De nombreux produits répulsifs sont disponibles en pharmacie à différentes concentrations et selon différentes formes galénique (spray, gel, lotion, roll-on, stick...).

Enfin, il existe une multitude d'autres alternatives en prévention des piqûres de moustiques : bracelets imprégnés, tortillons fumigènes, climatisation, raquettes électriques, dispositifs à ultrasons, huile essentielle de citronnelle, homéopathie, consommation d'ail ou de vitamine B1 par exemple. Cependant, l'efficacité de ces alternatives n'est pas jugée suffisante pour être employées dans le cadre de la prévention du paludisme (55,56).

Afin de prévenir les piqûres de moustiques anophèles, il est également recommandé de limiter les activités extérieures nocturnes et proches d'un point d'eau (55).

Ces mesures de protection vis-à-vis des piqûres de moustique concernent aussi bien les habitants de zone endémiques que les voyageurs. De plus, d'autres moustiques sont susceptibles de transmettre des maladies, telles que le chikungunya, la dengue ou la maladie à virus Zika, d'où l'importance d'appliquer ces mesures de prévention tout au long de la journée (8).

1.9.2 Chimio prophylaxie et problématiques

Pour les voyageurs sans immunité contre le paludisme, la prévention vis-à-vis du paludisme repose principalement sur la protection contre les piqûres de moustiques mais elle peut être complétée, dans certaines situations, par la prise d'un traitement préventif : c'est la chimio prophylaxie antipaludique (CPAP) (57).

Selon le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (61), cinq schémas prophylactiques sont indiqués dans la lutte contre le paludisme (annexe 1). Les trois traitements principalement employés sont : la méfloquine LARIAM®, la doxycycline DOXYPALU® et l'association atovaquone-proguanil MALARONE®. En raison d'une résistance croissante à la chloroquine, la chloroquine NIVAQUINE® et l'association chloroquine-proguanil SAVARINE® sont des traitements pratiquement plus utilisés.

Ces traitements prophylactiques antipaludiques nécessitent une ordonnance (61).

Il ne sera pas toujours indiqué à un voyageur d'avoir recours à une CPAP. Avant la prescription de cette dernière, il faut évaluer la balance bénéfices-risques, c'est-à-dire confronter le risque de paludisme au risque d'effets indésirables du traitement (61).

Les points pris en compte pour évaluer le risque de paludisme sont : la ou les régions visitées, l'altitude, la saison, la durée du séjour et les conditions d'hébergement (61-63).

Concernant la durée du séjour en zone d'endémie, on distingue les séjours de courte durée, les séjours de longue durée et les séjours brefs mais répétés. En règle générale, la CPAP sera recommandée pour un séjour supérieur à 7 jours, et ne dépassant pas une durée de plus de 3 à 6 mois (61). C'est pourquoi dans le cas d'un séjour de plus de 6 mois ou lors de séjours brefs mais répétés (exemple de certaines professions) en zone d'endémie, le recours à une CPAP sera problématique puisqu'une CPAP prolongée est inappropriée (61). Ainsi, la prise d'une CPAP peut se limiter à couvrir la saison des pluies. L'information de ces voyageurs sur la réduction du risque de piqûres de moustiques et la détection des signes cliniques du paludisme sont primordiales. De plus, un traitement présomptif peut leur être prescrit, c'est-à-dire un traitement curatif d'urgence.

Le traitement prophylactique devra être adapté individuellement en fonction du profil du voyageur. En effet, le choix de la molécule prescrite sera fonction de l'âge et du poids, de l'état

de santé (comorbidités, immunodépression, splénectomie, grossesse, allaitement) et des possibles interactions médicamenteuses (61–63).

Les modalités d'administration doivent être prises en compte lors du choix de la molécule prescrite, puisque l'observance est un point clé de l'efficacité de la CPAP (61,62). En effet ce sont des traitements qui doivent être pris quotidiennement (1 comprimé/jour) hormis la Mefloquine, dont la prise est hebdomadaire (1 comprimé/semaine). De plus, les traitements préventifs antipaludiques doivent être débutés la veille du départ, puis doivent être pris en continu durant toute la durée du séjour et prolongés durant quatre semaines après avoir quitté la zone d'endémie. Il existe deux exceptions : la prise d'Atovaquone-Proguanil est seulement prolongée d'une semaine après avoir quitté la zone d'endémie et la prise de Mefloquine doit être débutée dix jours avant le départ et arrêtée trois semaines après avoir quitté la zone d'endémie.

Le prix du traitement impacte également la prescription puisque ces traitements ne sont pas remboursés par la sécurité sociale. Le prix varie considérablement d'une molécule à l'autre et peut représenter un budget conséquent lors d'un séjour de plusieurs semaines ou mois. C'est pourquoi le coût d'un traitement préventif peut être un frein au recours à la CPAP (57,61,62).

Ces traitements prophylactiques sont plutôt bien tolérés mais peuvent tout de même induire des effets indésirables (61,62). Les principaux effets indésirables évoqués lors de la prise d'une CPAP sont des troubles digestifs. Un risque de photosensibilisation lors de la prise de Doxycycline et des troubles psychiatriques (tels que des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la dépression, des vertiges par exemple) liés à la prise de Mefloquine sont également des effets indésirables fréquemment évoqués. Afin de limiter les effets indésirables, on conseille généralement de prendre la CPAP au moment du repas (pour limiter les troubles digestifs) le soir.

La CPAP ne se limite pas à une utilisation chez le voyageur non immunisé en zone endémique du paludisme. En effet, l'OMS recommande également le recours à une CPAP chez certains groupes de population résidant en zone de transmission modérée à élevée du paludisme : les femmes enceintes (traitement préventif intermittent : TPI), les nourrissons (traitement préventif intermittent des nourrissons : TPI_n) et les enfants de moins de 5 ans (chimio-prévention du paludisme saisonnier : CPS)(34,64,65). En effet, un TPI, c'est-à-dire

l'administration de 3 doses de sulfadoxine-pyriméthamine au cours de la grossesse, permet de réduire le risque de paludisme chez la mère ainsi que la parasitémie placentaire et présente des effets bénéfiques sur le poids de naissance. Concernant les nourrissons, le TPI n consiste également en l'administration de 3 doses de sulfadoxine-pyriméthamine, généralement à 10 semaines, 14 semaines et 9 mois lors de la consultation de vaccination. Enfin, c'est notamment lors de la saison des pluies, saison à forte transmission de paludisme, qu'une CPS par sulfadoxine-pyriméthamine ou amodiaquine est indiquée chez les enfants de moins de 5 ans. Ces mesures permettent de limiter le risque de paludisme non compliqué ou sévère au cours des premières années de vie. Malgré les bénéfices obtenus par cette chimioprophylaxie ciblée, quelques freins viennent limiter ces mesures préventives tels que le coût et les résistances aux traitements entre autres.

Enfin, la CPAP n'est pas efficace à 100%, c'est pourquoi elle ne dispense pas des mesures préventives vis-à-vis des piqûres de moustique et en cas de signes cliniques du paludisme, une consultation médicale est nécessaire (61).

Parallèlement aux traitements prophylactiques décrits, il est observé une augmentation ces dernières années, du recours à des compléments alimentaires à base d'artémisinine ou à de la phytothérapie à base de plante sèche d'*Artemisia annua* en prévention du paludisme (61). On peut supposer que cela vient pallier les freins liés à la CPAP : voyage au long-cour, effets indésirables et coût des traitements. Cependant, comme cela sera discuté dans le paragraphe 4.5, cette utilisation d'*A. annua* est déconseillée par les autorités de santé, n'ayant aucune garantie d'efficacité et risquant d'aggraver l'émergence de résistances aux traitements.

1.9.3 Le vaccin antipaludique RTS,S / AS01

Les stratégies actuelles de lutte contre le paludisme (CTA, TDR, chimioprophylaxie et prévention mécanique des piqûres de moustique) ont permis d'observer une réduction importante de l'incidence du paludisme et de la mortalité associée au paludisme. Cependant les chiffres restent élevés et le développement d'une résistance des parasites aux médicaments et d'une résistance des insectes aux insecticides risque d'entacher les progrès réalisés ces dernières années. C'est pourquoi le développement d'un vaccin antipaludique reste l'un des axes majeurs dans la stratégie de lutte antipaludique et l'éradication du paludisme (66,67).

De nombreux vaccins antipaludiques ont été testés ces dernières années visant différents stades du cycle de vie du parasite et différentes espèces. En 2015, le vaccin MOSQUIRIX RTS,S/AS01 a reçu un avis scientifique favorable de l'EMA (agence européenne du médicament) (68,69). En 2019, un projet pilote de vaccination a été introduit au Ghana, au Kenya et au Malawi chez des enfants âgés de 5 à 17 mois qui reçoivent 3 doses du vaccin RTS,S/AS01 à au moins 1 mois d'intervalle puis une 4^{ème} dose administrée 15 à 18 mois après la 3^{ème} dose (66,69,70).

Le vaccin RTS,S/AS01 est un vaccin contre les sporozoïtes (stade pré-érythrocytaire) de *P. falciparum*, fusionné avec l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (68). Ce vaccin a donné des résultats modestes lors de l'essai en phase 3 (71). En effet, bien que le vaccin ait montré une efficacité encourageante en réduisant de 50% l'incidence du paludisme chez les enfants âgés de 5 à 17 mois et une réduction du développement de formes graves du paludisme, l'immunité acquise par le vaccin réduit rapidement et la vaccination n'est pas corrélée à une diminution de la mortalité. De plus, il a été observé que le vaccin RTS,S/AS01 expose peut-être à un surcroît de méningites et de pneumonies chez certains enfants (enfants infectés par le VIH et enfants prématurés). La réussite du vaccin RTS,S/AS01 possède quelques limites telles que la protection modérée, le nombre de doses nécessaires pour maintenir l'efficacité, les effets secondaires et le coût du vaccin (72).

Le vaccin RTS,S/AS01 a ainsi poursuivi son évaluation sur des sites pilotes et dernièrement, en octobre 2021, l'OMS a indiqué le déploiement plus large de ce vaccin chez les enfants exposés à une transmission modérée ou forte de *P. falciparum* (73). Il s'agit d'une grande avancée, permettant de prévenir le paludisme, cependant ce vaccin doit être considéré comme un outil supplémentaire à la stratégie de lutte contre le paludisme et non comme un outil d'éradication en raison de son efficacité qui reste modeste.

Concernant les voyageurs en pays endémiques, il n'existe actuellement aucun vaccin antipaludique disponible et le vaccin RTS,S/AS01 n'a été ni conçu, ni testé sur une population adulte et non immunisée (72).

1.10 Traitements du paludisme et problématiques

Les différents agents thérapeutiques du paludisme se caractérisent par leur point d'impact sur les divers stades du cycle du parasite. On distingue donc des schizonticides hépatiques, des schizonticides sanguins d'action rapide ou lente, des gamétocytocides et des hypnozoïtociques (Figure 9).

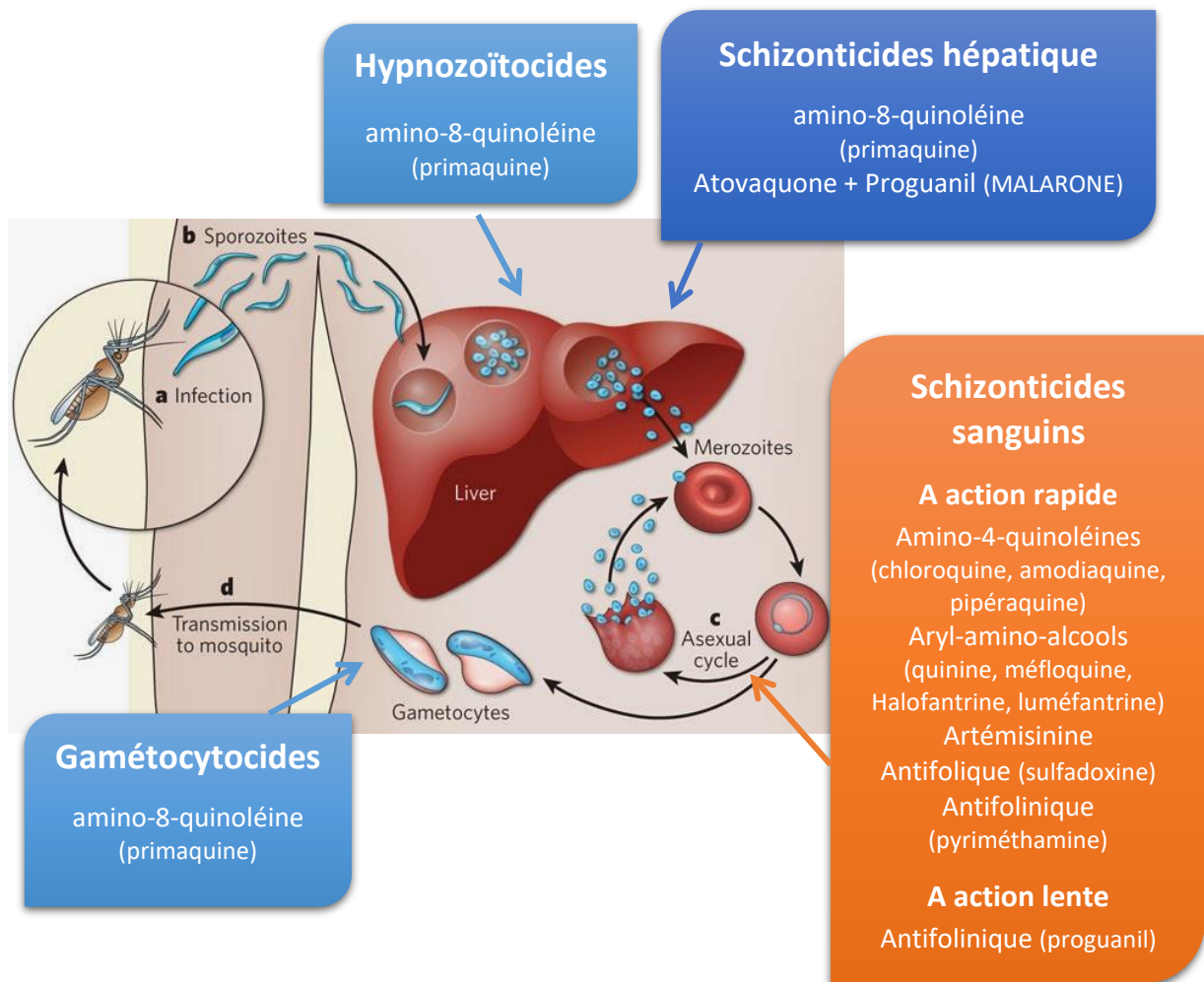


Figure 9: Cibles des agents thérapeutiques du paludisme, d'après (74)

Désormais, grâce aux TDR, tous les cas de paludisme peuvent être pris en charge rapidement. Les recommandations en première intention sont, d'après l'OMS, l'utilisation de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) sur une durée de trois jours pour traiter un paludisme non compliqué ou bien, l'injection d'artésunate dans le cas d'un paludisme grave (75).

Les CTA associent deux principes actifs ayant des modes d'action, des délais et des durées d'action différents. Les cinq CTA recommandés par l'OMS sont les suivantes (76):

- Artéméther + Luméfantrine
- Dihydroartémisinine (ou arténimol) + Pipéraquline
- Artésunate + Amodiaquine
- Artésunate + Mefloquine
- Artésunate + Sulfadoxine + pyriméthamine

Ce sont les deux premières CTA : artéméther + luméfantrine (RIAMET®) et dihydroartémisinine + pipéraquline (EURARTESIM®) qui sont utilisées en France et que l'on retrouve dans le Vidal Reco (annexe 2)(77).

Les CTA associent des dérivés de l'artémisinine (artésunate, artéméther et dihydroartémisine) à d'autres molécules antipaludiques, telles que des dérivés quinoléiques ou bien des antifolates. Les dérivés quinoléiques vont avoir une action antipaludique par inhibition de l'hème polymérase. Parmi les dérivés quinoléiques on distingue les amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine, pipéraquline) et les aryl-amino-alcools (quinine, méfloquine, luméfantrine, halofantrine). Les antifolates (pyriméthamine, sulfadoxine, ...) sont des schizonticides sanguins qui agissent au niveau de la voie de synthèse des folates, ce qui entraîne l'interruption de la synthèse de l'ADN (74,78).

Les CTA chez la femme enceinte au cours du premier trimestre de grossesse ne sont utilisées qu'en seconde intention, en cas d'échec du traitement de première intention qui est l'association de la quinine et de la clindamycine durant sept jours (76).

La chloroquine peut être utilisée pour traiter un paludisme non compliqué qui n'est pas à *P. falciparum* dans les zones où il n'y a pas de résistance à la chloroquine (75,77).

En prévention des rechutes, la primaquine agissant au niveau hépatique, sur les hypnozoïtes, peut être ajoutée au traitement en cas de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale*. Dans ce cas, elle est utilisée à raison de 0,25 à 0,5 mg/kg/j pendant 14 jours. La primaquine est également utilisée pour son action gamétocytocide lors d'une infection à *P. falciparum* en dose unique, en complément d'une CTA, afin de réduire la transmission du paludisme. La primaquine bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France à partir de l'âge de 6

mois (76,77). Cependant, le traitement par la primaquine doit être ajusté en fonction de l'activité enzymatique de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (75).

Le paludisme grave est une urgence. Il sera traité par administration de 2,4 mg/kg d'artésunate par voie parentérale (ou parfois par voie rectale pour les enfants) à 0h, 12h et 24h, cela peut être poursuivi toutes les 24h si la voie orale n'est pas possible, durant 7 jours maximum. Le traitement est complété par une CTA de 3 jours lorsque la voie orale est de nouveau possible. En seconde intention, les formes graves du paludisme peuvent également être traitées par l'artéméther en intramusculaire ou la quinine par voie intraveineuse. Le recours à ces derniers est retenu si l'artésunate n'est pas disponible dans les deux heures sur le site hospitalier (75–77).

Tableau III : Médicaments antipaludiques disponibles en France (74,76,77)

Principe actif	Spécialités	Présentations	Recommandations	Posologies	Commentaires
Artéméther - luméfantrine (CTA)	RIAMET® (disponible en France), COARTEM®*, AMATEM®*, LONART®*	Cp 20 mg/120 mg			
Arténimol - pipéraquline (CTA)	EURARTESIM® (disponible en France), DUO- COTECXIN®*, ARTEKIN®*	Cp 320 mg/40 mg	Traitement de 1^{ère} intention du paludisme non compliqué à <i>P. falciparum</i>	Traitement sur 3 jours	
<i>Artésunate – Amodiaquine (CTA)</i>	COARSUCAM®*	Cp 100 mg/270 mg			
<i>Artésunate – Méfloquine (CTA)</i>	ARTEQUIN®*	Cp 50 mg/125 mg			
<i>Artésunate - Sulfadoxine – pyriméthamine (CTA)</i>	AMALAR PLUS®*	Cp 100 mg/200 mg/25 mg			

Artésunate	MALACEF®	Poudre et solvant 60 mg	Traitement de <u>1^{ère} intention</u> du paludisme grave	2,4 mg/kg à 0, 12 et 24 heures puis relai par une CTA per os	En cas de voie orale impossible, le traitement par MALACEF pourra être poursuivi jusqu'à sept jours
Atovaquone- proguanil	MALARONE®	Cp pédiatrique 62,5 mg/25 mg Cp adulte 250 mg/100 mg	Indiqué en chimioprophylaxie, il est utilisé 2nd intention en traitement du paludisme non compliqué à <i>P. falciparum</i> pour les voyageur en dehors d'une zone endémique	Traitement en une prise par jour durant 3 jours	
Chloroquine	NIVAQUINE®	Sirop 25 mg/5 mL Cp séc 100 mg	Traitement de <u>1^{ère} intention</u> du paludisme non compliqué à <i>P. vivax</i>, <i>P. ovale</i>, <i>P. malariae</i> et <i>P. knowlesi</i> en dehors des zones de résistances à la chloroquine	Dose initiale de 10 mg/kg, suivie de 10 mg/kg le deuxième jour et de 5 mg/kg le troisième jour.	

Clindamycine	DALACINE®	Sol inj 600 ou 900 mg	Traitement de 1^{ère} intention du paludisme non compliqué à <i>P. falciparum</i> lors du premier trimestre de grossesse	10 mg/kg/8 heures	En association à la quinine, pendant trois à sept jours par voie parentérale
Doxycycline	DOXY®, DOXYPALU®, GRANUDOXY®	Cp 50 mg Cp 100 mg Cp séc 100 mg	Indiqué en chimio prophylaxie, elle est parfois utilisée en association avec l'artésunate ou la quinine dans le paludisme grave ou le paludisme non compliqué à <i>P. falciparum</i>	200 mg/j pendant 7 jours	
Primaquine	PRIMAQUINE®	Cp 7,5 ou 15 mg	En prévention des rechutes lors d'une infection par <i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i> Pour limiter la transmission de <i>P. falciparum</i>	0,25 à 0,5 mg/kg/j pendant 14 jours 0,25 mg/kg/j en dose unique	Le statut G6PD des patients doit être utilisé pour guider l'administration de primaquine lors de la prévention des rechutes.

Quinine - Cinchonidine	QUINIMAX®	Cp séc 125 ou 500 mg Sol inj 125 mg/mL, 250 mg/2 mL ou 500 mg/4 mL	<p>Quinine par voie parentérale en 2^{nde} intention dans le traitement du paludisme grave</p> <p>Quinine orale en 2^{nde} voire 3^{ème} intention dans le paludisme non compliqué à <i>P. falciparum</i> ou bien en 1^{ère} intention lors du premier trimestre de grossesse</p>	24 mg/kg d'alcaloïde-base de quinquina par jour en trois prises, pendant 5 à 7 jours
-----------------------------------	-----------	--	--	--

* En gris et italique, les CTA non commercialisées en France

La mise en place rapide d'un traitement efficace (notamment grâce aux TDR) permet une nette réduction de la mortalité. De plus, cela permet de limiter la transmission (34). Cependant, quelques freins viennent limiter ces progrès dans la lutte contre le paludisme.

En effet, l'augmentation de la résistance de *P. falciparum* aux médicaments menace une fois de plus un traitement antipaludique efficace (annexe 3) (79). Avec le temps, certaines résistances des parasites aux médicaments sont apparues. C'est le cas pour la chloroquine dans les années 1950 et plus récemment, en 2008, de l'artémisinine. La résistance aux antipaludiques a émergé en Asie du Sud-Est, plus précisément au Cambodge, puis en Amérique du Sud et s'est ensuite étendue en Afrique. L'émergence de résistance peut avoir un grand impact sur la morbidité et la mortalité du paludisme. En effet, l'émergence de cette résistance à l'artémisinine occasionne désormais des échecs du traitement par CTA. C'est pourquoi, une surveillance étroite de l'émergence et de la distribution de la résistance à l'artémisinine et aux autres antipaludiques est nécessaire afin d'apporter une réponse rapide et de développer des stratégies de contrôle. Cette surveillance est possible notamment grâce à l'identification de marqueurs moléculaires de résistance aux antipaludiques, par exemple au niveau du gène Kelch 13 pour la surveillance de la résistance à l'artémisinine.

La résistance aux antipaludiques concerne également *P. vivax* (79). En effet, une résistance à la chloroquine a été identifiée à la fin des années 1980 en Nouvelle-Guinée. Seule une résistance à la chloroquine est connue jusqu'à présent chez *P. vivax*.

Une mauvaise utilisation des médicaments et la contrefaçon des traitements sont probablement fortement impliquées dans l'émergence de résistance aux antipaludiques (79).

En effet, la contrefaçon de médicaments est un fléau auxquels n'échappent pas les traitements antipaludiques (80,81). D'après un article de 2018, il a été retrouvé que près d'un antipaludique sur cinq était contrefait ou de qualité inférieure dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (82). Or, la vente de médicaments antipaludiques contrefaits et de qualité inférieure, contenant une quantité de principe actif moindre, augmente le risque de mortalité, vient entraver les efforts de lutte contre le paludisme et contribue à l'accroissement des résistances aux médicaments (80,83,84).

Plusieurs exemples d'utilisation de médicaments en dehors des recommandations peuvent également être énoncés (79,85). Par exemple, il a été retrouvé qu'au Cambodge, de la

chloroquine était ajoutée au sel de table en mesure de prophylaxie dans les années 1960. On peut aussi noter l'utilisation d'artémisinine en monothérapie plutôt qu'en CTA ou encore l'utilisation prophylactique d'artémisinine en tisane par exemple.

De par cette émergence de résistance, le développement de nouveaux traitements est nécessaire. Plusieurs nouvelles molécules antipaludiques sont en cours de développement, on peut citer par exemple l'association artefénomel + ferroquine et l'association luméfantrine + KAF156 qui sont en phase 2b (86).

2 *Artemisia annua* ou Armoise annuelle

2.1 L'histoire d'*Artemisia annua*

A. annua ou armoise annuelle se nomme en chinois Qing Hao (青蒿) qui signifie « herbe verte » (87).

Son histoire est ancienne puisque le Qing Hao a été décrit pour la première fois en l'an 168 avant JC comme plante médicinale pour les hémorroïdes. Au 4^{ème} siècle, Ge Hong implique pour la première fois le Qing Hao comme plante médicinale pouvant traiter le paludisme. Ainsi, dans son livre *A Handbook of Prescription for Emergencies*, Ge Hong a décrit une méthode d'utilisation d'*A. annua* très précise qui consistait à tremper la plante fraîche dans deux litres d'eau, puis de l'essorer et ainsi boire le jus dans son intégralité. (87,88)

Le Qing Hao est couramment mentionné dans la littérature de médecine traditionnelle chinoise pour diverses applications cliniques, cependant peu d'explications ont été données sur l'espèce ou les parties efficaces (89). Le nom de Qing Hao désigne *Artemisia* en général cependant il existe différentes espèces utilisées en médecine traditionnelle chinoise : *A. annua* L., *A. apiacea* Hance, *A. scoparia* Waldst. et kit., *A. capillaris* Thunb., *A. japonica* Thunb. et *A. eriopoda* Bunge.

Pendant la guerre du Vietnam (1965-1975), le gouvernement chinois a mis en route en 1967 le projet 523, programme secret de recherche antipaludique sur les plantes médicinales chinoises, en soutien pour l'armée Nord-Vietnamienne, suite au ravage fait par le paludisme (87,88,90).

Ainsi, au début des années 70, le groupe de recherche dirigé par Tu Youyou, a isolé d'*A. annua* une molécule efficace contre le paludisme, l'artémisinine, qui s'est avérée avoir une efficacité d'inhibition sur le parasite du paludisme de 100% chez la souris. Cette découverte a conduit à la réalisation de nombreux travaux chimiques, pharmacologiques et cliniques sur *A. annua*. (88,89).

L'intérêt pour *A. annua* et son usage s'est étendu dans le monde et c'est aujourd'hui une plante qui occupe une place importante dans la lutte antipaludique.

2.2 Botanique

2.2.1 Classification botanique



Scientific classification

Kingdom:	Plantae
Division:	Magnoliophyta
Class:	Magnoliopsida
Order:	Asterales
Family:	Asteraceae
Genus:	<i>Artemisia</i>
Species:	<i>A. annua</i>

Binomial name

Artemisia annua

Figure 10 Classification botanique d'*A. annua* (87)

L'armoise annuelle est une plante à fleurs (c'est-à-dire division des Magnoliophytes ou Angiospermes) de la classe des Magnoliopsides (ou Dicotylédones) et de la famille des Astéracées. Le genre *Artemisia* regroupe une grande diversité d'espèces puisque l'on compte entre 200 et 400 espèces d'*Artemisia* (87).

2.2.2 Description botanique d'*Artemisia annua*

L'armoise annuelle est une plante annuelle herbacée de grande taille, allant de 40 cm jusqu'à 2 m de hauteur. Elle est glabre (c'est-à-dire sans poils) et dégage une forte odeur aromatique (88).

Les tiges sont dressées, cylindriques, étroites (6 mm de diamètre) et très ramifiées. Elles sont de couleur verte lorsqu'elles sont jeunes et deviennent brun-jaunâtre en vieillissant (88).

La base de la plante est souvent enveloppée de feuilles décombantes, c'est-à-dire qu'elles s'élèvent d'abord puis retombent vers la terre. Les feuilles caulinaires sont alternes, bipennatiséquées, à segment linéaire dentelé, et de 4 à 7 cm de long. La couleur des feuilles varie du vert clair au vert foncé (88,91).

L'inflorescence est en panicules. Les fleurs ont une couleur jaune et sont disposées en capitules. Les capitules sont globuleux, petits (2 à 3 mm), courtement pédonculés et à involucre blanchâtre (88,92).

Les fruits sont des akènes ovoïdes, minuscules et de couleur brun clair. A l'intérieur du fruit on trouve une unique graine oblongue et brunâtre, d'environ 1 mm de longueur, qui sera utilisée pour le semis (88,93).

2.3 Répartition et production d'*Artemisia annua*

L'armoise annuelle est originaire de Chine, plus particulièrement des provinces de Suiyuan et Chahar. La culture d'armoise annuelle s'est largement répandue dans le monde : Vietnam, Kenya, Tanzanie, Argentine, Nigeria, République Démocratique du Congo... Cependant, la Chine reste le plus grand fournisseur de matières premières d'*Artemisia annua* sur le marché mondial (91).

C'est une plante ayant une grande adaptabilité. En effet, elle est largement distribuée dans le monde, on la retrouve dans les régions tempérées, tempérées fraîches et subtropicales. De plus, elle pousse à différentes altitudes : on la retrouve à 50-500 m d'altitude au Vietnam et à 1000-1500 m d'altitude au Kenya.

Le cycle de croissance d'*A. annua* se décompose en six étapes : le semis, la ramification, le bourgeonnement, la floraison, la fructification et la sénescence. La durée de chaque période est variable selon la graine, les techniques, les sites et les conditions de culture (94).

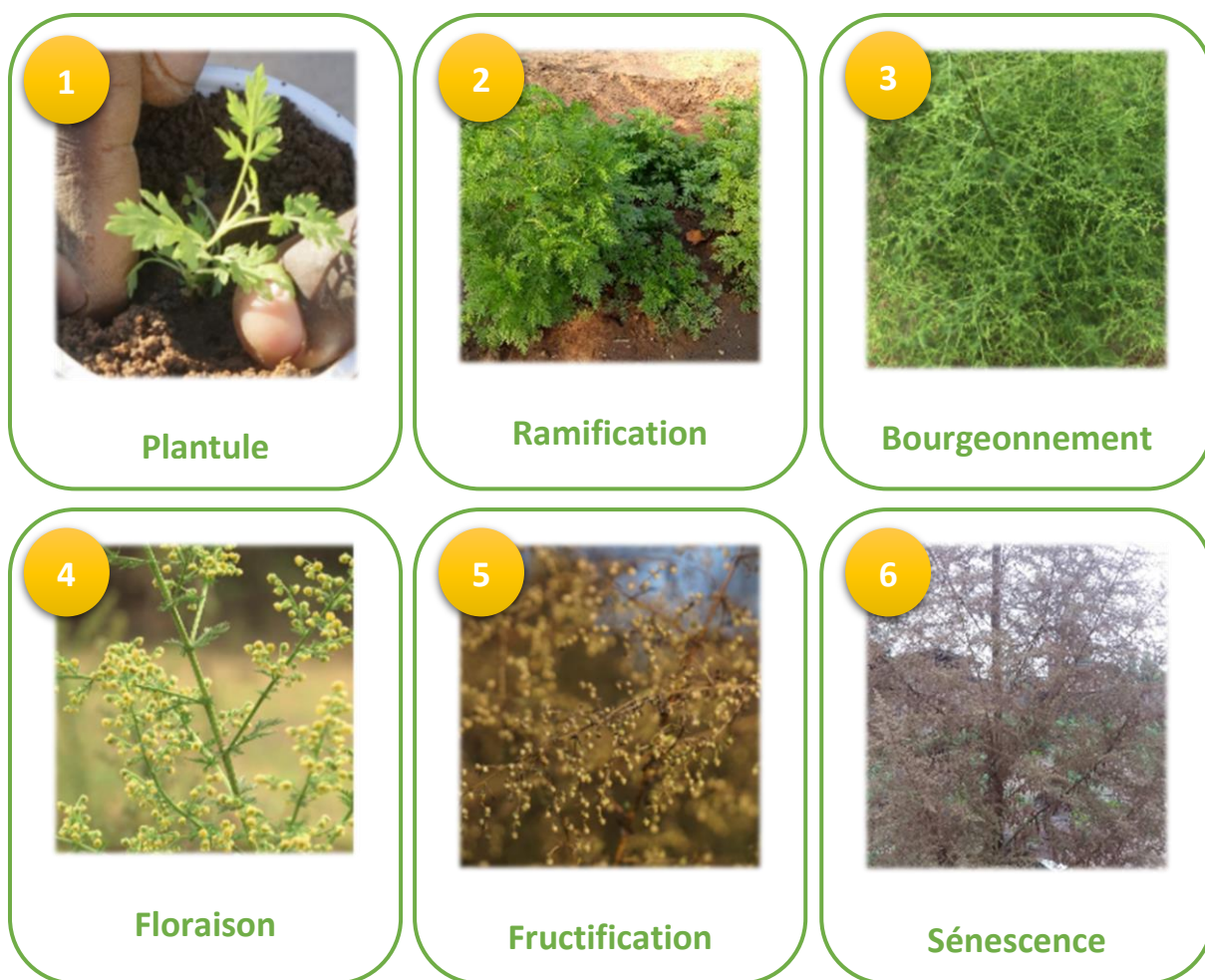


Figure 11 Les six étapes de développement d'*A. annua* d'après (95)

La biomasse d'*A. annua* augmente lors de la période de croissance pour atteindre son maximum avant le bourgeoisement des fleurs (94).

Bien que ce soit une plante avec une grande adaptabilité, c'est également une plante avec quelques exigences écologiques (93,94) :

- Photopériode : l'armoise annuelle est une plante à jours courts, c'est-à-dire que la floraison est induite lorsque la durée du jour est inférieure à un seuil que l'on appelle « photopériode critique », qui est d'environ 13,5 heures pour *A. annua* (94).
- Ensoleillement : le temps d'ensoleillement est un point important pour la croissance d'*A. annua*, en effet, elle nécessite environ 1000 heures d'ensoleillement par an.
- Température : la température de germination des graines est supérieure à 7°C et la température de croissance optimale se trouve entre 20 et 25°C.
- Sol : c'est une plante qui pousse dans la plupart des sols à condition que le pH du sol soit compris entre 4,5 et 8,5. De plus, elle requiert un sol avec un bon drainage.

- Besoins en eau : *A. annua* a des exigences plutôt strictes concernant l'approvisionnement en eau lorsque les plants sont jeunes puisqu'ils sont sensibles à la sécheresse et à l'engorgement.

L'artémisinine, substance active antipaludique, est extraite des parties aériennes d'*A. annua*. Des conditions de production d'*A. annua* optimales sont nécessaires afin d'avoir un bon rendement : quantité de feuilles séchées par hectare et teneur de la plante en artémisinine.

En effet, le rendement est variable selon la graine utilisée et les conditions géographiques vues précédemment : altitude, temps d'ensoleillement, température, caractéristique du sol, précipitations. De plus, une récolte au moment approprié est un point d'une grande importance : en effet, le rendement des feuilles d'*A. annua* et de la teneur en artémisinine sont réduits si la récolte est trop précoce ou trop tardive (93,94).

C'est en 2004 qu'un véritable changement est intervenu dans le marché de l'artémisinine annuelle, puisque l'OMS reconnaît les CTA comme traitement de référence du paludisme (96).

Ainsi, la demande en *A. annua* a explosé en 2004. Cependant, la culture d'*A. annua* nécessite un minimum de 6 mois et la fabrication du produit fini nécessite au moins 2 à 5 mois. C'est pourquoi une prévision fiable des besoins mondiaux en CTA est essentielle, afin d'adapter la production agricole à la demande. Ainsi, en 2004, l'augmentation rapide de la demande de CTA n'a pas été prévue à temps pour une augmentation de la production agricole. Pour répondre partiellement aux besoins, la cueillette de plantes sauvages en Chine a été augmentée et le prix des feuilles d'artémisinine annuelle est passé de moins de 300 \$/tonne à plus de 1600 \$/tonne de feuilles séchées. À la suite de cette augmentation du prix de la feuille d'*A. annua*, la production d'artémisinine annuelle a explosé à son tour. La production en 2006 est devenue supérieure aux besoins en artémisinine annuelle, ce qui a eu pour conséquence une nette diminution du prix de la tonne de feuille séchée d'*A. annua*. L'artémisinine étant toujours extraite d'*A. annua*, le but est d'avoir des prévisions fiables et un juste prix afin que les producteurs d'*A. annua* n'abandonnent pas leurs cultures et d'avoir de bonnes conditions de culture, tout en ayant un prix raisonnable de production du médicament (96,97).

2.4 Composition chimique

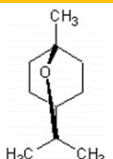
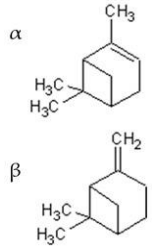
Suite à la découverte de ses propriétés antipaludiques, *A. annua* a fait l'objet de nombreuses recherches phyto-chimiques. Ces recherches ont permis d'identifier un nombre important de composants dont des monoterpènes, des sesquiterpènes, des flavonoïdes et des coumarines qui sont les composants majoritaires d'*A. annua* (88,91,98,99).

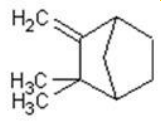
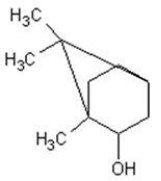
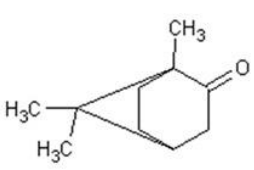
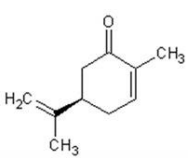
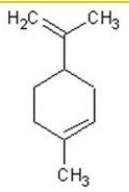
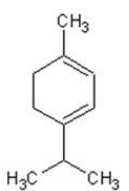
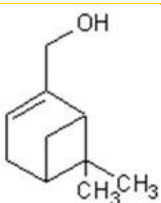
Ces composés sont des métabolites secondaires de la plante c'est-à-dire qu'ils sont synthétisés par la plante et assurent des fonctions non essentielles, ils sont impliqués dans les interactions écologiques entre la plante et son environnement.

2.4.1 Les monoterpènes

Les monoterpènes sont une classe de terpènes, formés par deux unités d'isoprène (C_5H_8), soit une formule moléculaire brute $C_{10}H_{16}$. Ils vont permettre à la plante une défense contre les facteurs de stress et vont agir comme signaux chimiques grâce auxquels la plante communique avec son environnement. Les monoterpènes constituent les principaux composants de l'huile essentielle d'*A. annua* et lui confèrent sa forte odeur aromatique. Les principaux composants de cette huile essentielle sont : le 1,8-cinéole, l' α - et le β -pinène, le camphène, le bornéol, le camphre, la carvone, le limonène, l' α -terpinène et le myrténol. La structure et l'activité biologique de ces composés sont détaillées dans le tableau 4 ci-dessous. Parmi les principales activités, on peut citer une activité antibactérienne, anti-inflammatoire, antioxydante et insecticide (99).

Tableau IV Structure et activités biologiques des principaux monoterpènes de l'huile essentielle d'*A. annua*, d'après (99–105)

Composés	Structures chimiques	Activités biologiques
1,8-cinéole		Mucolytique et expectorant, anti-inflammatoire, antibactérien, antiviral, antitumoral
α - et- β -pinène		Antibactérien, antifongique, antitumoral, anti-inflammatoire, antalgique

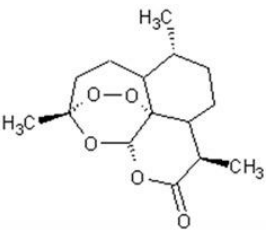
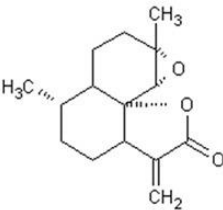
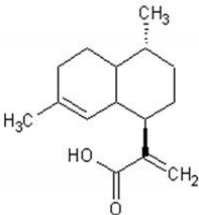
camphène		Insecticide, antitumoral, Antioxydant et anti-inflammatoire
bornéol		Antalgique et anesthésiant, anti- inflammatoire, neuroprotecteur
camphre		Antiseptique pulmonaire, bronchodilatateur et expectorant, antalgique, anti-inflammatoire
carvone		Sédatif et antalgique, antimicrobien
limonène		Antioxydant, anti-inflammatoire, antitumoral, antiseptique, antiviral, gastroprotecteur
α -terpinène		Antioxydant
myrténol		Analgésique, anti-inflammatoire, antioxydant, neuroprotecteur

2.4.2 Les sesquiterpènes

Les sesquiterpènes sont une classe de terpènes, formés par trois unités d'isoprènes, soit une formule moléculaire brute $C_{15}H_{24}$. Ils ont un rôle de défense contre les organismes extérieurs à la plante. *A. annua* regroupe plus d'une trentaine de composés sesquiterpéniques, localisés principalement dans les parties aériennes de la plante, dont les principaux sont l'artémisinine, l'artéannuine B et l'acide artémisinique. Comme le montre le tableau 5, l'artémisinine est le

seul composé à avoir fait preuve d'une activité antipaludique. Cependant, il a été montré que l'efficacité antipaludique de l'artémisinine est significativement améliorée lorsqu'elle est associée à d'autres composés d'*A. annua* tels que les terpènes, les flavonoïdes, les acides phénoliques et les polysaccharides (99).

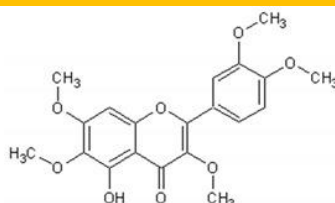
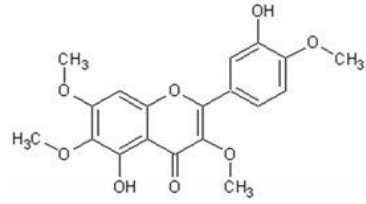
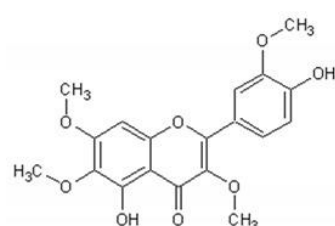
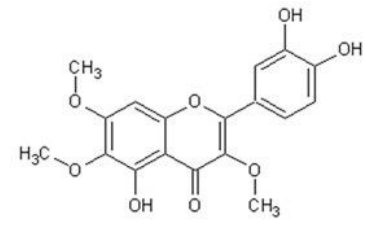
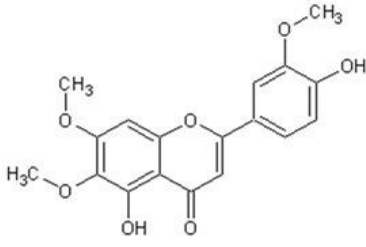
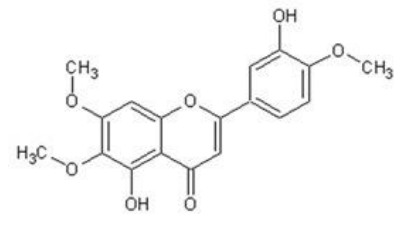
Tableau V Structure et activités biologiques des principaux sesquiterpènes d'*A. annua* (99)

Composés	Structures chimiques	Activités biologiques
artémisinine		Antitumoral, antipaludique , anti-inflammatoire
arteannuine B		Antiviral, antitumoral, anti-inflammatoire, larvicide
acide artémisinique		Régulateur de la différenciation des adipocytes

2.4.3 Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont une classe de composés phénoliques, constitués de deux cycles aromatiques reliés par trois carbones. Ils jouent un rôle de protection vis-à-vis des ultraviolets et des animaux. De nombreux flavonoïdes ont été isolés d'*A. annua*, entre autres : lutéoline, quercétine, rutine, apigénine, isorhamnétine, kaempférol, artémétine, casticine, chrysosplénétine, chrysosplénol D, cirsilinéol et eupatorine. L'activité antioxydante d'*A. annua* est fortement corrélée à la teneur en flavonoïdes. De plus, comme indiqué précédemment, une action antipaludique synergique a été montrée entre certains flavonoïdes et l'artémisinine (99). La structure et l'activité biologique de ces derniers sont détaillées ci-dessous dans le tableau 6.

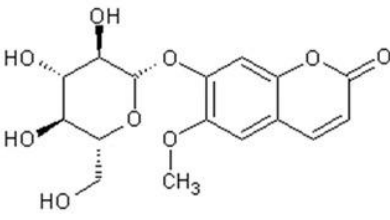
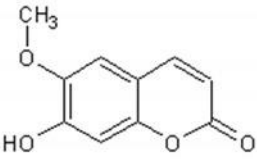
Tableau VI Structure et activités biologiques des flavonoïdes d'A. annua ayant montrés une action synergique avec l'artémisinine (99,106,107)

Composés	Structures chimiques	Activités biologiques
artémétine		Hypotenseur, anti-inflammatoire
casticine		Antitumoral, anti-inflammatoire
chrysosplénétine		Antiviral
chrysospléno D		Antiviral, tonocardiaque
cirsilineol		Antitumoral
eupatorine		Antitumoral, immunostimulant

2.4.4 Les coumarines

Les coumarines sont formées par un noyau benzopyrane-2-one. On les retrouve localisées en surface, au niveau des jeunes feuilles, des fruits et des graines afin de protéger la plante des herbivores et des microorganismes pathogènes. Il existe deux principales coumarines isolées d'*A. annua* : la scopoline et la scopolétine (99). La structure et l'activité biologique de ces composés sont détaillées dans le tableau 7.

Tableau VII Structure et activités biologiques des principales coumarines d'*A. annua* (99)

Composés	Structures chimiques	Activités biologiques
scopoline		Anti-inflammatoire, antioxydant
scopolétine		

2.4.5 Chimiotypes

L'étude de l'huile essentielle a permis de montrer l'existence de deux races chimiques (ou chimiotypes) d'*A. annua*. En effet, des différences importantes apparaissent dans les teneurs en artémisinine et ses précurseurs directs (l'acide artémisinique et l'acide dihydroartémisinique). On distingue un chimiotype (chimiotype Vietnamien) avec un taux élevé d'artémisinine et d'acide dihydroartémisinique mais un taux faible d'acide artémisinique et un second chimiotype (chimiotype chinois) avec un taux faible d'artémisinine et d'acide dihydroartémisinique mais un taux élevé d'acide artémisinique (92,108,109).

3 Artémisinine : substance active contre le paludisme

3.1 L'histoire de l'artémisinine

Tu Youyou (屠呦呦) est née le 30 décembre 1930 en Chine, à Ningbo (89). Elle étudie la pharmacie à l'université de médecine de Pékin et obtient son diplôme en 1955. Elle suit ensuite une formation sur la théorie et la pratique de la médecine chinoise, en complément de sa formation en médecine occidentale. Elle travaille à l'institut de la Materia Medica de l'Académie chinoise des sciences médicales chinoises. Elle a occupé différentes responsabilités au sein de l'académie, elle est chef du département de chimie (1973–1990) puis chef du centre de recherche sur l'artémisinine (depuis 1997) et occupe diverses missions académiques de professeur associé (1979–1985), puis de professeur en chef de l'Académie chinoise des sciences médicales chinoises.

En 1969, comme évoqué en partie 2.1, Tu Youyou est nommée pour diriger et créer un groupe de recherche pour le projet 523, afin de rechercher des médicaments antipaludiques parmi les médicaments traditionnels chinois. C'est finalement en 1972, qu'elle et son équipe ont isolé, à partir d'un extrait neutre d'éther éthylique de Qinghao, plusieurs cristaux dont un ayant montré une efficacité contre le paludisme. Ce composé est alors nommé artémisinine, ou Qinghaosu (青蒿素) en chinois (89).

Par la suite, le groupe de recherche a travaillé sur la chimie, la pharmacologie, la pharmacocinétique, la stabilité et les essais cliniques de l'artémisinine et de la dihydroartémisinine, qui a été découverte en 1973 (89).

En 1979, la publication d'un article en anglais fait connaître l'artémisinine (90,110).

Le ministère chinois de la Santé a accordé un certificat de nouveau médicament à l'artémisinine en 1986 et un certificat de nouveau médicament à la dihydroartémisinine en 1992 (89).

Bien plus tard, en 2015, âgée de 85 ans, Tu Youyou reçoit le prix Nobel de physiologie ou médecine pour son travail sur *A. annua*³.

³ Le prix Nobel de physiologie ou médecine 2015 a été décerné à Tu Youyou "pour ses découvertes concernant une nouvelle thérapie contre le paludisme"(89).



Figure 12: Tu Youyou (89)

Aujourd'hui l'artémisinine et ses dérivés sont largement utilisés dans la lutte antipaludique. Les travaux de recherche continuent afin de prévenir et retarder le développement de résistances à l'artémisinine et afin d'étendre l'application clinique de l'artémisinine (89).

3.2 Structure chimique et propriétés physico-chimiques

L'artémisinine est un sesquiterpène contenant un groupe peroxyde (en rouge) et un cycle lactonique (en bleu), de formule brute $C_{15}H_{22}O_5$.

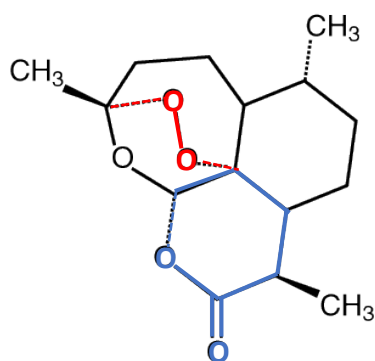


Figure 13: Artémisinine (111)

L'artémisinine se présente sous forme de poudre cristalline blanche. Ses propriétés physico-chimiques sont détaillées dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau VIII : Propriétés physico-chimique de l'artémisinine (112)

Nom chimique	(3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR)-3,6,9-trimethyloctahydro-3,12-epoxyprano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin-10(3H)-one
Poids moléculaire	282,3 g/mol
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau Très soluble dans le dichlorométhane R Soluble dans les solvants apolaires
Température de fusion	151 à 154°C
Rotation optique spécifique	$[\alpha]_D^{20^\circ C} = + 75^\circ \text{ à } + 78^\circ$ (dans une solution à 10 mg / mL d'éthanol déshydraté R)
Stockage	Récipient hermétique, à l'abri de la lumière

3.3 Obtention de l'artémisinine et de ses dérivés

3.3.1 Extraction végétale

L'artémisinine peut être extraite des parties aériennes d'*A. annua*, c'est au niveau des feuilles que se concentre principalement l'artémisinine, plus précisément au niveau des trichomes glandulaires c'est-à-dire de petites excroissances que l'on retrouve à la surface des feuilles.

La récolte d'*A. annua* doit avoir lieu à la fin de la croissance végétative, permettant une accumulation maximale d'artémisinine. Ainsi, *A. annua* contient 0,7 à 1,2% d'artémisinine dans ses feuilles séchées (91,93).

Les parties aériennes, c'est-à-dire les feuilles mais également les tiges et les fleurs, sont récoltées puis séchées. La meilleure méthode de séchage est un séchage au soleil pendant 1 semaine suivi d'un séchage à l'ombre. (93).

L'artémisinine peut-être extraite des parties aériennes par divers procédés avec des solvants tels que l'éther de pétrole, l'hexane, le dichlorométhane, etc. (113,114).

3.3.2 Synthèse totale

Suite à la découverte des propriétés antipaludiques de l'artémisinine et de sa structure chimique, les recherches se sont orientées vers la synthèse chimique de l'artémisinine. Cela pourrait réduire le délai de production de cette dernière qui nécessite au moins 6 mois de culture d'*A. annua*.

La première synthèse totale d'artémisinine a été obtenue en 1983 à partir de l'isopulégol. Depuis, de nombreuses voies de synthèse totale ont été rapportées dans la littérature scientifique, mais aucune n'a conduit à une méthode rentable et réalisable pour la production à grande échelle de CTA. En effet les voies de synthèse totale de l'artémisinine sont complexes, comportent de nombreuses étapes et ne permettent d'obtenir qu'un faible rendement (87,91,97,115).

3.3.3 Hémisynthèse à partir d'acide artémisinique

L'hémisynthèse correspond à la synthèse d'une molécule réalisée à partir de composés naturels. Dans le cas de l'artémisinine, son hémisynthèse sera réalisée à partir de l'acide artémisinique qui est extrait d'*A. annua*. La transformation chimique de l'acide artémisinique en artémisinine passe par plusieurs étapes de synthèse. Cette hémisynthèse est simple et rentable d'autant plus que l'acide artémisinique est présent dans la plante à des taux environ dix fois supérieur au taux d'artémisinine (115,116).

3.3.4 Biotechnologie

Les CTA sont des traitements qui coutent cher puisque la synthèse totale n'est pas rentable et que la culture d'*A. annua* est soumise aux aléas environnementaux. C'est pourquoi différentes approches sont testées pour obtenir l'artémisinine et ses dérivés à un prix stable et accessible.

Par exemple, Sanofi a mis en place un nouveau procédé industriel de fabrication d'artémisinine, validé par l'OMS en 2013 (92,115,117,118). Cette méthode semi-synthétique s'effectue en deux phases. La première consiste à produire de l'acide artémisinique à partir de levures génétiquement modifiées. Et la seconde consiste à transformer ce composé en artémisinine par photo-oxygénation.

3.3.5 Augmentation de la production d'artémisinine et de ses dérivés

La pauvreté est un obstacle majeur à la lutte contre le paludisme, car les CTA sont chères. Comme évoqué précédemment, la teneur en artémisinine dans les parties aériennes est faible : 0,7% à 1,2% du poids sec de la plante tandis que la demande mondiale annuelle est importante. De plus, la synthèse totale n'est pas concluante, elle est trop coûteuse. Différentes approches ont été expérimentées afin d'augmenter la teneur en artémisinine. On peut distinguer trois approches (117,119,120) :

- Approches non transgéniques : sélection végétale de variétés élites d'*A. annua* à haute teneur en artémisinine, manipulation des conditions de croissance des tissus végétaux et utilisation de cultures *in vitro*.
- Approche transgénique : modifications apportées aux plantes en améliorant l'expression ou en introduisant de nouveaux gènes (gènes impliqués dans la voie de biosynthèse de l'artémisinine, gènes du développement des trichomes).
- Systèmes hétérologues : synthèse d'artémisinine à partir d'organismes autres que *A. annua* : des plantes (feuilles de tabac), des levures (*Saccharomyces cerevisiae*) et des bactéries (*Escherichia coli*).

3.4 Intérêts des dérivés hémi-synthétiques

L'artémisinine présente une solubilité très faible dans l'eau et dans l'huile. Cela impacte la formulation, l'administration et la biodisponibilité du médicament. C'est pourquoi, des dérivés plus solubles, et éventuellement plus actifs, que l'artémisinine ont été développés (115,121).

Les dérivés de l'artémisinine résultent d'une modification en position C10. La lactone de l'artémisinine peut facilement être réduite ce qui entraîne la formation de dihydroartémisinine. Ensuite de nombreux dérivés ont été synthétisés à partir de la dihydroartémisinine : l'artéméther, l'artééther, l'acide artésunique et l'acide artélinique sont les dérivés actuellement utilisés ou bien en cours d'évaluation (121,122). Leurs formules chimiques sont détaillées ci-dessous.

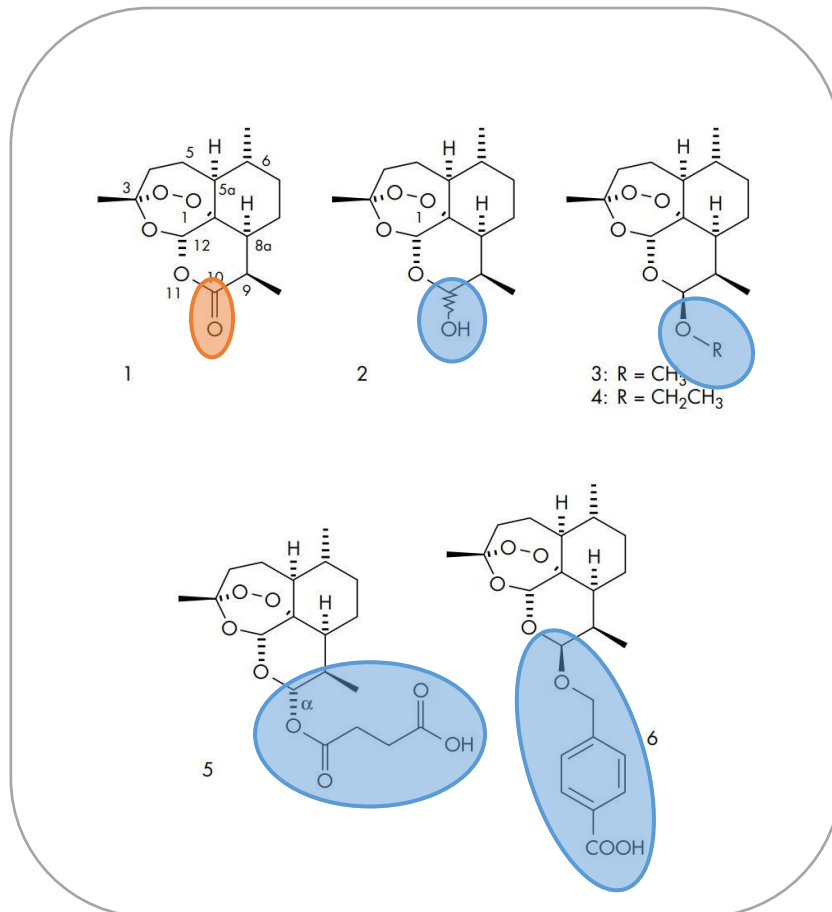


Figure 14: Les dérivés de l'artémisinine 1 : dihydroartémisinine 2, artémether 3, artéether 4, acide artésunique ou artésunate 5 et acide artélinique 6 (121)

3.5 Action antipaludique de l'artémisinine et ses dérivés

3.5.1 Pharmacodynamie

L'artémisinine et ses dérivés sont des schizonticides sanguins d'action rapide, c'est-à-dire qu'ils vont agir au niveau des schizontes sanguins, lors de la phase intra-érythrocytaire (détaillé en partie 1.5 Le cycle de *Plasmodium spp*). Ils vont induire une très forte réduction de la charge parasitaire, mais présentent une très courte demi-vie (92,123).

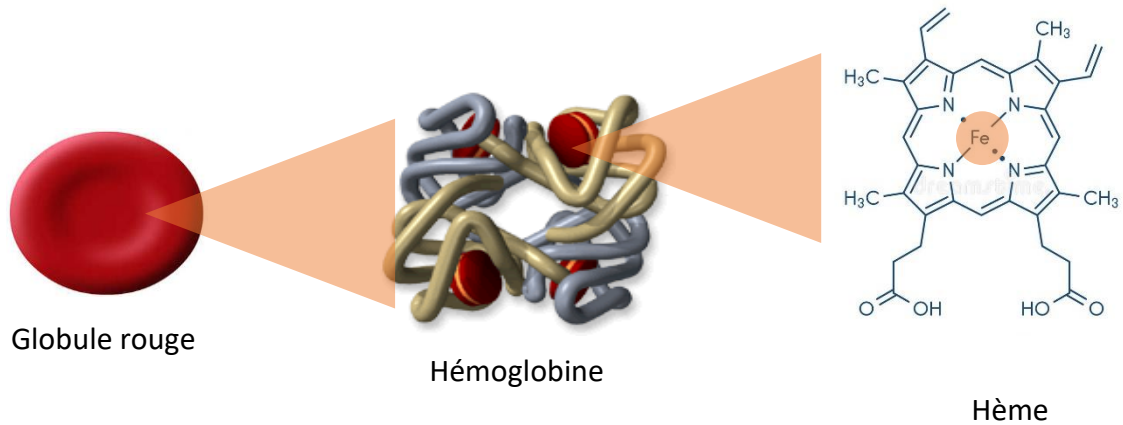


Figure 15: Structure du globule rouge, d'après (124–126)

Pour rappel, les schizontes sanguins sont présents dans les globules rouges. Le globule rouge est constitué d'hémoglobine formée par l'association de chaînes peptidiques identiques deux à deux : 2 chaînes α et 2 chaînes β ; chacune des chaînes englobe un hème. Cet hème présente en son centre un atome de fer Fe^{2+} qui est capable de fixer le dioxygène afin d'assurer son transport dans le sang (figure 15).

Le parasite a la capacité de dégrader l'hémoglobine, via des protéases parasitaires, en acides aminés avec lesquels il construit ses propres protéines. La dégradation de l'hémoglobine libère également l'hème, responsable par le fer qui le compose de stress oxydatif toxique pour le parasite. Pour contrer cela le parasite polymérise l'hème-fer(II) en un pigment noir non toxique pour ce dernier, appelé l'hémozoïne (127).

L'action antipaludique de l'artémisinine et de ses dérivés passe par ce stress oxydatif généré par le fer de l'hème. C'est la fonction peroxyde qui apporte cette action de schizonticide sanguin. En effet, le clivage de liaisons endoperoxydes par le fer va produire des radicaux libres toxiques pour le parasite et ainsi entraîner une lyse rapide du parasite intra-érythrocytaire (74,128).

3.5.2 Pharmacocinétique

Les dérivés de l'artémisinine sont des prodrogues dont le métabolite actif est la dihydroartémisinine (115,123). En effet, après avoir été absorbés, ils sont convertis en dihydroartémisinine qui présente l'activité antipaludique par le mécanisme vu ci-dessus (121).

Les paramètres pharmacocinétiques des dérivés de l'artémisinine employés comme antipaludiques, d'après les recommandations de l'OMS, sont détaillés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau IX Paramètres pharmacocinétiques de la dihydroartémisinine, d'après (129)

Phase	Paramètre	Voie orale (+ pipéraquline)
		Dihydroartémisinine (DHA)
Absorption	C_{max} (ng/mL)	366-698
	T_{max} (h)	0.97-2.8
Distribution	Vd/F (L/kg)	1.47-3.59
	Liaison PP	44-93%
Elimination	$T_{1/2}$ (h)	0.85-1.40

C_{max} = Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre

T_{max} = Temps au C_{max}

Vd/F = Volume de distribution selon la biodisponibilité

Liaison PP = Liaison aux protéines plasmatiques

$T_{1/2}$ = Demi-vie d'élimination

Tableau X Paramètres pharmacocinétiques de l'artéméther, d'après (129)

Phase	Paramètre	Voie intramusculaire		Voie orale (+ luméfantrine)	
		Artéméther	DHA	Artéméther	DHA
Absorption	C _{max} (ng/mL)	171-540	15-405	5.2-190	26-205
	T _{max} (h)	1.5-10.0	1.3-7.4	0.5-2.13	0.8-3.0
Distribution	Vd/F (L/kg)	3.5-8.6	2.05	9.85-143.5	1.038-35.6
	Liaison PP	95%	-	-	-
Métabolisme		Métabolite actif = DHA	-	Métabolite actif = DHA	-
Elimination	T _{1/2} (h)	5.7-7.0	5.1	0.86-5.16	1-2.3

Tableau XI Paramètres pharmacocinétiques de l'artésunate, d'après (129)

Phase	Paramètre	Voie intravasculaire		Voie Intramusculaire		Voie rectale		Voie orale	
		Artésunate	DHA	Artésunate	DHA	Artésunate	DHA	Artésunate	DHA
Absorption	C _{max} (ng/mL)	1140-29644	340-3007	660-2192	62.5-1584	90-894	180-1279	34-451	900-2043
	T _{max} (min)	2	9-17.4	8	1.4-40.5	42-54	12-138	30-84	54-120
Distribution	Vd/F (L/kg)	0.08-0.24	0.75-2.22	0.44-2.16	0.77-1.79	2.06	0.6-2.8	0.63-3.35	1.45-3.00
	Liaison PP		93%		93%		93%		93%
Métabolisme		Métabolite actif = DHA	-	Métabolite actif = DHA	-	Métabolite actif = DHA	-	Métabolite actif = DHA	-
Elimination	T _{1/2} (min)	9-25.2	20.7-95.4	11.5-48.2	32-52.7	51	18-81	54	48-150

On peut remarquer dans les tableaux ci-dessus que la demi-vie d'élimination des dérivés de l'artémisinine se compte en heures, voire en minutes dans le cas de l'artésunate. Le graphique ci-dessous permet d'observer les demi-vies d'élimination de différents antipaludiques. Les dérivés de l'artémisinine sont ceux qui présentent la demi-vie d'élimination la plus courte.

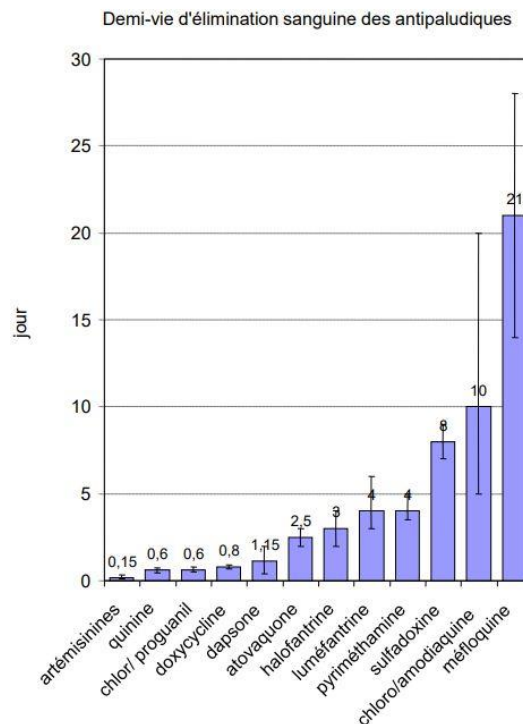


Figure 16 Demi-vie d'élimination des antipaludiques (130)

3.6 Emploi de l'artémisinine et de ses dérivés

3.6.1 Monothérapie à base d'artémisinine et de ses dérivés

L'artémisinine et ses dérivés agissent très rapidement au niveau des parasites du paludisme intra-érythrocytaire, ainsi ils permettent une réduction très importante de la charge parasitaire en 48 heures. Cette caractéristique pharmacodynamique et pharmacocinétique est un avantage important de ce traitement notamment dans le cas d'un paludisme grave.

L'artésunate est un dérivé de l'artémisinine qui est utilisé en monothérapie pour traiter les formes graves du paludisme. D'après les recommandations de l'OMS, c'est le traitement de première intention pour les enfants et les adultes, ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes. C'est un dérivé hydrosoluble qui est utilisable par voie parentérale (en intraveineux ou en intramusculaire). L'artésunate intraveineux MALACEF® est disponible en

France sous ATU nominative. Il se présente sous la forme d'un flacon de poudre d'artésunate et d'un flacon de solvant contenant 1 ml d'une solution de bicarbonate de sodium à reconstituer et à utiliser immédiatement (ou dans un délai maximum de 6 heures). Le traitement doit être débuté le plus tôt possible et administré durant au moins 24 heures, à raison de 2,4 mg/kg à 0, 12 et 24 heures puis toutes les 24 heures, dans la limite de 9 doses, soit 7 jours de traitement. Chez l'enfant de moins de 20 kg, le dosage recommandé est de 3 mg/kg en suivant le même schéma thérapeutique (70,74,76,92,131,132).

L'artésunate peut parfois être utilisé par voie rectale, sous forme de suppositoire. En effet, lorsque l'injection d'artésunate n'est pas disponible, il est possible de traiter les enfants de moins de 6 ans avec une dose rectale unique de 10 mg/kg d'artésunate avant d'orienter l'enfant vers un établissement approprié pour des soins supplémentaires (129).

L'artéméther est également un dérivé de l'artémisinine qui peut être utilisé en monothérapie pour traiter les formes graves du paludisme. Il est recommandé par l'OMS en seconde intention après l'artésunate. L'artéméther est absorbé plus lentement et de manière plus irrégulière que l'artésunate, ce qui peut expliquer l'efficacité clinique supérieure de l'artésunate. Il se présente sous une formulation huileuse et est administré par voie intramusculaire dans la partie antérieure de la cuisse. La dose initiale d'artéméther est de 3,2 mg/kg puis la dose d'entretien est de 1,6 mg/kg par jour (129,131).

Les seuls dérivés de l'artémisinine utilisés aujourd'hui en monothérapie sont employés dans le cas d'un paludisme grave. En effet, les monothérapies à base d'artémisinine et de ses dérivés, évaluées *versus* d'autres traitements antipaludiques, ont montré une efficacité clinique et parasitologique plus rapide, cependant les recrudescences sont plus fréquentes. De plus, l'utilisation de ces monothérapies par voie orale contribuait au développement de résistances à l'artémisinine et ses dérivés. C'est pourquoi en 2007, l'OMS a recommandé de retirer progressivement du marché les monothérapies à base d'artémisinine par voie orale et d'avoir recours aux CTA dans le cas d'un accès palustre non compliqué. Le recours aux CTA permet ainsi d'achever l'élimination des parasites ayant résisté à l'action de l'artémisinine ou de ses dérivés, afin de prévenir l'émergence de résistances. (74,92,121).

3.6.2 Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine : intérêts et spécialités disponibles

L'artémisinine et ses dérivés ont une demi-vie courte. Le recours aux CTA permet d'administrer l'artémisinine ou ses dérivés avec des partenaires à demi-vie plus longue : la luméfántrine, l'amodiaquine, la pipéraqúine, la méfloquine, la sulfadoxine-pyriméthamine. Ces combinaisons permettent de prévenir les recrudescences (qui sont fréquentes avec une monothérapie) ainsi que le développement de résistance à l'artémisinine et aux autres molécules antipaludiques, comme cela a été souligné plus tôt (115,123).

D'après le « Rapport sur le paludisme dans le monde 2019 », les CTA sont désormais le traitement antipaludique le plus souvent utilisé. En effet, comme le montre la figure ci-dessous, depuis les recommandations de l'OMS en 2007, le recours au CTA a nettement augmenté, passant d'une médiane de 45% en 2010-2013 à 82% en 2015-2018 (15).

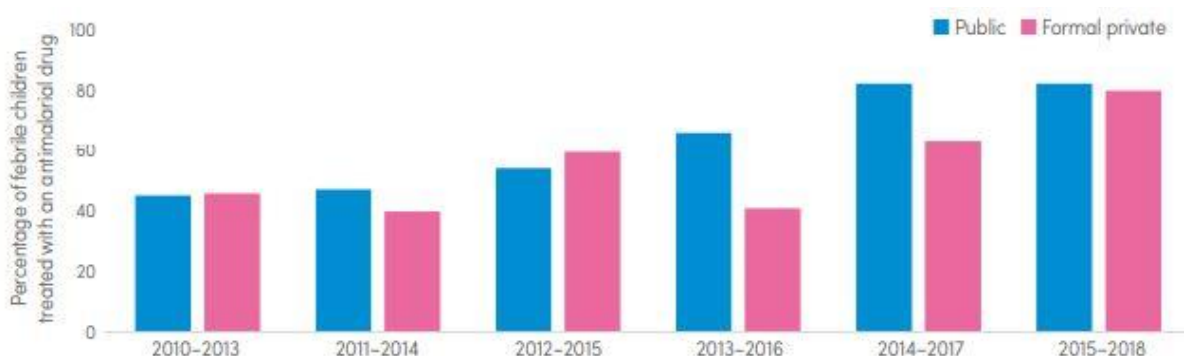


Figure 17 Pourcentage médian d'enfants fébriles qui ont reçu une CTA parmi ceux traités avec un traitement antipaludique, par secteur de santé (public ou privé), en Afrique subsaharienne de 2010 à 2018 (15)

Les cinq CTA actuellement recommandées par l'OMS sont l'association de (115) :

- Artéméther + Luméfántrine (RIAMET® disponible en France)
- Dihydroartémisinine + Pipéraqúine (EURARTESIM® disponible en France)
- Artésunate + Amodiaquine
- Artésunate + Méfloquine
- Artésunate + Sulfadoxine + pyriméthamine

Les CTA sont utilisées pendant au moins trois jours.

L'artéméther est associé à la luméfántrine (dérivé quinoléique, schizonticide sanguin) dans la spécialité RIAMET® sous forme de comprimés (voie orale) dosés à 20 mg d'artéméther et 120

mg de luméfantine. Il est indiqué dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum* (129,133).

L'artéméter a une demi-vie d'élimination plasmatique rapide d'environ 2 heures, tandis que la luméfantine est éliminée très lentement, avec une demi-vie d'élimination de 2 à 6 jours.

La dose totale sera administrée en 6 prises réparties sur trois jours selon le schéma suivant : première prise au moment du diagnostic, puis 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

- Pour un adulte ou un enfant de 12 ans ou plus et pesant 35 kg ou plus, la dose totale est 6 prises de 4 comprimés.
- Pour un enfant pesant de 25 kg à moins de 35 kg, la dose totale est 6 prises de 3 comprimés.
- Pour un enfant pesant de 15 kg à moins de 25 kg, la dose totale est 6 prises de 2 comprimés.
- Pour un enfant pesant de 5 kg à moins de 15 kg, la dose totale est 6 prises de 1 comprimé.

En cas de vomissements dans l'heure qui suit la prise, une dose complète sera réadministrée.

Afin d'améliorer l'absorption des principes actifs, la spécialité RIAMET® doit être prise au cours d'un repas ou avec une boisson riche en graisse, telle que le lait. Pour l'administration chez les jeunes enfants, les nourrissons ou bien chez le sujet âgé, les comprimés peuvent être écrasés.

La **dihydroartémisinine** (ou arténimol) est associée à la pipéraquline dans la spécialité EURARTESIM®, disponible en France, sous forme de comprimés pelliculés dosés à 320 mg de pipéraquline et 40 mg d'arténimol. Il est indiqué dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum* (129,134).

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'arténimol est rapide, environ 1 heures, tandis que la pipéraquline a une demi-vie d'élimination de 20 à 22 jours.

Le traitement sera administré en une prise par jour à heure fixe pendant 3 jours. La dose sera adaptée en fonction du poids corporel.

Ce traitement doit être pris par voie orale avec de l'eau, sans aliments. Chaque dose sera prise au moins 3 heures après le dernier repas et les patients ne doivent consommer aucun aliment durant les 3 heures qui suivent la prise d'une dose.

Si besoin, les comprimés peuvent être écrasés et mélangés avec de l'eau.

En cas de vomissements dans les 30 minutes qui suivent la prise d'EURARTESIM®, la dose entière sera réadministrée ; en cas de vomissements dans les 30 à 60 minutes, une demi-dose sera réadministrée.

3.7 Effets indésirables, interactions médicamenteuses et contre-indications

3.7.1 Effets indésirables

L'artémisinine et ses dérivés présentent une très bonne tolérance. Les principaux effets indésirables sont des troubles digestifs type nausées, vomissements, diarrhées ; des céphalées, des vertiges, une asthénie, des arthralgies et des myalgies, d'après le VIDAL (133,134). Ces effets indésirables recensés sont également des symptômes du paludisme, il est donc difficile de faire la distinction entre symptômes de la maladie et événements indésirables liés au traitement. Il n'y a que très peu d'effets indésirables graves répertoriés, se limitant à des effets indésirables essentiellement cardiaques (palpitations et allongement de l'intervalle QT). Cette affirmation doit toutefois être nuancée, puisque la pharmacovigilance n'est pas toujours bien développée dans les pays les plus touchés par le paludisme (135).

On peut également noter un risque de réaction d'hypersensibilité de type 1 décrite chez 1 patient pour 3000 avec la prise d'artésunate. De plus, une surveillance hématologique est nécessaire avec la prise d'artésunate puisqu'une anémie hémolytique est un effet indésirable fréquemment répertorié (129).

Malgré des preuves précliniques de neurotoxicité chez l'animal, cette toxicité n'a pas été retrouvée chez l'Homme (121,135).

3.7.2 Interactions médicamenteuses

L'**artéméther** est métabolisé en dihydroartémisinine essentiellement par le CYP3A4, ce qui implique de nombreuses interactions médicamenteuses. Une interaction avec de puissants inducteurs du CYP3A4 tel que la rifampicine, la carbamazépine ou le millepertuis peut entraîner une diminution significative de l'exposition à l'artéméther, ces derniers sont donc contre-indiqué avec l'artéméther (133).

De manière plus globale une prudence sera essentielle avec les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4. En effet, la concentration plasmatique de l'artéméther sera augmentée avec les inhibiteurs du CYP3A4 tel que le kétoconazole, tandis qu'elle sera diminuée en association avec certains antirétroviraux, inducteurs enzymatiques (éfavirenz, étravirine) (76).

De plus, en association à la luméfántrine dans la spécialité RIAMET[®], la prise concomitante de médicaments pouvant allonger l'intervalle QT (tel que les antiarythmiques de classe Ia et III, les neuroleptiques et les antidépresseurs, les macrolides, la flécaïnide, ...) est contre-indiquée (133).

La **dihydroartémisinine** peut être à l'origine d'une légère diminution de l'activité du CYP1A2. Ainsi, les médicaments à marge thérapeutique étroite et métabolisés par cette enzyme, tels que la théophylline doivent être administrés simultanément à la dihydroartémisinine avec prudence (76,134).

L'**artésunate** est métabolisé en dihydroartémisinine par des estérases plasmatiques et une possible contribution du CYP2A6, ce qui limite les interactions médicamenteuses. L'interaction médicamenteuse à prendre en compte qui peut être citée est une augmentation de la concentration plasmatique d'artésunate chez les patients traités par névirapine (76).

3.7.3 Contre-indications

Les médicaments à base de dérivés d'artémisinine sont contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à un dérivé de l'artémisinine (76).

Les CTA regroupent, dans le VIDAL, les contre-indications suivantes (133,134) :

- Paludisme grave
- Antécédents de QT long congénital ou toutes autres pathologies susceptibles d'augmenter l'intervalle QT

- Traitement concomitant par d'autres médicaments susceptibles de favoriser l'allongement de l'intervalle QT tel que :
 - antiarythmiques de classe Ia et III
 - neuroleptiques, antidépresseurs
 - macrolides, fluoroquinolones, imidazolés et antifongiques triazolés
 - certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole)
 - cisapride
 - flécaïnide
- Antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques, de bradycardie cliniquement significative ou d'insuffisance cardiaque congestive avec diminution de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche.
- Déséquilibre électrolytique : hypokaliémie, hypomagnésémie
- Traitement récent par un traitement antipaludique allongeant l'intervalle QT et susceptible d'être toujours présent dans la circulation sanguine, par leur longue demi-vie d'élimination : méfloquine, halofantrine, luméfántrine, chloroquine, quinine.

De plus, les études animales ont révélé une toxicité foétale en début de gestation pour l'artémisinine et ses dérivés. Ce risque tératogène n'a pas été observé chez l'Homme, mais l'expérience chez l'Homme est encore limitée. Ainsi, les dérivés de l'artémisinine ne doivent pas être utilisés au cours du premier trimestre de grossesse. Seul l'artésunate par voie parentérale est autorisé dans ce contexte en cas de paludisme grave car le bénéfice pour la mère est supérieur au risque pour le fœtus (76).

3.8 Apparition de résistances à l'artémisinine et ses dérivés

La résistance à l'artémisinine et à ses dérivés se définit, d'après l'OMS, comme une clairance parasitaire retardée (c'est-à-dire un retard dans l'élimination du parasite de la circulation sanguine) après un traitement par une monothérapie à l'artésunate ou par une CTA, (136).

Il a été démontré que cette résistance n'affecte qu'une seule étape du cycle du parasite chez l'Homme, au tout début du cycle érythrocytaire, au stade de trophozoïte. Par conséquent, on parle de résistance partielle, puisque cette clairance parasitaire retardée ne conduit pas à un échec thérapeutique, mais plutôt à un retard thérapeutique. De plus, les CTA restent efficaces

par l'activité antipaludique de la molécule associée et dans le cas d'une monothérapie par artésunate, le traitement peut être prolongé à 7 jours (136,137).

Les conséquences futures possibles d'une résistance partielle à l'artémisinine et à ses dérivés comprennent (136):

- le développement d'une résistance totale à l'artémisinine et ses dérivés,
- la perte de l'artémisinine et de ses dérivés comme traitement du paludisme grave,
- une résistance à la molécule associée dans les CTA, entraînant des échecs thérapeutiques.

C'est le cas dans la sous-région du Grand Mékong, où la résistance concomitante à l'artémisinine et à ses dérivés ainsi qu'au médicament partenaire entraîne de nombreux échecs thérapeutiques aux traitements par CTA (Figure 18). Cela a conduit l'OMS à lancer une stratégie d'élimination du paludisme dans cette région d'ici 2030 (136,138–140).

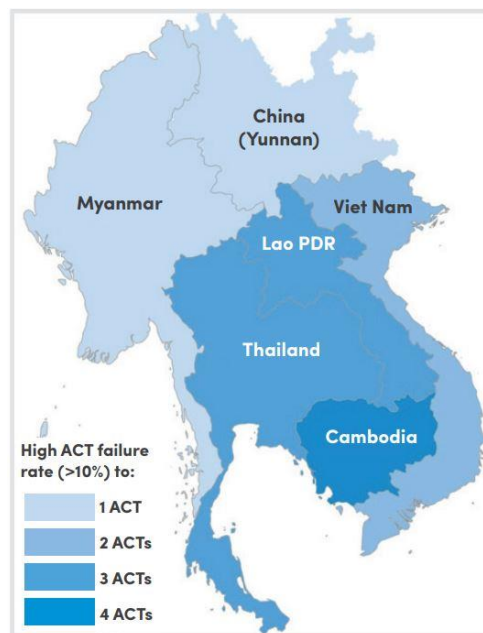


Figure 18 Nombre de CTA défailtantes dans la sous-région du Grand Mékong (136)

Située le long de la frontière thaïlondo-cambodgienne, la province de Pailin constitue l'épicentre des résistances développées par *P. falciparum* aux différents antipaludiques, avant de s'étendre à plusieurs pays du sud-est Asiatique, puis aux autres continents (79,138,141,142).

C'est en 2006 que des signes de résistance à l'artémisinine et à ses dérivés ont été détectés dans cette région, marqués par un temps de clairance parasitaire lent (72 à 84 heures *versus* 48 à 54 heures) et des taux plus élevés d'échecs cliniques. Cependant, des études rétrospectives ont révélé que cette résistance a probablement débuté dès 2001 (138,143,144).

Pour contrer cela, l'OMS recommande aux pays d'endémie palustre d'effectuer une surveillance de routine tous les deux ans sur des sites sentinelles afin de détecter des changements d'efficacité thérapeutique des CTA. Ces études d'efficacité thérapeutique déterminent deux indicateurs :

- la proportion de patients ayant une parasitémie après 3 jours de traitement
- la proportion d'échecs thérapeutiques 28 ou 42 jours (selon la demi-vie de la molécule associée) après le début du traitement

Ces études d'efficacité thérapeutique amène au changement de la politique nationale de traitement du paludisme si l'un des indicateurs est $\geq 10\%$ (Figure 19) (136).

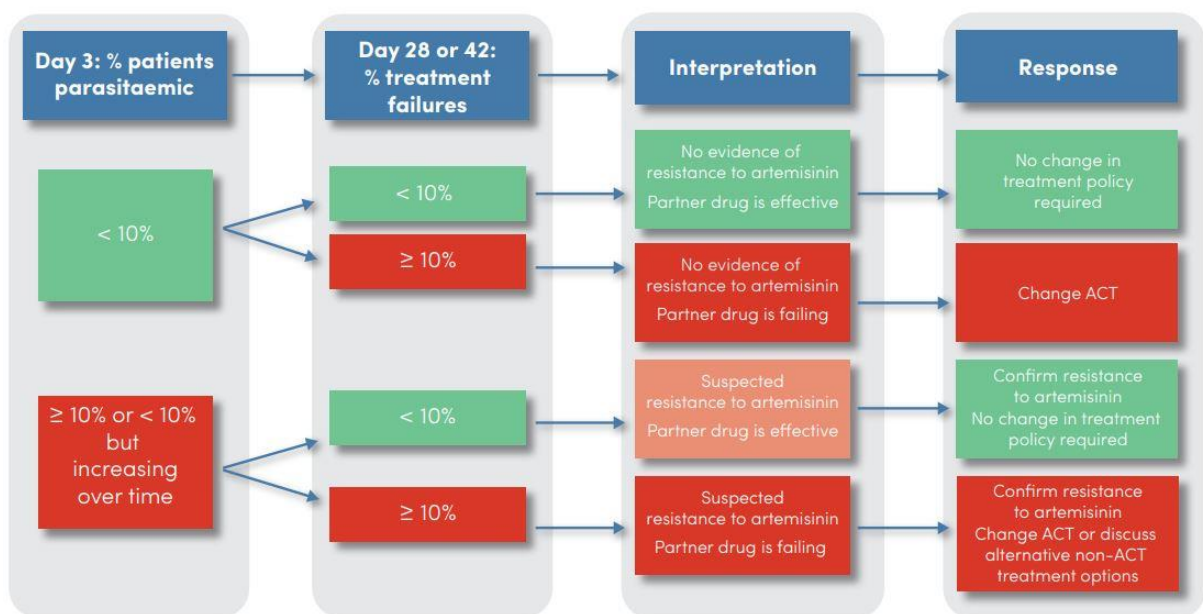


Figure 19 Processus de décision basé sur les résultats des études d'efficacité thérapeutique(136)

De plus, pour limiter cette résistance nouvelle à l'artémisinine et à ses dérivés, en 2007, l'OMS a recommandé un retrait progressif des monothérapies orale du marché, pour promouvoir le recours aux CTA (145)

Un marqueur moléculaire de la résistance à l'artémisinine a été identifié en 2014. Il s'agit de mutations au niveau de l'hélice PfKelch13 (K13) qui sont associées à une clairance parasitaire retardée *in vivo* et *in vitro*. Toutefois, toutes les mutations au niveau de l'hélice K13 n'entraînent pas l'émergence de résistance à l'artémisinine et ses dérivés. La validation d'une mutation K13 en tant que marqueur de la résistance à l'artémisinine nécessite d'être associée à une clairance parasitaire lente et à une diminution de la sensibilité au médicament. Une liste de mutations K13, marqueur de la résistance à l'artémisinine, candidates ou validées, est établie par l'OMS (136).

L'identification des mutations K13 a permis d'affiner la définition de résistance partielle à l'artémisinine et ses dérivés et contribue à améliorer la surveillance mondiale de cette résistance, qui est particulièrement crainte en Afrique. En effet, comme le montre l'étude de Balikagala B. *et al* (146), deux mutations K13 associées à une clairance parasitaire retardée ont été observées en Ouganda. De plus, la proportion de parasites porteurs de ces mutations augmente, passant de 3,9 % en 2015 à 19,8 % en 2019 (136,141,146,147).

4 Engouement actuel de l'emploi de l'armoise annuelle sous forme de tisanes ou gélules

4.1 Ferveur pour l'utilisation des plantes médicinales

Depuis toujours, l'utilisation des plantes est liée à la santé. Elles ont d'abord été utilisées en l'état, puis, suite aux progrès les plantes ont été utilisées comme matières premières pour l'extraction des substances actives. Enfin la synthèse chimique a pris le relais et, au-delà, les substances actives ont été modifiées pour en diminuer les effets secondaires et/ou en potentialiser les effets. Aujourd'hui, alors que la médecine conventionnelle se développe toujours, les Français expriment cependant un certain scepticisme vis-à-vis de la chimie de synthèse, probablement suite aux différents scandales sanitaires et aux inquiétudes environnementales actuelles. Ainsi, les Français s'orientent de plus en plus vers des médecines alternatives telles que les plantes médicinales, utilisées traditionnellement, elles sont redevenues omniprésentes en pharmacie (148).

Le marché des plantes médicinales recouvre plusieurs secteurs : l'herboristerie, les compléments alimentaires et l'aromathérapie (Figure 20).

L'herboristerie se définit comme l'utilisation des plantes médicinales en vrac sous forme d'infusion, de décoction ou de macération. L'infusion consiste à verser de l'eau bouillante sur la drogue végétale puis laisser en contact 10 à 15 minutes environ. La décoction consiste à maintenir la drogue végétale en contact avec de l'eau à ébullition durant 15 à 30 minutes. La macération consiste à maintenir la drogue végétale en contact avec de l'eau à température ambiante durant 30 minutes (149).

Les compléments alimentaires sont « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique ». Les plantes et extraits de plantes peuvent entrer dans leurs compositions, ce sont parmi les ingrédients les plus représentés dans les compléments alimentaires. Les plantes utilisées sont retrouvées sous forme de poudre, d'extraits secs ou d'extraits aqueux. Ainsi, les compléments alimentaires sont commercialisés sous forme de gélules, pastilles, comprimés, sachets, ampoules, etc (148).

L'aromathérapie désigne l'utilisation des huiles essentielles à des fins thérapeutiques. Elles peuvent s'utiliser par voie cutanée, orale ou par inhalation (148).

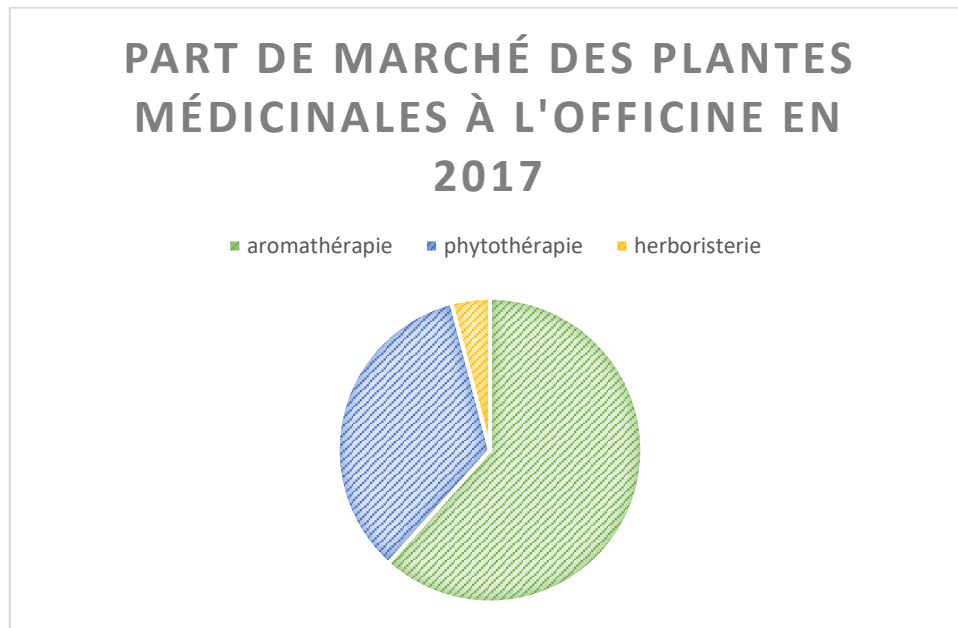


Figure 20 Chiffre d'affaires des plantes médicinales à l'officine en 2017 (150)

Le marché de l'aromathérapie représente la plus grosse part de chiffre d'affaires en pharmacie et il est en forte croissance (+14.1% entre 2016 et 2017) tandis que l'herboristerie représente la part la moins importante du marché des plantes médicinales à l'officine. En effet, la vente de tisanes s'effectue principalement en Grandes et Moyennes Surfaces (GMS) puisque l'officine représente seulement 3 à 3,5% des ventes de tisanes en France (150).

Le recours à la phytothérapie est de plus en plus populaire, en effet, depuis 10 ans c'est un marché globalement dynamique : le marché des compléments alimentaires a doublé (+52% entre 2011 et 2020).

MARCHÉ DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES DE 2011 À 2020

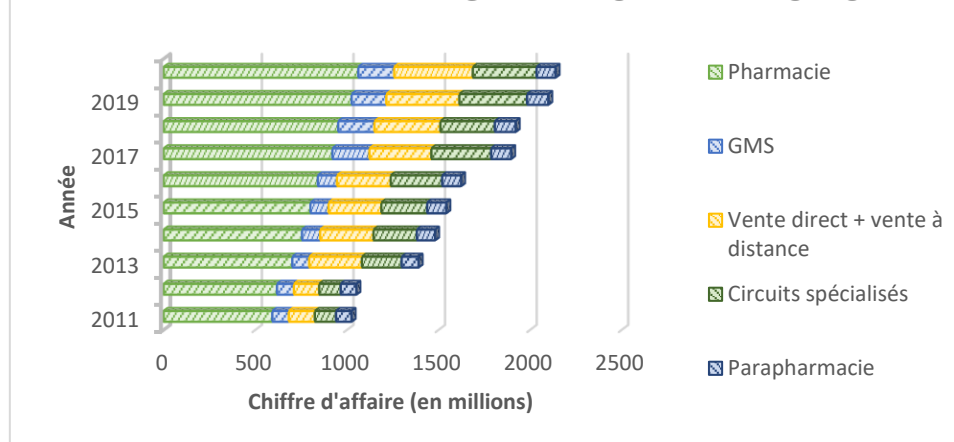


Figure 21 Répartition des circuits de distribution des compléments alimentaires d'après les chiffres de SYNADIET

D'après l'observatoire de SYNADIET en 2021, plus d'un français sur deux est consommateur de compléments alimentaires et pour les trois quarts des consommateurs de compléments alimentaires la composition naturelle du produit est un point important. Les Français ont recours à la phytothérapie, en pharmacie, principalement pour répondre à un besoin de vitalité, de troubles du sommeil et de stress.

De plus, la phytothérapie bénéficie d'une bonne image auprès des Français. En effet, les médicaments à base de plantes apportent l'impression de provoquer moins d'effets secondaires que les drogues synthétiques (151). D'après l'observatoire SYNADIET de 2019, 84% des Français jugent la phytothérapie « bonne pour la santé » tandis que seulement 51% des Français jugent les médicaments sans ordonnances, parfois à base de plantes médicinales, « bons pour la santé ».

Cet engouement pour les plantes médicinales ne s'arrête pas à la France. En effet, d'après l'OMS, il y aurait eu une demande continue de produits, pratiques et praticiens de médecines traditionnelles et complémentaires dans le monde au cours de la dernière décennie. Trois schémas d'utilisation de la médecine traditionnelle et complémentaire peuvent être observés. En effet, à la question « pourquoi recourt-on à la médecine traditionnelle et complémentaire », l'OMS distingue (152) :

- Les pays où la médecine traditionnelle constitue l'une des premières sources de soins de santé, par sa présence locale et son coût abordable. En effet, dans certains pays

d'Afrique notamment, les services de santé s'appuyant sur la médecine conventionnelle sont peu disponibles et/ou peu accessibles.

- L'utilisation de la médecine traditionnelle dans certains pays d'Asie notamment, par l'influence culturelle et historique
- L'utilisation de la médecine traditionnelle et complémentaire en complément de la médecine conventionnelle ou bien en prévention est d'usage dans les pays développés tels que l'Amérique du Nord et l'Europe.

4.2 Promotion croissante de l'usage de l'armoise annuelle et avantage de cet usage

Le recours à l'armoise annuelle pour prévenir et traiter le paludisme est encouragé de diverses manières depuis 10 ans ; son usage et sa culture se développent.

Dans son livre « Africa trek 1 » (153), Alexandre Poussin, retrace comment en 2001 il a été touché à deux reprises par le paludisme à *P. falciparum*. Premièrement au Kenya où il est soigné par des comprimés d'artésunate. Puis en Ethiopie, où il est soigné cette fois-ci par de la tisane d'*Artemisia annua* à raison de 3 L en une journée. Lors de sa parution, ce récit concernant l'armoise annuelle éveille la curiosité et fait connaître en France l'utilisation de cette dernière sous forme de tisane.

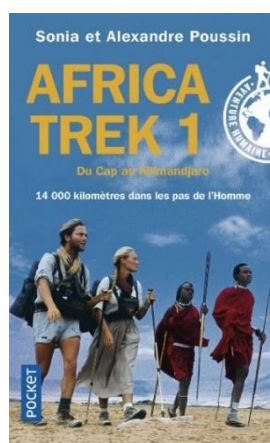


Figure 22 Livre « Africa Trek 1 » par Sonia et Alexandre Poussin(153)

Lucile Cornet-Vernet, orthodontiste, fonde en 2013 l'association « La maison de l'Artemisia » dont le but est d'améliorer la recherche de preuves scientifiques concernant l'efficacité d'*A. annua* et, d'encourager et de développer la culture et l'utilisation de celle-ci en Afrique subsaharienne pour lutter contre le paludisme, via les Maisons de l'Artemisia désormais implantées dans de nombreux pays d'Afrique (154).



Figure 23 Logo de l'association "La Maison de l'Artemisia" (154)

La promotion de l'usage de l'armoise annuelle passe par internet, via YouTube par exemple (figure 24) et également par la télévision, via le reportage « Malaria Business » par exemple.



Figure 24 Interview de Lucile Cornet Vernet sur YouTube cumulant 1,4 millions de vues en octobre 2021 : "cette plante peut sauver des millions de vies" (155)

Le reportage « Malaria Business », diffusé en 2017 par France Télévision, défend l'usage de l'armoise annuelle pour traiter et prévenir le paludisme en mettant en avant différents arguments en faveur de l'usage de cette dernière qui présente de nombreux avantages comparés aux médicaments recommandés que ce soit pour les populations locales ou bien pour les voyageurs.



Figure 25 Affiche du reportage "Malaria business" par France Télévision (156)

Tout d'abord, le reportage expose les effets indésirables des différents traitements recommandés par l'OMS, notamment les troubles psychiatriques induits par la prise de méfloquine en chimioprophylaxie, tandis que la plante *Artemisia annua* n'en présente pas : « l'Artemisia n'est dangereuse que pour ceux qui font de la malaria un business ».

De plus, l'armoise annuelle est présentée comme ayant l'avantage de pouvoir être utilisée par toute la famille, des plus petits aux plus âgés en passant par la femme enceinte. Elle ne présente pas les contre-indications qui peuvent être rencontrées avec la prise de traitements conventionnels. Cependant sur le site « la Maison de l'Artemisia », contrairement au reportage, il est tout de même recommandé d'éviter la prise d'*A. annua* lors du premier trimestre de grossesse.

Le coût est également un gros avantage à l'usage de l'armoise annuelle, notamment sur le continent africain. En effet, le reportage met en avant le fait d'avoir recours à une médecine adaptée aux conditions de vie des pays principalement touchés par le paludisme, présentant la tisane d'*A. annua* comme cinq fois moins chère que les CTA.

L'armoise annuelle offre donc un moyen de prévention et de traitement du paludisme sans effets indésirables, sans contre-indication et à moindre coût. De plus son utilisation est relativement simple. En effet, si l'on se réfère au site « la Maison de l'Artemisia », les étapes de préparation de la tisane sont détaillées ci-dessous.



* le dosage des principales études est de 5 g par litre mais l'intervalle efficace se situe entre 3 et 12 g/L

Figure 26 Préparation de la tisane d'*A. annua* (157)

Enfin concernant les posologies, toujours selon le site « la Maison de l'Artemisia », elles vont varier selon l'indication. Elles sont données pour des personnes vivant en zone endémique, c'est-à-dire semi-immunisées. Pour traiter le paludisme, il est conseillé de boire 1 L de tisane d'*A. annua* par jour, soit environ trois tasses de 33 cl dans la journée, pendant 7 jours, même si les symptômes disparaissent avant la fin du traitement. Cette posologie est diminuée de

moitié chez l'enfant de moins de 5 ans ou de moins de 15 kg. Pour prévenir le paludisme il est conseillé de boire une tasse d'infusion un jour sur deux.

L'armoise annuelle peut également être présentée sous forme de poudre de feuilles et de tiges. Dans ce cas, la posologie indiquée pour traiter le paludisme est de 3 g (1 g ou une cuillère à café rase matin, midi et soir) de poudre par jour pendant 7 jours, même si les symptômes disparaissent avant la fin du traitement. Cette posologie est diminuée de moitié chez l'enfant de moins de 5 ans ou de moins de 15 kg. Concernant la prévention du paludisme, il est conseillé de prendre 1 g de poudre un jour sur deux.

L'utilisation de la tisane présente des avantages par rapport à l'utilisation de la poudre d'*A. annua*. En effet, la tisane présente l'avantage d'être « plus hygiénique » puisqu'elle emploie une eau à 100°C donc exempte de bactéries et de virus. La poudre présente l'inconvénient de perdre ses propriétés si elle a été chauffée lors du broyage, elle est très sensible aux contaminations et s'oxyde rapidement. De plus, elle ne se conserve que 6 mois contre 3 ans pour les feuilles et tiges coupées en tronçons de 2 cm utilisées pour la préparation de tisanes. Toutefois, l'artémisinine étant peu hydrosoluble, l'utilisation sous forme de tisane semble peu judicieuse.

4.3 Synergie de la plante

Les médicaments chimiques sont composés généralement d'un seul composant actif, voire parfois d'une association de deux ou trois. A la différence du médicament chimique, la plante présente un *totum*, c'est-à-dire un ensemble de constituants actifs qui agissent en synergie. Les composants d'une plante pris tous ensemble sont plus efficaces que s'ils sont pris séparément, en effet, on obtient une synergie d'action. Le *totum* permet de bénéficier d'une polyvalence d'activité pharmacologique, de potentialiser l'action, d'augmenter la biodisponibilité et de réduire la toxicité des différents constituants (158).

L'artémisinine, utilisée pour son action antipaludique dans les traitements conventionnels, est associée à de nombreux composants dans la plante *A. annua* (détaillé en partie 2.4). Ainsi, certains flavonoïdes présents dans *A. annua* ont montrés à travers diverses études une action synergique avec l'artémisinine en potentialisant son action antipaludique (159).

De nombreuses études ont été réalisées ces dernières années afin d'évaluer l'efficacité de l'armoise annuelle pour prévenir et traiter le paludisme. Ces études expérimentales et cliniques, sont détaillées ci-dessous.

4.4 Etudes sur l'efficacité d'*A. annua* sous forme de tisanes ou de poudre de plante

4.4.1 Etudes expérimentales

4.4.1.1 Etude de Desrosiers et al. (2020)

Article : *Dried Leaf Artemisia Annu Improves Bioavailability of Artemisinin via Cytochrome P450 Inhibition and Enhances Artemisinin Efficacy Downstream* (160)

Cette étude vise à comparer le métabolisme hépatique, la distribution tissulaire et l'atténuation de l'inflammation avec des feuilles séchées d'*Artemisia* versus l'artémisinine pure.

Pour l'étude, les auteurs ont eu recours à *A. annua*, composée d'artémisinine à 1,0-1,2%, sous forme d'extrait et de tisane et à *A. afra*, composée d'artémisinine à 0,02%, sous forme d'extrait et de tisane. La composition en flavonoïdes était respectivement de 0,93-0,63% et 0,71%.

Pour l'évaluation du métabolisme hépatique, ils ont utilisé des microsomes hépatiques humains afin de déterminer la concentration inhibitrice médiane (CI50) pour le CYP3A4 et CYP2B6. Ainsi, il a été montré que les extraits et tisanes d'*A. annua* et d'*A. afra* inhibent à la fois l'activité du CYP2B6 et du CYP3A4. De plus, certains composés phytochimiques testés individuellement avaient une activité inhibitrice, tels que l'artéannuine B et la quercétine.

Pour les études de distribution tissulaire, l'artémisinine ou l'*Artemisia* ont été administrées par voie orale à des rats. Une heure après l'administration, les tissus et du sang ont été prélevés sur un premier groupe de rats. De plus, des échantillons d'urine et de matières fécales ont été prélevés après 1 heure, 2 heures, 4 heures et 8 heures, sur un second groupe de rats. Tous les échantillons ont été analysés pour suivre l'artémisinine et la désoxyartémisinine. Ainsi, il a été observé une distribution tissulaire significativement plus importante de

l'artémisinine délivrée par les feuilles d'*Artemisia*, cependant, l'élimination est restée pratiquement inchangée.

Pour évaluer l'atténuation de l'inflammation, les rats ont reçu une injection intrapéritonéale de lipopolysaccharide (LPS) pour induire une réponse inflammatoire systémique. Ils ont ensuite reçu par voie orale 70 mg/kg d'artémisinine pure ou de feuilles séchées d'*Artemisia*. Le sérum a été collecté durant 8 h et analysé par ELISA pour suivre le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-10. Les feuilles d'*Artemisia* se sont avérées être plus efficaces que l'artémisinine pure chez les mâles pour atténuer la production de cytokines pro-inflammatoires. Les données étaient moins concluantes chez les femelles.

Discussion / conclusion :

Cette étude a permis de comparer la pharmacocinétique de l'artémisinine pure *versus* les feuilles d'*Artemisia*. Ainsi une distribution d'artémisinine significativement plus importante est observée avec *A. annua* par rapport à l'artémisinine pure. Les auteurs apportent l'hypothèse que cette distribution plus importante serait liée à l'action inhibitrice des feuilles d'*A. annua* sur le CYP2B6 et CYP3A4 qui métabolisent l'artémisinine.

4.4.1.2 Etude de Snider et Weathers (2021)

Article: In vitro reduction of Plasmodium falciparum gametocytes: Artemisia spp. Tea infusions vs. Artemisinin (161)

Il s'agit ici d'une étude réalisée sur la souche NF54 de *P. falciparum* cultivée *in vitro* à différents stades de son cycle.

Des infusions d'*A. annua* et *A. afra* ont été préparées à partir de feuilles et brindilles trempées dans l'eau bouillante pendant 10 minutes, avec une concentration de 5g/L. L'infusion d'*A. annua* utilisée contenait 7,78 μ M d'artémisinine, tandis que celle d'*A. afra* ne contenait qu'entre 0 et 0,019 μ M d'artémisinine. Ces infusions ont été comparées à une préparation d'artémisinine pure à haute concentration (7,78 μ M) et basse concentration (0,019 μ M).

L'analyse microscopique des frottis en couche mince a permis d'analyser la parasitémie asexuée, la gamétocytémie et d'évaluer qualitativement les gamétocytes : « sains » ou « non sains ».

Au stade asexué, la parasitémie a diminué significativement au cours des 48 heures avec l'artémisinine à haute concentration et l'infusion d'*A. annua*. Concernant *A. afra*, l'action inhibitrice sur les parasites n'est pas aussi forte que celle observée avec *A. annua* ; et concernant l'artémisinine à basse concentration, la parasitémie n'a quasiment pas diminué.

Au stade de gamétocytes, la gamétoctémie au stade III a diminué de manière significative, après 48 heures de traitement par l'artémisinine à haute concentration et par l'infusion d'*A. annua*. Il n'y a pas eu de diminution significative avec l'infusion d'*A. afra*.

Pour la gamétoctémie au stade V, une légère diminution des gamétocytes peut être observée après les 48 heures de traitement par l'infusion d'*A. annua* mais les résultats n'étaient pas significatifs.

La morphologie des gamétocytes a été observée sur l'hypothèse que seuls les gamétocytes viables peuvent maintenir une morphologie normale. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les traitements, cependant plus de dommages ont pu être observés après 48 heures de traitement l'infusion d'*A. annua* qu'avec les infusions d'*A. afra*.

Discussion / conclusion :

Cette étude montre une efficacité *in vitro* d'*A. annua* sous forme d'infusions, en effet, une activité sur les stades asexués et les gamétocytes à un stade précoce a été observée. Les infusions d'*A. afra* qui contiennent peu ou pas d'artémisinine présentaient également une activité antiparasitaire, mais de manière moins significative que l'infusion d'*A. annua*.

4.4.2 Etudes cliniques à visées curatives

4.4.2.1 Etude de Mueller et al. (2004)

Article : *Randomized controlled trial of a traditional preparation of Artemisia annua L. (Annual Wormwood) in the treatment of malaria* (162)

Matériel et méthodes :

Cette étude randomisée s'est déroulée dans l'est de la République démocratique du Congo de février à décembre 2001.

L'étude impliquait des patients adultes, résidant au sud de la province de Kivu depuis plus de 5 ans, présentant un paludisme à *P. falciparum* avec une parasitémie > 2000 parasites/ μ l et

au moins un des symptômes suivants : fièvre, frissons, fatigue, vertiges, nausées, douleurs articulaires, vomissements, maux de tête, douleurs abdominales ou diarrhée. Les femmes enceintes ou allaitantes, les patients ayant reçu au cours des deux dernières semaines un traitement pour le paludisme, les patients ayant une maladie chronique et évolutive ou potentiellement mortelle ou les patients avec un traitement actuel pour d'autres maladies sont exclus de l'étude.

Les patients éligibles à l'étude ont été répartis en trois groupes :

- Groupe A5 : les patients ont reçu de la tisane d'*A. annua* à 5g/L, à raison de 1 L par jour, répartis en quatre prises de 250 ml, pendant 7 jours.
- Groupe A9 : les patients ont reçu de la tisane d'*A. annua* à 9g/L, à raison de 1 L par jour, répartis en quatre prises de 250 ml, pendant 7 jours.
- Groupe QN : les patients ont reçu des comprimés de quinine, à raison de 500 mg trois fois par jour pendant 7 jours.

L'armoise annuelle employée lors de cette étude provenait de l'Université de Tübingen en Allemagne. La teneur en artémisinine était de 1,4%, ainsi un litre de tisane préparée à partir de 5 et 9 g de feuilles contenait respectivement 47 et 94 mg d'artémisinine. Un litre de tisane était préparé pour chaque patient le matin par le personnel médical selon des procédures standardisées. Les patients prenaient la première dose le matin sous surveillance du personnel médical puis trois doses supplémentaires à midi, 16 heures et 20 heures de façon autonome.

Dans le groupe QN, les patients ont pris la première dose à J0 et J3 sous surveillance du personnel médical, les autres prises ont été faites de manière autonome.

A J3 et J7, les patients ont été examinés (pouls, tension artérielle, température corporelle) et interrogés sur leurs symptômes et les effets indésirables rencontrés. De plus, la parasitémie a été déterminée par frottis sanguins épais colorés au Giemsa.

Les souches de parasites n'ont pas été génotypées, ainsi en cas de réapparition du parasite il n'était pas possible de distinguer une recrudescence d'une nouvelle infestation. Dans un tel cas, les auteurs de l'étude ont donc décidé de considérer cela en recrudescence et donc un échec thérapeutique.

Le principal critère d'évaluation était le taux de guérison à J7, les critères secondaires étaient le taux de guérison à J14, J28 et J35, ainsi que le changement des symptômes cliniques. Le développement d'un paludisme grave ou de signes de danger, une parasitémie à J3 égale ou supérieure à celle de J0, une parasitémie à J7 ou bien une recrudescence jusqu'à J35 étaient considérés comme un échec thérapeutique.

Résultats :

Tableau XII Resultats obtenus pour chacun des trois groupe selon les critères d'évaluation de réussite du traitement : taux de guérison à J7, J14, J28, J35 et la disparition des symptômes (162)

	<i>Artemisia annua</i> tea (5 g herb/d)	<i>Artemisia annua</i> tea (9 g herb/d)	Quinine (1500 mg/d)
Cure rate day 7	30/39 (77%)	23/33 (70%)	39/43 (91%)
Cure rate day 14	20/35 (57%)	18/31 (58%)	35/39 (90%)
Cure rate day 28	12/32 (38%)	11/30 (37%)	31/36 (86%)
Cure rate day 35	11/32 (34%)	9/30 (30%)	27/34 (79%)
Symptoms ^a			
Fever	31/34 (91%)	26/32 (81%)	34/37 (92%)
Chills	23/25 (92%)	18/18 (100%)	24/24 (100%)
Fatigue	29/33 (88%)	19/26 (73%)	23/33 (70%)
Vertigo	17/21 (81%)	18/20 (90%)	21/27 (78%)
Nausea	11/12 (92%)	5/6 (83%)	7/11 (64%)
Joint pain	22/24 (92%)	19/22 (86%)	18/19 (95%)
Vomiting	6/7 (86%)	4/4 (100%)	13/17 (76%)
Headache	26/30 (87%)	22/30 (73%)	34/39 (87%)
Abdominal pain	8/8 (100%)	10/12 (83%)	12/14 (86%)
Diarrhoea	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/0

^a No. of patients with symptom improved or resolved on day 3/no. of patients with symptom on day 0.

A J7, les taux de guérison étaient de 77% et 70% pour les groupes A5 et A9 respectivement, tandis que le groupe QN avait un taux de guérison de 91%. Au cours du suivi, les taux de guérison dans les groupes *Artemisia* ont chuté, indiquant un taux de recrudescence plus élevé.

La plupart des symptômes du paludisme se sont améliorés dans les trois jours suivant le début du traitement pour les trois groupes. Les effets indésirables ont été similaires dans les trois groupes, sans pouvoir les distinguer des symptômes liés au paludisme, à l'exception de rapports d'acouphènes dans le groupe quinine pour 27 % des patients. Les tisanes d'*A. annua* ont globalement été bien tolérées.

Discussion / conclusion :

Cette étude montre qu'*A. annua* entraîne une amélioration rapide des symptômes du paludisme, ainsi qu'une résolution de la parasitémie chez la plupart des patients. Les deux dosages d'*A. annua* étaient tout aussi efficaces. Cependant, la quinine présente un taux de

guérison nettement plus élevé. De plus, le taux de recrudescence est important avec *A. annua* diminuant le taux de guérison à 30-34% à J35.

4.4.2.2 Etude de Zime-Diawara H. et al. (2015)

Article : *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* (163)

Matériel et méthodes :

Cet essai clinique s'est déroulé au Bénin, dans la ville de Cotonou, durant six mois. Cette étude regroupe 108 personnes présentant un accès palustre simple traitées par de la tisane d'*A. annua*.

Les patients inclus à l'étude devaient avoir un diagnostic de paludisme confirmé par goutte épaisse positive avec une parasitémie $\geq 1\ 000$ parasites/ μl et une température corporelle supérieure ou égale à 37,5°.

La tisane était préparée à partir de feuilles d'*A. annua* (ayant un taux d'artémisinine de 0,30%) cultivées au Bénin à raison de 12 g/L. La posologie était de 1 L par jour, répartie en quatre prises, durant 7 jours et réduite à 500 mL par jour pour les enfants entre 10 et 13 ans, soit 36 mg et 18 mg respectivement d'artémisinine par jour.

Des échantillons de sang ont été collectés à J0, J7, J14, J21 et J28 et également le jour où une recrudescence est notée pour la réalisation d'une analyse PCR en cas d'échec du traitement.

L'efficacité de la tisane a été évaluée sur le plan clinique (évolution de la température corporelle et disparition des symptômes) puis parasitologique (évolution de la parasitémie).

Résultats :

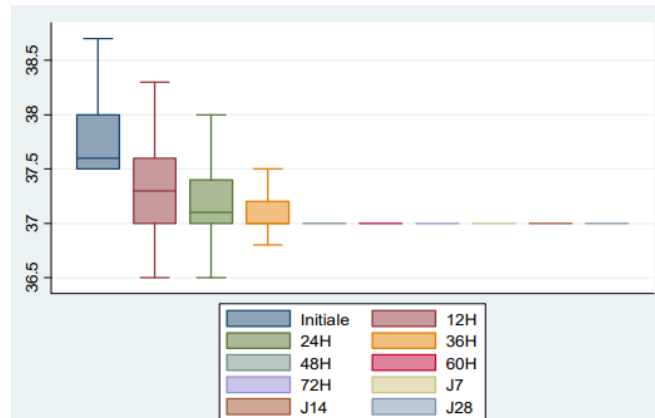


Figure 27 : Evolution de la température corporelle des patients traités par la tisane d'A. annua (163)

Ainsi, comme il est représenté sur la figure ci-dessus, 65,7% des patients n'avaient plus de fièvre 12 h après le début du traitement, ce taux passe à 81,5% après 24 h. Enfin, 100% des patients n'ont plus de fièvre après 72 h, la température corporelle est restée exactement égale à 37°C jusqu'à J28.

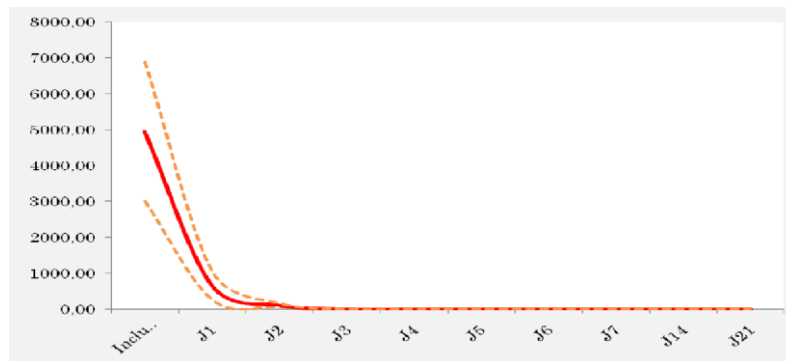


Figure 28 Evolution de la parasitémie des patients traités par la tisane d'A. annua (163)

D'après la figure 28, la parasitémie diminue nettement à J1 et J2 pour être nulle à J3. De plus, les auteurs indiquent que la clairance parasitaire est atteinte environ 36 h après le début du traitement par la tisane d'A. annua avec 80% de patients ayant une parasitémie nulle.

Un échec clinique tardif est rapporté à J21, cependant après analyse PCR, il s'agissait d'un nouvel ADN parasitaire, ce qui révèle une nouvelle infestation parasitaire.

A propos de la tolérance de la tisane, des effets secondaires ont été rapportés pour 1,8% des patients : nausées et fatigue. Concernant le taux d'hémoglobine, chez l'ensemble des patients traités, il baisse entre J0 et J8 puis remonte entre J8 et J28. Enfin le taux moyen des

transaminases (ALAT et ASAT) augmente généralement entre J0 et J7, sans dépasser les valeurs normales, et se normalise progressivement entre J8 et J28.

Discussion / conclusion :

Ainsi, dans cet essai, l'infusion d'*A. annua* apporte une réponse clinique et parasitologique adéquate de 100% à J14 et à J28 après correction PCR, chez 108 patients. Pourtant, jamais un tel taux de clairance parasitaire n'a été observé, même avec les médicaments les plus efficaces.

Cette étude clinique non contrôlée présente toutefois quelques incohérences entre ce qui est écrit et les figures et tableaux présentés. Ainsi l'un des tableaux de l'études mentionne « des gélules d'*Artemisia annua* » tandis que les patients ne doivent recevoir que de la tisane d'*A. annua*.

L'utilisation d'*A. annua* est plus populaire sous forme d'infusion, cependant on retrouve également en vente sur internet de la poudre d'*A. annua* sous forme de comprimés ou gélules. Ainsi quelques études cliniques ont également été menées avec la plante sous forme de poudre.

4.4.2.3 Etude de Tchandema et al. (2016)

Article: *In Vivo Trials On The Therapeutic Effects Of Encapsulated Artemisia Annua And Artemisia Afra* (164)

Matériel et méthodes :

Cette étude s'est déroulée en deux parties, dans la province de Katanga en RDC sur une période de 8 mois, d'avril 2013 à décembre 2013.

Cette étude compare deux variétés d'*A. annua* et une variété d'*A. afra* : des gélules de 1 g de poudre de feuilles d'*A. annua* du Luxembourg avec une faible concentration en artémisinine, des gélules de 0,5 g de poudre de feuilles d'*A. annua* du Burundi avec une forte concentration en artémisinine et des gélules de 0,5 g de poudre de feuilles d'*A. afra* du Burundi sans artémisinine.

1) La première partie de l'étude comptait 82 adultes atteints de paludisme à *P. falciparum* non compliqué répartis dans trois groupes : le premier groupe de 20 personnes a reçu *A. annua* du Luxembourg, le second groupe de 37 personnes a reçu *A. annua* du Burundi et le troisième groupe de 25 personnes a reçu *A. afra* du Burundi.

Chaque patient a reçu 3 gélules le premier jour de traitement puis 2 gélules durant 6 jours.

Du paracétamol a également été administré le premier jour pour les patients fébriles.

2) La deuxième partie de l'étude comptait 44 adultes porteurs de trophozoïtes qui ont reçu des gélules de poudre de feuilles d'*A. Afra* du Burundi durant 10 jours afin d'évaluer le nombre de CD4 et de trophozoïtes avant et après traitement.

Les critères d'exclusions à l'étude étaient : femmes enceintes, enfants, patients recevant au cours des deux semaines précédant l'étude un autre antipaludique ou un antibiotique.

Résultats :

Les résultats obtenus lors de la première partie de l'étude ont été regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIII Données résultantes de la partie 1 de l'étude (164)

		<i>A. annua</i> du Luxembourg		<i>A. annua</i> du Burundi		<i>A. afra</i> du Burundi	
		N = 20	%	N = 37	%	N = 25	%
Fièvre à J1		3	15	12	32	19	76
Fièvre à J7		0	0	0	0	0	0
Frottis sanguin en couche épaisse à J1	+	7	35	23	62	1	4
	++	3	15	12	32	5	20
	+++	10	50	2	5	19	76
Frottis sanguin en couche épaisse à J7	-	17	85	28	75	10	40
	+	3	15	9	24	0	0
	++	0	0	0	0	15	60
Effets indésirables		0	0	0	0	0	0

Pour la seconde partie de l'étude, il a été observé une augmentation moyenne des CD4 de 10 à 20%. De plus, les trophozoïtes avaient disparu à J11 hormis quelques exceptions. Chez tous les patients, les modifications de l'urée, de la créatinine, de l'ALAT et de l'ASAT ont été surveillées mais aucun changement significatif n'a été remarqué.

Discussion / conclusion :

Les auteurs de cette étude parlent de « faible » et de « forte » concentration en artémisinine pour *A. annua* du Luxembourg et *A. annua* du Burundi respectivement mais nous ne connaissons pas les valeurs exactes de ces concentrations.

Pour la première partie de l'étude, la fièvre a disparu pour tous les patients. Cependant ce critère peut également être attribué à l'action du paracétamol.

Concernant la parasitémie, les résultats semblent concluants avec *A. annua* avec 85 et 75% de parasitémie négative, tandis que pour *A. afro* 60% des patients ont encore une parasitémie positive à J7. Cependant, cette étude présente quelques imprécisions. En effet, il est dommage qu'aucune valeur chiffrée n'ait été donnée pour la parasitémie puisque les résultats des frottis sanguins sont exprimés en « + », « ++ », « +++ » et « - ». De plus, aucune donnée n'est disponible entre J1 et J7, ainsi il n'est pas possible d'évaluer un échec thérapeutique précoce ou un échec clinique tardif (cf. annexe 4) ; de même après J7, il n'est donc pas possible d'évaluer un échec parasitologique tardif.

4.4.2.4 Etude de Daddy NB. et al. (2017)

Article : *Artemisia annua dried leaf tablets treated malaria resistant to ACT and i.v. artesunate: case reports* (165)

Matériel et méthodes :

Cette étude relate 18 cas de paludisme résistant à la CTA, évoluant vers un paludisme grave résistant à l'artésunate en IV, finalement traités par des comprimés de feuilles d'*A. annua*, au nord de la province de Kivu en République Démocratique du Congo de mars à août 2016.

Ces 18 patients représentent 0,09% des patients traités sur cette période au même endroit. Il s'agit de six hommes et douze femmes, âgés de 14 mois à 60 ans qui ont été traités pour un paludisme simple par artéméther + luméfantrine pendant 3 jours. A J3, les patients toujours fébriles et parasités ont évolué vers un paludisme grave : 7 patients présentaient une anémie,

4 présentaient des vomissements et de la diarrhée, 6 présentaient des convulsions, dont certains avec coma et de la fièvre >40°C et 1 présentait des vomissements, diarrhée et un état comateux. Ils ont alors été traités par l'artésunate en IV mais le traitement a également échoué.

Les 18 patients ont donc été traités, environ 24 heures après l'injection d'artésunate, par des comprimés de 500 mg de feuilles séchées d'*A. annua* (soit 5,5 mg d'artémisinine par comprimé) deux fois par jour pendant 5 jours pour les patients de plus de 30 kg. La posologie était adaptée selon le poids du patient : $\frac{1}{4}$ de comprimé pour les enfants de 5 à 15 kg et $\frac{1}{2}$ comprimé pour les enfants de 15 à 30 kg. Si le patient ne pouvait pas avaler les comprimés, celui-ci était écrasé, mélangé à l'eau et administré par voie nasogastrique. Durant les 5 jours de traitement, des frottis sanguins épais ont permis le suivi des patients.

Résultats :

Cette étude rétrospective expose en détail les cas de deux patients parmi les 18 traités par comprimés de feuilles séchées d'*A. annua* :

- Une fille de 14 ans en insuffisance pondérale (17 kg) présentant des convulsions, a reçu de l'artésunate en IV à raison de 2,4 mg/kg durant 5 jours. La fièvre étant persistante et la parasitémie également, elle a reçu le traitement par des comprimés de feuilles séchées d'*A. annua*. Au bout de trois jours, la fièvre avait disparu et la parasitémie était nulle.
- Un garçon de 5 ans, présentant fièvre, anémie, infection respiratoire et convulsions menant au coma, a été traité pendant 5 jours par ampicilline (200 mg/kg/jour), gentamicine (4 mg/kg/jour) et artésunate IV (2,4 mg/kg) deux fois par jour à J1 puis une fois par jour pendant 4 jours. Le patient étant toujours dans le coma avec une parasitémie positive, il a été traité par des comprimés de feuilles séchées d'*A. annua*. Après trois jours, il est sorti du coma puis au bout de cinq jours, la parasitémie était nulle.

Par ailleurs, à l'issue de ce traitement par des comprimés de feuilles séchées d'*A. annua*, les 18 patients ont été totalement rétablis et présentaient une parasitémie nulle.

Cependant, le suivi s'est arrêté au rétablissement des patients et n'a pas été poursuivi jusqu'à J28 afin de déterminer les recrudescences.

Discussion / conclusion :

Cette étude offre « l'espoir » de traiter les patients présentant un paludisme résistant aux CTA et à l'artésunate. En dernier recours, les 18 patients se sont rétablis après avoir été traités par des comprimés de feuilles séchées d'*A. annua*.

On peut cependant noter que pour les deux cas pédiatriques exposés dans cette étude, les traitements précédant la prise des comprimés de feuilles séchées d'*A. annua* n'ont pas suivi les recommandations de l'OMS, ce qui peut expliquer leur échec thérapeutique. En effet, le garçon a reçu 2,4 mg/kg d'artésunate en deux prises à J1, or à J1 la posologie d'artésunate est de trois prises (à 0, 12 et 24 heures). De plus, son poids n'est pas précisé mais si l'enfant fait moins de 20 kg, le dosage recommandé est de 3 mg/kg, ce qui est le cas de la fille qui ne pèse que 17 kg et qui n'a reçu que 2,4 mg/kg d'artésunate au lieu des 3 mg/kg recommandés.

4.4.3 Etudes cliniques à visées prophylactiques

4.4.3.1 Etude de Ogwang P.E. (2012)

Article : *Artemisia Annu L. Infusion Consumed Once a Week Reduces Risk of Multiple Episodes of Malaria: A Randomised Trial in a Ugandan Community* (166)

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude randomisée ayant comme objectif d'évaluer l'effet protecteur et la sécurité d'une utilisation d'infusion d'*A. annua* en prévention du paludisme. Les accès palustres ont été recensés durant 9 mois, d'avril à décembre 2009, tandis que les effets indésirables ont été recensés durant 12 mois.

Cette étude s'est déroulée à la ferme « Wagagai flower » située sur les rives du lac Victoria à Entebbe en Ouganda. La ferme a instauré l'utilisation d'*A. annua* en prévention du paludisme depuis 2006. Au moment de l'étude 600 ouvriers agricoles sur 1500 avaient recours à cette utilisation d'*A. annua*.

L'étude regroupait 132 ouvriers agricoles ayant des antécédents d'au moins 2 accès palustres au cours d'une année, qui n'avaient pas recours à des médicaments ou plantes en prévention du paludisme et dont la parasitémie était nulle.

Ils ont été répartis dans deux groupes : un groupe *A. annua* et un groupe placebo qui recevait de la poudre de *Thea sinensis*.

Ainsi chaque participant du groupe *A. annua* recevait une infusion de 250 ml contenant 5 g de poudre de feuilles sèches d'*A. annua* une fois par semaine, le mercredi sous l'observation d'une infirmière.

Les feuilles d'*A. annua* utilisées les 8 premiers mois provenaient du jardin de la ferme, avec une teneur en artémisinine de 0,4 à 0,5%. Puis le 9^{ème} mois elles provenaient du commerce (les stocks de la ferme étant écoulés), avec une teneur en artémisinine de 0,8%. Ainsi l'infusion d'*A. annua* avait une concentration qui variait de 0,055 mg/ml à 0,100 mg/ml.

Les deux groupes semblent avoir été bien randomisés, cependant il y a une différence significative concernant l'utilisation de moustiquaires : 35,8% des participants du groupe *A. annua* utilisaient une moustiquaire contre seulement 18,5% des participants pour le groupe placebo.

Résultats :

Au cours des 9 mois, il a été enregistré 124 accès palustres dont 88,8% à *P. falciparum*. Les résultats sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIV Répartition des accès palustres sur une période de 9 mois entre les groupes *A. annua* et placebo (166)

Accès palustre	<i>Artemisia annua</i>			Placebo			Valeur p
	Nombre	Pourcentage	Intervalle de confiance 95%	Nombre	Pourcentage	Intervalle de confiance 95%	
0	36	53.7	42.1 ;65.9	23	35	23.4-46.6	0.028*
1	19	28.4	17.2 ;38.8	16	25	14.5-35.5	0.696
2	9	13.4	5.0 ;21.0	18	28	17.1 ;38.9	0.032*
3	2	3.0	-1.1 ;7.1	7	11	3.4 ;18.6	0.071
4	1	1.5	-1.35.3	1	1.5	-1.4 ;5.5	1.000
> 1	12	17.9	8.8 ;27.2	26	40	28.1 ;51.9	0.005*

* différence statistiquement significative

Les résultats montrent une diminution significative de l'incidence des accès palustres par l'utilisation d'infusion d'*A. annua* une fois par semaine, notamment pour prévenir les accès palustres multiples.

Cette étude a également montré que les participants du groupe *A. annua* avaient une augmentation significative de globules blancs comparés à ceux du groupe placebo.

Concernant les effets indésirables potentiels de l'infusion d'*A. annua*, l'étude n'en a révélé aucun hormis un gout amer.

Discussion / conclusion :

Cette étude amène des résultats intéressants puisqu'une différence significative peut être observée entre le groupe placebo et le groupe ayant recours à l'infusion d'*A. annua*. En l'absence de vaccin et de traitement prophylactique pour les adultes vivant en zones endémiques, la tisane d'*A. annua* permettrait de diminuer l'incidence du paludisme chez des adultes semi-immunisés.

Cependant, l'étude ouvre la discussion sur le fait que le recours à des infusions d'*A. annua* contenant une faible dose d'artémisinine puisse augmenter le développement de résistance du parasite aux médicaments à base d'artémisinine.

L'étude évoque également le fait que l'action prophylactique d'*A. annua* est probablement liée aux flavonoïdes puisque l'infusion d'*A. annua* ne présente qu'un très faible taux d'artémisinine. Ainsi il est probable que les flavonoïdes présents dans *A. annua* agissent de manière prophylactique par leur action antipaludique et immunomodulateur.

Concernant la différence significative du recours aux moustiquaires entre les groupes lors de la randomisation, les auteurs indiquent que l'effet des moustiquaires sur l'incidence du paludisme a été pris en compte dans l'analyse statistique des résultats. Ainsi, la différence observée entre le groupe placebo et le groupe *A. annua* pour les accès palustres multiples reste, d'après les auteurs, significative après ajustement de l'utilisation des moustiquaires.

4.4.3.2 Etude de Argemi X. et al. (2019)

Article: Paludisme d'importation à *P. falciparum* associé à la consommation d'*Artemisia* à visée prophylactique : une alerte de santé publique (167)

Matériel et méthodes :

Il s'agit dans ce cas d'une étude rétrospective sur la période de 2016 à février 2019, qui rapporte 12 cas de paludisme d'importation à *P. falciparum* chez des personnes ayant utilisé l'*Artemisia* (*annua* ou *afra*) en prophylaxie lors d'un voyage en Afrique.

L'échantillon est composé de quatre femmes et huit hommes dont l'âge est compris entre 27 et 63 ans. La durée médiane de voyage est de 19 jours.

Résultats :

Parmi les douze personnes de l'étude, onze personnes ont utilisé l'*Artemisia* sous forme de tisane et sept personnes sur douze ont déclaré une bonne observance.

L'obtention des préparations d'*Artemisia* s'est faite :

- Chez des herboristes/horticulteurs pour sept personnes
- Sur place par des paysans cultivant la plante pour deux personnes
- Sur internet pour deux personnes

Parmi ces douze cas de paludisme d'importation, cinq cas de paludisme graves ont été pris en charge par artésunate. Tous les patients ont guéri après administration d'un traitement curatif conforme aux recommandations de l'OMS.

Discussion / conclusion :

Cette étude rappelle l'importance d'un traitement chimio-prophylactique en complément des mesures préventives vis-à-vis des piqûres de moustiques pour les personnes voyageant en zone endémique. En effet, l'étude de 2012 d'Ogwang P. E. (166) présentée plus tôt, montre des résultats encourageants concernant l'action préventive d'*A. annua* mais cette dernière s'est déroulée sur des personnes semi-immunisées.

Ici, l'étude regroupe 12 personnes ayant un paludisme d'importation et utilisant *A. annua* mais il serait intéressant de connaître le nombre de voyageurs ayant recours à *A. annua* en

prévention afin de connaître le taux d'échec et de pouvoir ainsi le comparer au taux d'échec des chimioprophylaxies recommandées.

4.4.4 Problématiques liées à l'utilisation d'*A. annua*

4.4.4.1 Article de Jansen F.H. (2006)

Article : The herbal tea approach for artemisinin as a therapy for malaria?

Dans cet article (168), Jansen F.H. revient sur des études précédentes publiées en 2004 par Mueller *et al.* et Rath *et al.* qui suggèrent que la tisane d'*A. annua* pourrait aider à soigner le paludisme.

Ainsi Jansen F.H. soulève plusieurs arguments en défaveur de cette utilisation. En effet, il évoque le fait que l'artémisinine n'est pas soluble dans l'eau, comme nous l'avons indiqué précédemment (paragraphe 3.2). De plus, il indique que l'artémisinine doit être employée en grande quantité pour être efficace et qu'un sous-dosage risque d'engendrer des recrudescences. Il signale également que la teneur en artémisinine est instable et diminue lors du stockage de feuilles séchées.

Ainsi, il indique avoir dosé la teneur en artémisinine dans un lot de feuilles sèches fraîchement récoltées en utilisant l'hexane comme solvant d'extraction. Il a retrouvé 1,3 g d'artémisinine pour 100 g de feuilles, ce qui correspond aux autres études. Il a également effectué l'expérience en milieu aqueux, après avoir ajouté de l'eau bouillante (il n'indique pas la quantité d'eau ajoutée) à 9 g de feuilles sèches puis filtrées. La teneur en artémisinine retrouvée est de 24,2 mg/L, soit des teneurs bien inférieures à celle des études publiées par Mueller *et al.* et Rath *et al.*

En effet si l'on compare les études cliniques précédemment détaillées utilisant la tisane d'*A. annua*, on peut observer des variations parfois importantes concernant la teneur en artémisinine.

Tableau XV Teneur en artémisinine des études d'efficacité d'infusion d'*A. annua*

	Dosage <i>A. annua</i>	Dosage artémisinine pour 1 L de tisane	Teneur en artémisinine dans la tisane d' <i>A. annua</i>
Etude de Mueller et al. (162)	5 g/L	47 mg	0,94%
	9 g/L	94 mg	1,04%
Etude de Zime-Diawara et al. (163)	12 g/L	36 mg	0,3%
Etude de Ogwang et al. (166)	20 g/L	55 mg	0,4 à 0,5%
		100 mg	0,8%

Concernant la problématique de l'insolubilité de l'artémisinine dans l'eau lors de l'usage d'*A. annua* en infusion soulevée par Jansen F. H., l'étude de de Ridder *et al.* (87) évoque la présence dans la plante de constituants aux propriétés amphiphiles (tels que les flavonoïdes ou les saponines) qui pourraient améliorer la solubilité de l'artémisinine dans l'eau.

4.4.4.2 Etude de Elfawal et al. (2015)

Article : *Dried whole-plant Artemisia annua slows evolution of malaria drug resistance and overcomes resistance to artemisinin* (169)

Cette étude s'intéresse à la problématique de résistance à l'artémisinine. Elle vise à évaluer l'efficacité d'*A. annua* sur un parasite résistant à l'artémisinine puis à apprécier l'évolution artificielle d'une résistance à *A. annua*.

Matériel et méthodes :

Dans cette étude, des souris infectées par *P. yoelii*, qui est résistant à l'artémisinine, ont reçu une dose d'artémisinine faible (LO) (24 mg/kg) ou une dose d'artémisinine élevée (HI) (120 mg/kg) soit via de l'artémisinine pure (AN) soit via *A. annua* sous forme de plante entière (WP). Ainsi les souris ont été répartis en quatre groupes : ANHI, ANLO, WPHI, WPLO.

Résultats :

Les souris ayant reçu une dose unique élevée d'*A. annua* ont présenté une réduction significativement plus importante de la parasitémie que celles du groupe recevant de l'artémisinine pure à dose élevée (ANHI) pour chaque point de mesure de 16 à 48 h après le traitement. Les parasitémies des souris traitées avec l'artémisinine pure à faible dose (ANLO)

ne différaient pas du contrôle négatif tandis qu'une faible dose d'*A. annua* (WPLO) était aussi efficace sur la parasitémie que l'artémisinine pure à dose élevée (ANHI).

Lors de cette étude à dose unique, une recrudescence vers J5 a eu lieu dans les quatre groupes.

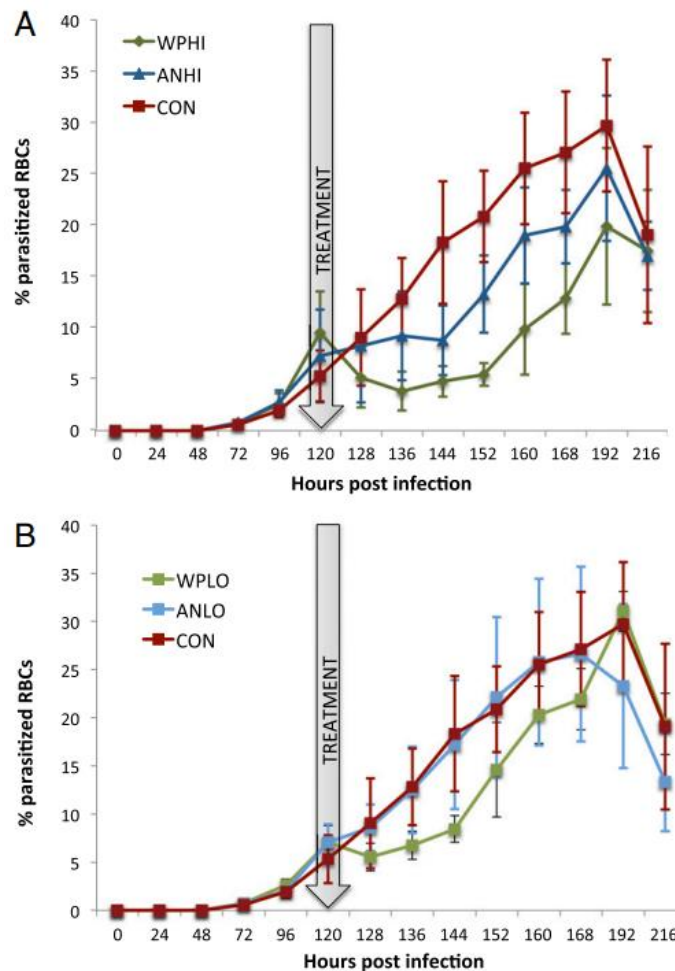


Figure 29 Parasitémie avec une dose unique à (A) forte concentration d'artémisinine et à (B) faible concentration d'artémisinine (169)

Afin d'estimer si *A. annua* pouvait éliminer complètement l'infection avec des doses répétées, le groupe WPHI a reçu une dose quotidienne pendant 9 jours consécutifs, de même pour le groupe ANHI. Dans le groupe WPHI, ce traitement multidose a réduit la parasitémie à moins de 2 % à J7 jusqu'à élimination complète de la parasitémie à J14, tandis que les souris du groupe ANHI présentaient une parasitémie moyenne de 6 % à J7 et une élimination complète à J18. Les souris guéries ont été surveillées jusqu'à J42 et aucune recrudescence n'a été observée.

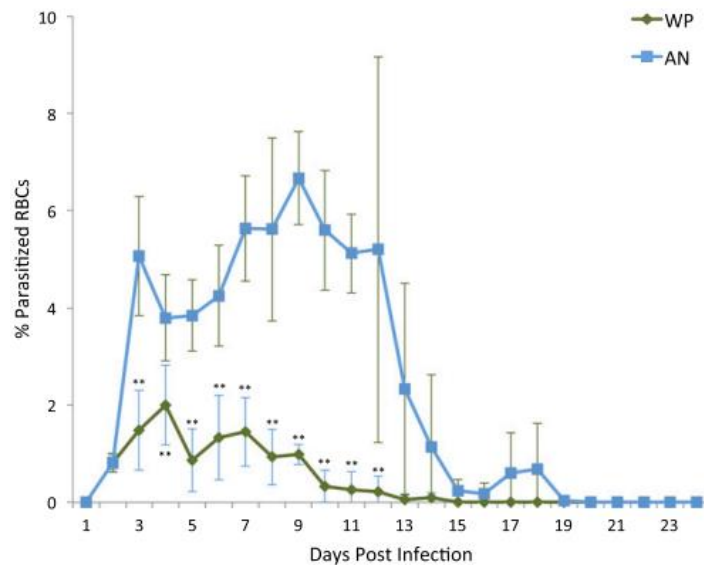


Figure 30 Parasitémie avec des doses quotidiennes d'artémisinine durant 9 jours. Les jours avec une différence significative dans la parasitémie moyenne sont indiqués par « ** » ($P < 0,01$). (169)

Après avoir démontré qu'*A. annua* est efficace sur les parasites de rongeurs résistants à l'artémisinine, les auteurs ont décidé de tester l'évolution artificielle d'une résistance à l'artémisinine chez des souris infectées par *P. chabaudi*, traitées soit par *A. annua* soit par artémisinine pure.

Les résultats obtenus lors de cette expérience ont montré qu'une résistance stable à *A. annua* était obtenue trois fois plus lentement qu'une résistance stable à l'artémisinine pure.

Discussion / conclusion :

Cette étude montre l'importance de la notion du *totum* pour aborder la problématique de résistance à l'artémisinine puisque le traitement d'un paludisme résistant par la plante entière s'est avéré plus efficace que l'artémisinine pure ; de plus, une résistance stable à la plante entière a été obtenue trois fois plus lentement qu'une résistance stable à l'artémisinine pure.

4.4.4.3 Article de Gruessner et al. (2019)

Article : *It is not just artemisinin : Artemisia sp. for treating diseases including malaria and schistosomiasis* (170)

Cet article regroupe les données obtenues par plusieurs auteurs des précédentes études. Dans cet article, ils font un « résumé » des différentes études concernant l'efficacité d'*A. annua* sous forme de tisane ou de poudre de plante.

Cette étude rétrospective s'est intéressée à la concentration inhibitrice médiane de différents composés phytochimiques d'*A. annua*, seuls ou en association à l'artémisinine, contre divers *P. falciparum*, montrant ainsi l'importance des flavonoïdes et d'autres composés phytochimiques dans l'action antipaludique d'*A. annua*. D'après ces résultats, les auteurs indiquent qu'*A. annua* ne serait pas semblable à une monothérapie. En effet ils considèrent cela comme une polythérapie qui ne poserait donc pas de problème de résistance.

De plus, cette étude s'est penchée sur la question des variations concernant la composition de la plante en artémisinine et flavonoïdes (tableau 17). Les conditions de croissance et le moment de récolte affectent le taux d'artémisinine, comme vu en partie 2.3. Dans cet article, les auteurs jugent la composition en artémisinine comme « relativement constante » bien que l'on puisse noter une variation allant de 8,33 mg/g à 15,13 mg/g.

Tableau XVI Teneur en artémisinine et en flavonoïdes totaux des cultures d'*A. annua* (170)

Lab versus field/garden cultivation	Harvest date	Artemisinin (mg/g DW)	Total flavonoids ^a (mg/g DW)
Lab 2011	4/2011	14.55	5.75
Lab May 2011	5/2011	11.92	3.72
Lab December 2011	12/2011	8.71	3.05
Lab February 2012	2/2012	13.91	5.34
Lab March 2012	3/2012	14.79	4.35
Field 2012	7/2012	13.96	4.17
Garden 2012	9/2012	11.96	4.16
Lab 2012	12/2012	15.78	5.44
Lab 2013	1/2013	14.19	5.89
Lab July 2013	7/2013	15.13	4.82
Field 2013	9/2013	11.23	3.02
Garden 2013	9/2013	13.70	4.82
Lab 2014	6/2014	9.44	3.59
Garden 2015	9/2015	8.33	5.24
Garden 2016	9/2016	10.80	na
Garden 2017	9/2017	15.12	5.34
Garden 2018	9/2018	13.46	5.39
Average over 7 years		12.76 ± 2.28	4.63 ± 0.90

na not available

^aQuercetin equivalents

4.4.5 Conclusion sur l'efficacité d'*A. annua*

Les études présentées, évaluant l'utilisation des formes non pharmaceutiques d'*A. annua*, montrent parfois des résultats contradictoires et certaines études ne suivent pas les « méthodes de surveillance de l'efficacité des médicaments antipaludiques » publiées par l'OMS (annexe 4)(171). Ces diverses études présentent des résultats qui semblent parfois encourageants sur une population semi-immunisée. La concentration en artémisinine dans la tisane d'*A. annua* est variable. Ainsi les diverses études mettent en avant une action synergique via l'usage de la plante, notamment une action synergique avec les flavonoïdes. De manière générale, l'armoise annuelle semble réduire la parasitémie et soulager les symptômes du paludisme. Toutefois son efficacité reste limitée si on la compare aux traitements actuellement recommandés et les recrudescences sont nombreuses ce qui implique un risque de résistance.

4.5 Utilisation déconseillée par les autorités de santé

En 2012, l'OMS prend position face à cet engouement pour l'utilisation d'*A. annua* face au paludisme (172). En effet, l'OMS annonce qu'elle « ne recommande pas l'utilisation de matériel végétal d'*A. annua*, sous quelque forme qu'il soit, y compris en tisane, pour le traitement et la prévention du paludisme ».

A. annua ne figure pas sur la liste A de de la pharmacopée française (173) ni sur la « liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires » (174). Ainsi elle ne peut être vendue en France sous forme de tisane ou de poudre de plante. De plus, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) a suspendu à plusieurs reprises la commercialisation de produits à base d'*A. annua* proposés sur internet ou par l'intermédiaire d'associations (175,176).

En 2019, face à la promotion croissante de l'usage d'*A. annua* ces dernières années, l'Académie de médecine a lancé un avertissement lié à cette utilisation « dangereuse pour l'avenir de la lutte antipaludique » (177). De plus, régulièrement, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) alerte à propos des risques associés à l'utilisation d'*A. annua* sous forme de tisane ou de gélules, dans son bulletin épidémiologique hebdomadaire (178).

Cette position des autorités de santé en défaveur de cette utilisation de l'armoise annuelle s'appuie sur divers arguments (172) :

- Variation de la teneur en artémisinine :

La teneur en artémisinine dans les feuilles est influencée par de nombreux facteurs génétiques, agricoles et environnementaux, tels que le moment de récolte et les conditions de stockage, comme évoqué en partie 2.3. Ainsi la teneur en artémisinine rapportée au poids de feuilles sèches est aléatoire, variant de 0,1% à 1,4%. Cela rend incertain la quantité d'artémisinine administrée et par conséquent l'efficacité (172).

- Sous-dosage en artémisinine :

Le recours aux formes non pharmaceutiques d'armoise annuelle est susceptible d'induire un sous-dosage en artémisinine. En effet, l'artémisinine est peu soluble dans l'eau et les diverses études mentionnées ci-dessus ont montré un dosage en artémisinine variant globalement de 20 à 100 mg par litre d'infusion. Certaines études ont mis en évidence des variations concernant l'efficacité d'extraction qui serait sensible à la température de l'eau, au temps de contact de la plante avec l'eau et au type de filtre (179,180).

Ainsi, l'OMS précise qu'il faudrait boire jusqu'à 5 litres d'infusion par jours pendant 7 jours consécutifs afin de recevoir une dose équivalente à un comprimé de 500 mg d'artémisinine. Posologie peu faisable en réalité, la posologie couramment recommandée étant d'un litre par jour.

- Risque de résistance :

L'utilisation d'une dose infra-thérapeutique d'artémisinine pourrait favoriser l'émergence d'une résistance à l'artémisinine. Lors de l'utilisation d'*A. annua* pour traiter le paludisme, l'étude de Mueller *et al* (162) a montré de nombreuses recrudescences ; un tel taux d'échec thérapeutique induit un risque d'apparition de résistance à l'artémisinine. De plus, lors de l'utilisation d'*A. annua* pour prévenir le paludisme, l'exposition répétée à une faible dose d'artémisinine induit également un risque d'apparition de résistance.

- Efficacité limitée :
 Bien souvent, les études expérimentales montrent une efficacité supérieure à l'artémisinine pure. Or, les études devraient utiliser les dérivés de l'artémisinine, présentant une meilleure solubilité et biodisponibilité, ou même les CTA, pour obtenir une comparaison appropriée de l'efficacité d'*A. annua* (181).

- Inadéquation d'une utilisation prophylactique :
 L'artémisinine et ses dérivés sont actuellement utilisés uniquement pour traiter le paludisme. En effet, une utilisation prophylactique n'est pas appropriée au vu de sa courte demi-vie d'action.

- Sujet non immunisé :
 Certaines études ont des résultats encourageants cependant ces études sont réalisées sur des sujets semi-immunisés. L'utilisation d'*A. annua* chez un sujet non immunisé expose à un risque de développer une forme grave (167,182).

- Effets indésirables :
 Les quelques études cliniques réalisées n'ont pour le moment pas noté d'évènements indésirables. Cependant un cas d'hépatite cholestatique aiguë sévère a été relevé suite à la prise de tisane d'*A. annua* en prévention du paludisme (183).

4.6 *Artemisia afra*, une alternative à *A. annua*

A. afra, nommée communément armoise africaine en français, pousse naturellement dans les régions montagneuses d'Afrique de l'Est et du Sud, contrairement à *A. annua* qui était originaire du continent asiatique. Ainsi, c'est une plante médicinale largement répandue en Afrique du Sud, préparée en infusion ou en décoction pour traiter de nombreux maux tels que la toux, le rhume, la grippe et le paludisme (184,185).

A. afra contient une quantité négligeable d'artémisinine, voire n'en contient pas du tout (185). Ainsi cette plante est souvent proposée comme alternative à *A. annua* pour répondre à la problématique du risque d'émergence d'une résistance à l'artémisinine.

Or, les études réalisées sur *A. afra* ont montré que cette plante a certes une activité antipaludique, mais beaucoup trop faible pour être proposée comme traitement ou prophylaxie du paludisme (161,164,185).

5 Perspectives et autres utilisations d'*Artemisia annua*

A. annua est une plante utilisée depuis longtemps en médecine traditionnelle chinoise pour traiter la dysenterie bactérienne, des plaies et des hémorroïdes, les maladies virales et comme agent antipyrétique lors d'un paludisme ou d'une tuberculose. Des études récentes ont confirmé ces applications traditionnelles et ont également trouvé de nouvelles applications à cette plante (98,186).

Ainsi *A. annua* présente diverses activités démontrées que l'on peut citer (98,170,186) :

- une activité antiparasitaire, par exemple sur *Toxoplasma gondii*, *Leishmania*, *Acanthamoeba* et *Schistosoma*
- une activité antibactérienne, par exemple sur *Escherichia coli* et *Yersinia enterocolitica*
- une activité antifongique, par exemple sur *Candida*, *Malassezia* et *Saccharomyces* spp.
- une activité anti-inflammatoire et analgésique, pour le traitement de l'arthrose par exemple
- une activité immunorégulatrice
- une activité dans le traitement de l'obésité via son action anti-adipogénique
- une activité antioxydante
- une activité anti-ostéoporotique
- une activité anti-ulcérogène
- une activité anti-asthmatique
- un effet néphroprotecteur
- une activité antivirale et une activité anticancéreuse détaillées ci-dessous sont également décrites. Ces deux activités suscitent un intérêt important de la communauté scientifique ces dernières années.

5.1 Activité antivirale

L'activité de l'artémisinine et de ses dérivés comprend l'inhibition de certains virus, tels que le cytomégalovirus humain, des virus de la famille des *Herpesviridae*, le virus de la diarrhée virale bovine, le virus de l'hépatite B et de l'hépatite C (187).

Depuis quelques années, de nombreuses études s'intéressent à la potentielle action antivirale de l'armoise annuelle sur le VIH. L'étude de Lubbe *et al.* publiée en 2012 a montré une activité *in vitro* anti-VIH de l'infusion d'*A. annua* (188)

Plus récemment, des études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité sur le virus SARS-CoV-2 responsable du COVID-19 et ont montré des résultats encourageants (189–191).

5.2 Activité anti-cancéreuse

Enfin, l'armoise annuelle attire également l'attention des chercheurs ces dernières années pour son action cytotoxique sur différentes lignées de cellules tumorales (92).

L'artémisinine montre *in vitro* et *in vivo* une activité anticancéreuse dans la leucémie, le carcinome hépatocellulaire, les lignées cellulaires du cancer colorectal et du sein par exemple (192–194).

Les études menées visent également à identifier les composants, autres que l'artémisinine, ayant une activité anticancéreuse potentielle. Ainsi, en 2019, une étude de Lang *et al.* a mis en évidence de nouveaux composants d'*A. annua* ayant une activité anticancéreuse potentielle : l'artéannuine B, la casticine et le chrysosplénol D (195).

CONCLUSION

Malgré les outils mis en place pour lutter contre le paludisme, cette maladie reste responsable d'environ 600 000 décès par an. Les moyens de lutte contre le paludisme sont limités par la diversité des espèces plasmodiales et leurs cycles de vie rendant difficile l'élaboration d'un vaccin, par l'accessibilité de certaines populations aux diagnostics et aux soins, par les contrefaçons de médicaments et par l'émergence de résistances. Toutefois, les efforts fournis ces dernières années ont permis de diminuer de 40% le nombre de décès chez les enfants de moins de 5 ans entre 2010 et 2018. À la suite d'un programme pilote coordonné au Ghana, au Kenya et au Malawi, le vaccin RTS,S/AS01 a récemment pu être distribué à plus large échelle en Afrique. Par ailleurs, l'utilisation des moustiquaires et le recours aux TDR restent des moyens de prévention efficaces. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine demeurent aujourd'hui un outil de lutte contre le paludisme indispensable. Toutefois, l'émergence d'une résistance à l'artémisinine et à ses dérivés met en péril les progrès de ces dernières années.

La plante médicinale *A. annua*, contenant de l'artémisinine, principe actif antipaludique, pourrait offrir un outil supplémentaire dans la lutte contre le paludisme, notamment dans les pays pauvres. L'intérêt de recourir à la plante entière repose surtout sur une notion de synergie puisque la quantité d'artémisinine reste relativement faible et variable. Les études expérimentales et les études cliniques ont montré que, de manière générale, l'infusion ou la poudre d'*A. annua* permettent une amélioration des symptômes et une diminution de la parasitémie ; cependant des recrudescences sont observées. De plus, les études cliniques réalisées présentent parfois quelques limites concernant la méthodologie et les résultats sont quelquefois contradictoires. Par ailleurs, toutes ces études ont été réalisées sur des personnes semi-immunisées et le risque de développer une forme grave de paludisme pour les personnes non-semi-immunisées et traitées par *A. annua* doit être pris en compte.

En 2012, l'OMS a publié un article déconseillant l'utilisation d'*A. annua* pour traiter ou prévenir le paludisme. Depuis ce jour, la position des autorités de santé n'a pas changé. Des essais cliniques suivant la méthodologie publiée par l'OMS et sur des échantillons de population plus importants sont nécessaires. Sans quoi, les formulations à base d'*A. annua* et

A. afra ne sauraient être conseillées en officine dans la prise en charge préventive ou curative du paludisme en alternative aux traitements actuellement recommandés.

Le Doyen-directeur de l'UFR de pharmacie
Christiane FORESTIER

Le président du Jury
Catherine FELGINES

BIBLIOGRAPHIE :

1. Robert V, Molez J-F, Becker C. L'évolution de la recherche et de la lutte contre le paludisme en Afrique de l'Ouest au 20e siècle. *AOF Réal Hérit.* 1997;2:1175-86.
2. Cox FEG. History of Human Parasitology. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(4):595-612.
3. Joy D, Feng X, Mu J, Furuya T, Chotivanich K, Kretzli A, et al. Early Origin and Recent Expansion of *Plasmodium falciparum*. *Science.* 2003;300(5617):318-21.
4. Gutierrez-Golomer L. Confusions historiques à propos du quinquina. *Rev Hist Pharm.* 1968;56(199):187-90.
5. Mouchet J, Carnevale P. Le paludisme composante de l'environnement africain. *Orstom.* 1988;(20):1-7.
6. Gayral P. Quinine, antipaludiques, résistance des souches de *Plasmodium*. *Rev Hist Pharm.* 1989;77(281):175-84.
7. Barnett R. Case histories: Malaria. *The Lancet.* 2016;387(10037):2495.
8. Mouchet J. Biodiversité du paludisme dans le monde. Editions John Libbey Eurotext. Paris: John Libbey Eurotext; 2004. 428 p.
9. Capanna E. Grassi versus Ross: who solved the riddle of malaria? *Int Microbiol.* 2006;9:69-74.
10. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1907 [Internet]. NobelPrize.org. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1907/summary/>
11. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1902 [Internet]. NobelPrize.org. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1902/summary/>
12. Lupascu G. Applications actuelles de la malariathérapie. *Bull World Health Organ.* 1974;50(3-4):165-7.
13. Bonfigli A, Fanfera E, Corbellini G. Malariatherapy in Italy. A historical account of therapeutic inoculation of malaria parasites in Italian psychiatric clinics. *Med Secoli.* 2004;16(1):1-19.
14. Chernin E. The Malariatherapy of Neurosyphilis. *J Parasitol.* 1984;70(5):611-7.
15. World health organisation. World malaria report 2019. Geneva; 2019.
16. World Health Organization. World malaria report 2021. Geneva; 2021.
17. Paludisme - Santé Publique France [Internet]. Santé publique France. [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/paludisme/la-maladie/#tabs>

18. Paludisme [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/paludisme>
19. Doumbo O, Fall IS, Niaré DS. Paludisme : espoir d'un contrôle efficace en Afrique, vers l'élimination du paludisme. *Bull Académie Natl Médecine*. 2016;200(3):453-66.
20. World health organisation. Paludisme [Internet]. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
21. OMS | Paludisme [Internet]. WHO. [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/fr/>
22. Guillaume V. Parasitologie sanguine. Bruxelles: De Boeck Supérieur; 2009. 216 p.
23. World Health Organization. World Malaria Report 2015. Geneva; 2015.
24. Ricci F. Social Implications of Malaria and Their Relationships with Poverty. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1):10.
25. World health oraganisation. World malaria report 2018. Geneva; 2018.
26. Lim C, Dankwa S, Paul AS, Duraisingh MT. Host Cell Tropism and Adaptation of Blood-Stage Malaria Parasites: Challenges for Malaria Elimination. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(11):18.
27. Milner DA. Malaria Pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(1):1.
28. Hora R, Kapoor P, Thind KK, Mishra PC. Cerebral malaria – clinical manifestations and pathogenesis. *Metab Brain Dis*. 2016;31(2):225-37.
29. Wassmer SC, Grau GER. Severe malaria: what's new on the pathogenesis front? *Int J Parasitol*. 2017;47(2-3):145-52.
30. Paludisme - Institut Pasteur [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme>
31. Rossati A, Bargiacchi O, Kroumova V, Zaramella M, Caputo A, Garavelli PL. Climate, environment and transmission of malaria. *Infez Med*. 2016;24(2):93-104.
32. Adams JH, Mueller I. The Biology of Plasmodium vivax. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(9):12.
33. Collins WE, Jeffery GM. Plasmodium ovale: Parasite and Disease. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(3):570-81.
34. Arrow KJ, Gelband H, Panosian C. Saving Lives, Buying Time: Economics of Malaria Drugs in an Age of Resistance. [Internet]. Washington: National Academies Press; 2004 [cité 3 déc 2019]. 384 p. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK215619/>

35. Cox-Singh J, Davis TME, Lee K-S, Shamsul SSG, Matusop A, Ratnam S, et al. Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life-threatening. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2008;46(2):165-71.
36. Carnevale P, Robert V. Les anophèles: Biologie, transmission de Plasmodium et lutte antivectorielle [Internet]. Nouvelle édition. Marseille: IRD Editions; 2009. 391 p. (Didactiques). Disponible sur: <https://books-openedition-org.ezproxy.uca.fr/irdeditions/10374?format=toc>
37. Sinka ME, Bangs MJ, Manguin S, Rubio-Palis Y, Chareonviriyaphap T, Coetzee M, et al. A global map of dominant malaria vectors. Parasit Vectors. 2012;5:69.
38. Xu P, Wen X, Leal WS. CO2 per se activates carbon dioxide receptors. Insect Biochem Mol Biol. 2019;103284.
39. Lahondère C, Lazzari CR. Thermal Stress and Thermoregulation During Feeding in Mosquitoes. In: Anopheles mosquitoes - New insights into malaria vectors [Internet]. 2013 [cité 2 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/anopheles-mosquitoes-new-insights-into-malaria-vectors/thermal-stress-and-thermoregulation-during-feeding-in-mosquitoes>
40. dippenaar elby. Malaria alert issued after two deaths : image. Lowvelder [Internet]. 2017 [cité 2 déc 2019]; Disponible sur: <https://lowvelder.co.za/387232/malaria-alert-issued-two-deaths/>
41. Sherrard-Smith E, Skaip JE, Beale AD, Fornadel C, Norris LC, Moore SJ, et al. Mosquito feeding behavior and how it influences residual malaria transmission across Africa. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(30):15086-95.
42. Lee A, Symington L, Fidock D. DNA Repair Mechanisms and Their Biological Roles in the Malaria Parasite Plasmodium falciparum : image. Microbiol Mol Biol Rev MMBR. 2014;78:469-86.
43. Cambier J. Journée Alphonse Laveran — Centenaire du premier Prix Nobel français de médecine. Bull L'ACADÉMIE Natl MÉDECINE. 2007;191(7):1225-317.
44. Tannous S, Ghanem E. A bite to fight: front-line innate immune defenses against malaria parasites. Pathog Glob Health. 2018;112(1):1-12.
45. Belachew EB. Immune Response and Evasion Mechanisms of Plasmodium falciparum Parasites. J Immunol Res. 2018;2018:6.
46. Meibalan E, Marti M. Biology of Malaria Transmission. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017;7(3):15.
47. Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. UE6N°116 Paludisme. In: ECN - PILLY : Maladies infectieuses et tropicales [Internet]. ALINEA Plus; 2018 [cité 12 nov 2019]. p. 215-22. Disponible sur:

<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-166-nb.pdf>

48. OMS | Diagnostic du paludisme - tour d'horizon [Internet]. WHO. 2018 [cité 31 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/areas/diagnosis/overview/fr/>
49. Berry A, Iriart X, Magnaval J-F. Nouvelles méthodes de diagnostic du paludisme. *Rev Francoph Lab*. 2009;2009(416):65-70.
50. Développement et Santé | Diagnostic du paludisme [Internet]. [cité 6 déc 2019]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/diagnostic-du-paludisme>
51. Houzé S. Rapid diagnostic test for malaria. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. 2017;110(1):49-54.
52. OMS. Critères de choix recommandés pour l'achat de tests de diagnostic rapide du paludisme [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325736/WHO-CDS-GMP-2018.01-fre.pdf?ua=1>
53. News ABC. IMAGE TDR Malaria progress stalls, new report says [Internet]. ABC News. [cité 31 janv 2020]. Disponible sur: <https://abcnews.go.com/Health/malaria-progress-stalls-report/story?id=59316920>
54. Boudin C, Boudon D, Devoucoux R. Les relations hôte-parasite dans l'infection paludéenne. *Immunol Palud*. 1987;(2):91-104.
55. Clere N. Prévenir et soulager les piqûres d'insectes. *Actual Pharm*. 2014;53(537):33-6.
56. Prévention des piqûres de moustiques. *Rev Prescrire* [Internet]. 2018; Disponible sur: file:///C:/Users/Lise/Desktop/THESE/prevention_des_piqures_de_moustiques.pdf
57. Traitement préventif du paludisme pour le voyageur. *Rev Prescrire*. 2002;22(230):530-5.
58. Londono-Renteria B, Patel JC, Vaughn M, Funkhauser S, Ponnusamy L, Grippin C, et al. Long-Lasting Permethrin-Impregnated Clothing Protects against Mosquito Bites in Outdoor Workers. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93(4):869-74.
59. Diaz JH. Chemical and Plant-Based Insect Repellents: Efficacy, Safety, and Toxicity. *Wilderness Environ Med*. 2016;27(1):153-63.
60. Chen-Hussey V, Behrens R, Logan JG. Assessment of methods used to determine the safety of the topical insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *Parasit Vectors*. 2014;7:173.
61. Santé publique France. Recommandations sanitaires 2019 pour les voyageurs (à l'attention des professionnels de santé). *Bull Épidémiologique Hebd*. 2019;83 p.
62. Hahn WO, Pottinger PS. Malaria in the Traveller: How to Manage Before Departure and Evaluate Upon Return. *Med Clin North Am*. 2016;100(2):289-302.

63. Voyageur sous chimioprophylaxie du paludisme. Rev Prescrire. 2019;Guide interactions médicamenteuses:105-6.
64. Desai M, Hill J, Fernandes S, Walker P, Pell C, Gutman J, et al. Prevention of malaria in pregnancy. Lancet Infect Dis. 2018;18(4):119-32.
65. OMS | Traitements préventifs - tour d'horizon [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [cité 16 mars 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/areas/preventive_therapies/overview/fr/
66. Vandoolaeghe P, Schuerman L. Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 chez les enfants âgés de 5 à 17 mois au moment de la première vaccination. Pan Afr Med J. 2018;30(142).
67. Soma DD, Namountougou M, Sangare I. Transmission entomologique du paludisme a Nanoro, site de l'essai vaccinal RTS,S au Burkina Faso. Cames Sante. 2017;5(2):15-20.
68. Greenwood B, Dicko A, Sagara I, Zongo I, Tinto H, Cairns M, et al. Seasonal vaccination against malaria: a potential use for an imperfect malaria vaccine. Malar J. 2017;16(1):182.
69. Keating C. The history of the RTS,S/AS01 malaria vaccine trial. The Lancet. 2020;395(10233):1336-7.
70. Adepoju P. RTS,S malaria vaccine pilots in three African countries. The Lancet. 2019;393(10182):1685.
71. vaccin paludique RTS,S/AS01E. Rev Prescrire. 2016;36(396):725.
72. Kuna A, Gajewski M. Malaria vaccine for travellers — where are we now? Int Marit Health. 2019;70(1):65-7.
73. World health organisation. L'OMS recommande l'utilisation d'un vaccin antipaludique novateur destiné aux enfants exposés au risque de contracter la maladie [Internet]. 2021 [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>
74. Dalibon P. Médicaments du paludisme. Actual Pharm. 2016;55(555):40-5.
75. OMS | Traitement du paludisme - tour d'horizon [Internet]. WHO. World Health Organization; 2018 [cité 13 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/areas/treatment/overview/fr/>
76. World health organisation. Guidelines for the treatment of malaria - 3rd edition [Internet]. Geneva; 2015. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162441/9789241549127_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
77. Paludisme : traitement - Prise en charge - VIDAL [Internet]. 2020 [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/recos/details/1845/paludisme_traitement/prise_en_charge

78. Foote SJ, Cowman AF. The mode of action and the mechanism of resistance to antimalarial drugs. *Acta Trop.* 1994;56(2-3):157-71.
79. Menard D, Dondorp A. Antimalarial Drug Resistance: A Threat to Malaria Elimination. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2017 [cité 23 juill 2020];7(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5495053/>
80. Beargie SM, Higgins CR, Evans DR, Laing SK, Erim D, Ozawa S. The economic impact of substandard and falsified antimalarial medications in Nigeria. *PLoS ONE* [Internet]. 2019 [cité 13 mai 2020];14(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695148/>
81. Institut international de recherche anti contrefaçon demédicaments. Les faux médicaments au cœur de la recrudescence de paludisme - [Internet]. IRACM. 2018 [cité 22 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.iracm.com/2018/05/les-faux-medicaments-au-coeur-de-la-recrudescence-de-paludisme/>
82. Ozawa S, Evans DR, Bessias S, Haynie DG, Yemeke TT, Laing SK, et al. Prevalence and Estimated Economic Burden of Substandard and Falsified Medicines in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2018;1(4):e181662-e181662.
83. Lon CT, Tsuyuoka R, Phanouvong S, Nivanna N, Socheat D, Sokhan C, et al. Counterfeit and substandard antimalarial drugs in Cambodia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100(11):1019-24.
84. Brower V. Falsified and substandard malaria drugs in Africa. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(10):1026-7.
85. Budimu A, Emidi B, Mkumbaye S, Kajeguka DC. Adherence, Awareness, Access, and Use of Standard Diagnosis and Treatment Guideline for Malaria Case Management among Healthcare Workers in Meatu, Tanzania. *J Trop Med.* 2020;2020(1918583):6.
86. Ashley EA, Phyo AP. Drugs in Development for Malaria. *Drugs.* 2018;78(9):861-79.
87. de Ridder S, van der Kooy F, Verpoorte R. *Artemisia annua* as a self-reliant treatment for malaria in developing countries. *J Ethnopharmacol.* 2008;120(3):302-14.
88. Tu Y. From *Artemisia annua* L. to Artemisinins: The Discovery and Development of Artemisinins and Antimalarial Agents. Academic Press; 2017. 470 p.
89. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015 [Internet]. NobelPrize.org. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2015/tu/facts/>
90. Neill US. From branch to bedside: Youyou Tu is awarded the 2011 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award for discovering artemisinin as a treatment for malaria. *J Clin Invest.* 2011;121(10):3768-73.
91. Aftab T, Ferreira JFS, Khan MMA, Naeem M. *Artemisia annua* - Pharmacology and Biotechnology. Springer Science & Business Media; 2013. 288 p.

92. Bruneton Jean. Pharmacognosie: phytochimie, plantes médicinales. 5e édition. Paris: Lavoisier, Tec & Doc; 2016. xv+1487.
93. Nadali BJ, Arvind B, Kamaruzaman M, Chan LK. New cultivation approaches of *Artemisia annua* L. for a sustainable production of the antimalarial drug artemisinin. *J Med Plants Res.* 2014;8(10):441-7.
94. Weltgesundheitsorganisation, éditeur. WHO monograph on good agricultural and collection practices (GACP) for *Artemisia annua* L. Geneva: WHO; 2006. 49 p.
95. L'Artemisia annua [Internet]. La Maison de l'Artemisia - Cette plante peut sauver des millions de vie. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://maison-artemisia.org/l-artemisia-du-cote-agronomique/artemisia-annua/>
96. Pilloy J. La lutte contre le paludisme le marché de l'artémisinine et des dérivés. *Med Trop (Mars).* 2006;66(6):554-7.
97. Covello PS. Making artemisinin. *Phytochemistry.* 2008;69(17):2881-5.
98. Feng X, Cao S, Qiu F, Zhang B. Traditional application and modern pharmacological research of *Artemisia annua* L. *Pharmacol Ther.* 2020;216:107650.
99. Septembre-Malaterre A, Lalarizo Rakoto M, Marodon C, Bedoui Y, Nakab J, Simon E, et al. *Artemisia annua*, a Traditional Plant Brought to Light. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):1-34.
100. WikiPhyto - Eucalyptol [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Eucalyptol>
101. WikiPhyto - Alpha-pinène [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Alpha-pin%C3%A8ne>
102. WikiPhyto - Camphène [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Camph%C3%A8ne>
103. WikiPhyto - Camphre [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Camphre>
104. WikiPhyto - Carvone [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Carvone>
105. WikiPhyto - Limonène [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Limon%C3%A8ne>
106. WikiPhyto - Chrysosplénol [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Chrysospl%C3%A9nol>
107. WikiPhyto - Eupatorine [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Eupatorine>

108. Brown GD. The Biosynthesis of Artemisinin (Qinghaosu) and the Phytochemistry of *Artemisia annua* L. (Qinghao). *Molecules*. 2010;15(11):7603-98.
109. Wallaart TE, Pras N, Beekman AC, Quax WJ. Seasonal variation of artemisinin and its biosynthetic precursors in plants of *Artemisia annua* of different geographical origin: proof for the existence of chemotypes. *Planta Med*. 2000;66(1):57-62.
110. Antimalaria studies on Qinghaosu. *Chin Med J (Engl)*. 1979;92(12):811-6.
111. Davis TME, Karunajeewa HA, Ilett KF. Artemisinin-based combination therapies for uncomplicated malaria. *Med J Aust [Internet]*. 2005 [cité 8 sept 2021];182(4). Disponible sur: <https://www.mja.com.au/journal/2005/182/4/artemisinin-based-combination-therapies-uncomplicated-malaria>
112. World health organization. The International Pharmacopeia - Ninth Edition [Internet]. 2019 [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/phint/en/p/docf/>
113. Chekem L, Wierucki S. Extraction de l'artémisinine et synthèse de ses dérivés: artésunate et artéméther. *Phytothérapie*. 2007;5(2):90-5.
114. Geldre EV, Vergauwe A, Eeckhout EV den. State of the art of the production of the antimalarial compound artemisinin in plants. *Plant Mol Biol*. 1997;33(2):199-209.
115. Turconi J, Mackiewicz P. Paludisme et hémisynthèse industrielle de l'artémisinine. *Actual Chim*. 2018;(425):39-47.
116. Hommel M. The future of artemisinins: natural, synthetic or recombinant? *J Biol*. 2008;7(10):38.
117. Badshah SL, Ullah A, Ahmad N, Almarhoon ZM, Mabkhot Y. Increasing the Strength and Production of Artemisinin and Its Derivatives. *Mol J Synth Chem Nat Prod Chem*. 2018;23(100).
118. Vil' VA, Yaremenko IA, Ilovaisky AI, Terent'ev AO. Synthetic Strategies for Peroxide Ring Construction in Artemisinin. *Mol J Synth Chem Nat Prod Chem*. 2017;22(117).
119. Kayani WK, Kiani BH, Dilshad E, Mirza B. Biotechnological approaches for artemisinin production in *Artemisia*. *World J Microbiol Biotechnol*. 2018;34(4):54.
120. Ikram NKBK, Simonsen HT. A Review of Biotechnological Artemisinin Production in Plants. *Front Plant Sci*. 2017;8:1966.
121. Woodrow C, Haynes R, Krishna S. Artemisinins. *Postgrad Med J*. 2005;81(952):71-8.
122. Balint GA. Artemisinin and its derivatives: an important new class of antimalarial agents. *Pharmacol Ther*. 2001;90(2):261-5.
123. Tilley L, Straimer J, Gnädig NF, Ralph SA, Fidock DA. Artemisinin action and resistance in *Plasmodium falciparum*. *Trends Parasitol*. 2016;32(9):682-96.

124. Un cours pour bien comprendre le tissu sanguin [Internet]. Infirmiers.com. 2012 [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifsu/cours/cours-ifsu-biologie-fondamentale-le-tissu-sanguin.html>
125. Les protéines: structure [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: https://babel.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais/pascal/fya/chimcell/notesmolecules/proteines_2.htm
126. Illustration du moléculaire, ferreux: 187171772 [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://fr.dreamstime.com/mol%C3%A9cule-du-h%C3%A9miqu-h%C3%A9me-b-l-composante-essentielle-catalase-cytochrome-myoglobine-d-h%C3%A9moglobine-autres-image187171772>
127. Robert A. Le fer de l'hème : cible pour la chimiothérapie du paludisme [Internet]. CultureSciences-Chimie. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-organique/chimie-pharmaceutique/le-fer-de-l-heme-cible-pour-la-chimiotherapie-du>
128. Les antimalariques: pharmacologie, pharmacocinétique et toxicité chez l'adulte. Médecine Mal Infect. 1999;29:S229-48.
129. World health organisation. Guidelines for malaria [Internet]. 2021 [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: <https://app.magicapp.org/#/guideline/5437>
130. Pichard E. Actualités en médecine tropicale - Gericco 2012 [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/gericco/2012/2012-GERICCO-Pichard.pdf>
131. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. The Lancet. 2014;383(9918):723-35.
132. Kouakou YI, Tod M, Leboucher G, Lavoignat A, Bonnot G, Bienvenu A-L, et al. Systematic review of artesunate pharmacokinetics: implication for treatment of resistant malaria. Int J Infect Dis [Internet]. 2019 [cité 12 sept 2019]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197121930356X>
133. VIDAL. RIAMET 20 mg/120 mg cp [Internet]. 2021 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/riamet_20_mg_120_mg_cp-18327.html
134. VIDAL. EURARTESIM 320 mg/40 mg cp pellic [Internet]. 2021 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/eurartestim_320_mg_40_mg_cp_pellic-112514.html
135. Efferth T, Kaina B. Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. Crit Rev Toxicol. 2010;40(5):405-21.
136. World health organisation. Artemisinin resistance and artemisinin-based combination therapy efficacy. 2018; Disponible sur:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274362/WHO-CDS-GMP-2018.18-eng.pdf?ua=1>

137. World health organisation. Malaria: Artemisinin resistance [Internet]. 2021 [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/artemisinin-resistance>
138. Benoit-Vical F, Paloque L, Augereau J-M. Résistance de l'agent du paludisme, *Plasmodium falciparum* aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACTs) : Craintes d'une chimiorésistance généralisée. *Bull Académie Natl Médecine*. 2016;200(3):477-90.
139. World health organisation. Strategy for Malaria Elimination in the Greater Mekong Subregion (2015–2030). 2015;
140. Wang J, Krishna S, Xu C. A Temporizing Solution to « Artemisinin Resistance ». *Reply*. *N Engl J Med*. 2019;381(10):990.
141. Lu F, Culleton R, Zhang M, Ramaprasad A, von Seidlein L, Zhou H, et al. Emergence of Indigenous Artemisinin-Resistant *Plasmodium falciparum* in Africa. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [cité 28 sept 2021];991-993(376). Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1612765>
142. Bannister-Tyrrell M, Gryseels C, Sokha S, Dara L, Sereiboth N, James N, et al. Forest Goers and Multidrug-Resistant Malaria in Cambodia: An Ethnographic Study. *Am J Trop Med Hyg*. mai 2019;100(5):1170-8.
143. Wang J, Xu C, Liao FL, Jiang T, Krishna S, Tu Y. A Temporizing Solution to “Artemisinin Resistance”. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [cité 13 mai 2020]; Disponible sur: <https://www-nejm-org.ezproxy.uca.fr/doi/10.1056/NEJMp1901233>
144. Noedl H, Se Y, Schaecher K, Smith BL, Socheat D, Fukuda MM. Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Western Cambodia. *N Engl J Med*. 2008;359(24):2619-20.
145. World health organisation. WHO resolutions 2007. 2007; Disponible sur: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHASSA_WHA60-Rec1/E/reso-60-en.pdf#page=32
146. Balikagala B, Fukuda N, Ikeda M, Katuro OT, Tachibana S-I, Yamauchi M, et al. Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Africa. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 [cité 11 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2101746>
147. Mathenge PG, Low SK, Vuong NL, Mohamed MYF, Faraj HA, Alieldin GI, et al. Efficacy and resistance of different artemisinin-based combination therapies: a systematic review and network meta-analysis. *Parasitol Int*. 1 févr 2020;74:101919.
148. Ordre national des pharmaciens. Le pharmacien et les plantes. *Cah Ordre Natl Pharm* [Internet]. 2014; Disponible sur:

http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/160922/784724/version/1/file/CTOP005_WEB_OK.pdf

149. ANSM. Tisane. Pharmacopée Fr [Internet]. 2013; Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/22/tisanes.pdf>
150. FranceAgriMer. La vente de plantes médicinales en pharmacie et parapharmacie - Années 2015-2016-2017. Plantes À Parfum Aromat Médicinales [Internet]. 2019; Disponible sur: <https://www.franceagrimer.fr/fam/content/download/60234/document/7b%20-%20Etude%20vente%20PM%20parapharmacie%202018.pdf?version=3>
151. Farzaei MH, Bayrami Z, Farzaei F, Aneva I, Das SK, Patra JK, et al. Poisoning by Medical Plants. Arch Iran Med. 2020;23(2):117-27.
152. World health organisation. Strategie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. 2013; Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/95009/9789242506099_fre.pdf
153. Poussin A, Poussin S. Africa trek 14 000 kilomètres dans les pas de l'Homme. Vol. tome 1. Robert laffont; 2004.
154. L' Association [Internet]. La Maison de l'Artemisia - Cette plante peut sauver des millions de vie. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://maison-artemisia.org/l-association/>
155. Le Média. Cette plante peut sauver des millions de vies (et l'OMS n'en veut pas) [Internet]. 2018 [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=8vx5CagbY7M>
156. Crutzen B. Malaria Business [Internet]. 2017 [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.france.tv/documentaires/science-sante/341923-malaria-business.html>
157. Posologie [Internet]. La Maison de l'Artemisia - Cette plante peut sauver des millions de vie. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://maison-artemisia.org/du-cote-medical-et-legal/posologie/>
158. Yuan H, Ma Q, Cui H, Liu G, Zhao X, Li W, et al. How Can Synergism of Traditional Medicines Benefit from Network Pharmacology? Mol J Synth Chem Nat Prod Chem. 2017;22(7):1135.
159. Carbonara T, Pascale R, Argentieri MP, Papadia P, Fanizzi FP, Villanova L, et al. Phytochemical analysis of a herbal tea from Artemisia annua L. J Pharm Biomed Anal. 2012;62:79-86.
160. Desrosiers MR, Mittleman A, Weathers PJ. Dried Leaf Artemisia Annuia Improves Bioavailability of Artemisinin via Cytochrome P450 Inhibition and Enhances Artemisinin Efficacy Downstream. Biomolecules. 2020;10(2):254.
161. Snider D, Weathers PJ. In vitro reduction of Plasmodium falciparum gametocytes: Artemisia spp. tea infusions vs. artemisinin. J Ethnopharmacol. 2021;268:113638.

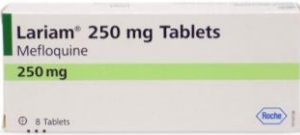

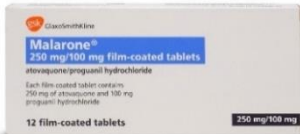
162. Mueller MS, Runyambo N, Wagner I, Borrmann S, Dietz K, Heide L. Randomized controlled trial of a traditional preparation of *Artemisia annua* L. (Annual Wormwood) in the treatment of malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004;98(5):318-21.
163. Zime-Diawara H, Tove YS-S de, Akogbeto OE, Ogouyemi-Hounto A, Gbaguidi FA, Kinde-Gazard D, et al. 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. *Int J Biol Chem Sci.* 2015;9(2):692-702.
164. Tchandema CK, Lubumbashi, RD Congo, Lutgen P. In vivo trials on the therapeutic effects of encapsulated *Artemisia annua* and *Artemisia afra*. *Glob J Res Anal.* 2016;5(6):228-34.
165. Daddy NB, Kalisya LM, Bagire PG, Watt RL, Towler MJ, Weathers PJ. *Artemisia annua* dried leaf tablets treated malaria resistant to ACT and i.v. artesunate: case reports. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* 2017;32:37-40.
166. Ogwang PE, Ogwal JO, Kasasa S, Olila D, Ejobi F, Kabasa D, et al. *Artemisia Annua* L. Infusion Consumed Once a Week Reduces Risk of Multiple Episodes of Malaria: A Randomised Trial in a Ugandan Community. *Trop J Pharm Res.* 2012;11(3):445-53.
167. Argemi X, Etienne C, Alberti J, Ruyer O, Barrelet A, Delaunay P, et al. Paludisme d'importation à *P. falciparum* associé à la consommation d'*Artemisia* à visée prophylactique : une alerte de santé publique. *Médecine Mal Infect.* 2019;49(4, Supplement):S19.
168. Jansen FH. The herbal tea approach for artemisinin as a therapy for malaria? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100(3):285-6.
169. Elfawal MA, Towler MJ, Reich NG, Weathers PJ, Rich SM. Dried whole-plant *Artemisia annua* slows evolution of malaria drug resistance and overcomes resistance to artemisinin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(3):821-6.
170. Gruessner BM, Cornet-Vernet L, Desrosiers MR, Lutgen P, Towler MJ, Weathers PJ. It is not just artemisinin: *Artemisia* sp. for treating diseases including malaria and schistosomiasis. *Phytochem Rev Proc Phytochem Soc Eur.* 2019;18(6):1509-27.
171. World health organisation. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. 2009; Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44048/9789241597531_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
172. World health organisation. Effectiveness of Non-Pharmaceutical Forms of *Artemisia annua* L. against malaria. 2012; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337992/WHO-HTM-GMP-2012.07-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
173. ANSM. LISTE A DES PLANTES MÉDICINALES UTILISEES TRADITIONNELLEMENT. Pharmacopée Fr [Internet]. 2021; Disponible sur:



<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/25/liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-4.pdf>

174. DGCCRF. Liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires. 2019; Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_PlantesAutres_janvier2019.pdf
175. Actualité - Décision du 24/09/2021- suspension portant sur les produits des gammes « Artemisia Annu L. » et « Graviola/Corrosol » de la marque Herbal D Tox sur le site internet siam-marketplace.com* - ANSM [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-24-09-2021-suspension-portant-sur-les-produits-des-gammes-artemisia-annua-l-et-graviola-corrosol-de-la-marque-herbal-d-tox-sur-le-site-internet-siam-marketplace-com>
176. Mise en garde contre les produits présentés sur Internet comme des solutions au COVID19, dont l'Artemisia annua [Internet]. VIDAL. 2020 [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/24908-mise-en-garde-contre-les-produits-presentes-sur-internet-comme-des-solutions-au-covid-19-dont-l-artemisia-annua.html>
177. Danis M. Proposition d'un traitement du paludisme par des feuilles d'Artemisia. Bull Académie Natl Médecine. 2019;203(3-4):122-3.
178. Santé publique France. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2021. Bull Épidémiologique Hebd. 2021;
179. Râth K, Taxis K, Walz G, Gleiter CH, Li S-M, Heide L. PHARMACOKINETIC STUDY OF ARTEMISININ AFTER ORAL INTAKE OF A TRADITIONAL PREPARATION OF ARTEMISIA ANNUA L. (ANNUAL WORMWOOD). Am J Trop Med Hyg. 2004;70(2):128-32.
180. Kooy F van der, Verpoorte R. The Content of Artemisinin in the Artemisia annua Tea Infusion. Planta Med. 2011;77(15):1754-6.
181. Czechowski T, Rinaldi MA, Famodimu MT, Van Veelen M, Larson TR, Winzer T, et al. Flavonoid Versus Artemisinin Anti-malarial Activity in Artemisia annua Whole-Leaf Extracts. Front Plant Sci [Internet]. 2019 [cité 12 sept 2019];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2019.00984/full>
182. Lagarce L, Lerolle N, Asfar P, Le Govic Y, Lainé-Cessac P, de Gentile L. A non-pharmaceutical form of Artemisia annua is not effective in preventing Plasmodium falciparum malaria. J Travel Med. 2016;23(5).
183. Ruperti-Repilado FJ, Haefliger S, Rehm S, Zweier M, Rentsch KM, Blum J, et al. Danger of Herbal Tea: A Case of Acute Cholestatic Hepatitis Due to Artemisia annua Tea. Front Med. 2019;6:221.
184. L' Artemisia afra [Internet]. La Maison de l'Artemisia - Cette plante peut sauver des millions de vie. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://maison-artemisia.org/l-artemisia-du-cote-agronomique/artemisia-afra/>

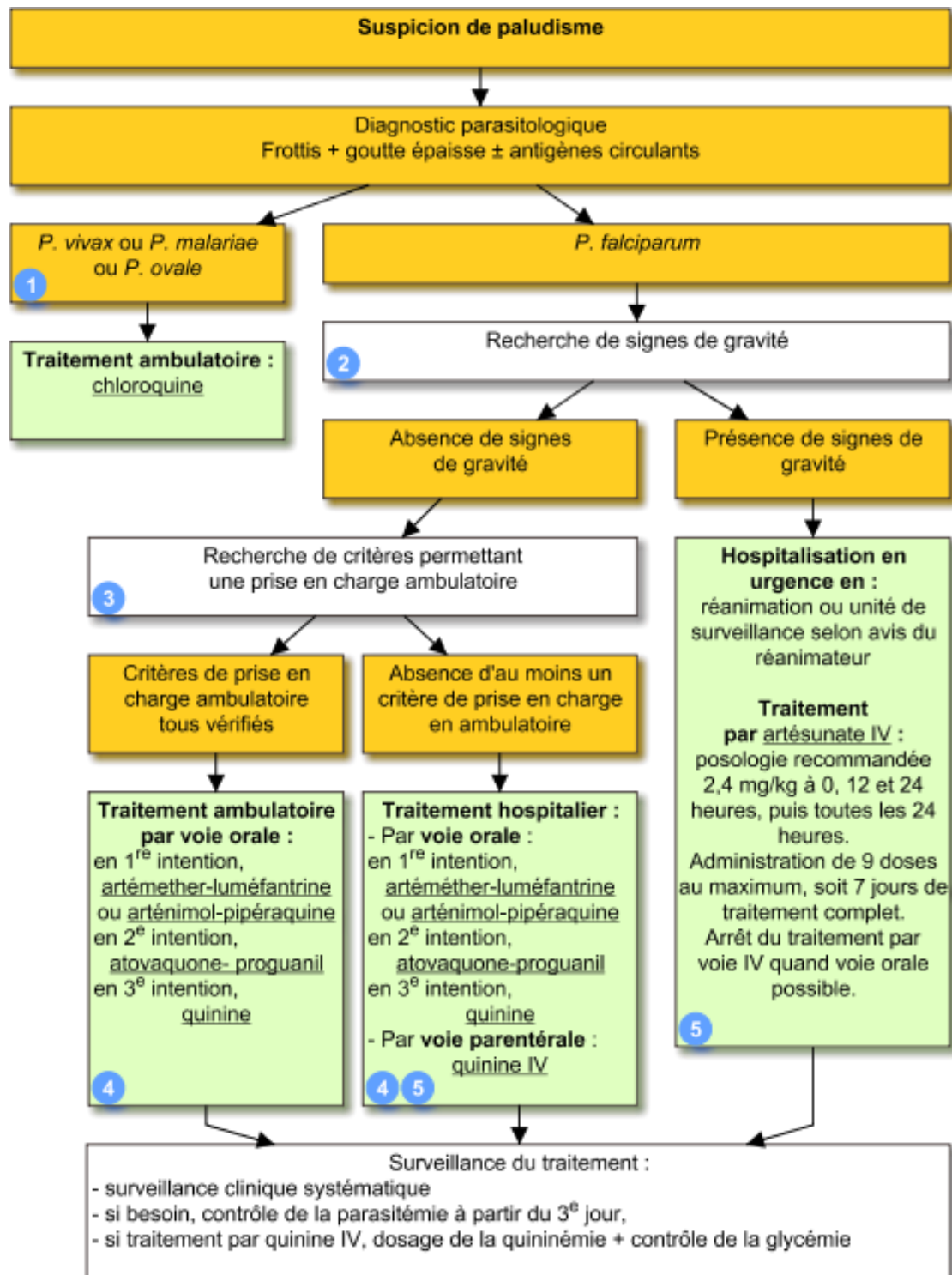
185. du Toit A, van der Kooy F. *Artemisia afra*, a controversial herbal remedy or a treasure trove of new drugs? *J Ethnopharmacol.* 2019;244:112127.
186. Ekiert H, Świątkowska J, Klin P, Rzepiela A, Szopa A. *Artemisia annua* – Importance in Traditional Medicine and Current State of Knowledge on the Chemistry, Biological Activity and Possible Applications. *Planta Med.* 2021;87(8):584-99.
187. Efferth T, Romero MR, Wolf DG, Stammering T, Marin JGG, Marschall M. The Antiviral Activities of Artemisinin and Artesunate. *Clin Infect Dis.* 2008;47(6):804-11.
188. Lubbe A, Seibert I, Klimkait T, van der Kooy F. Ethnopharmacology in overdrive: The remarkable anti-HIV activity of *Artemisia annua*. *J Ethnopharmacol.* 2012;141(3):854-9.
189. Haq FU, Roman M, Ahmad K, Rahman SU, Shah SMA, Suleman N, et al. *Artemisia annua*: Trials are needed for COVID-19. *Phytother Res.* 2020;10.1002/ptr.6733.
190. Nair MS, Huang Y, Fidock DA, Towler MJ, Weathers PJ. *Artemisia annua* L. hot-water extracts show potent activity in vitro against Covid-19 variants including delta. *J Ethnopharmacol.* 2022;284:114797.
191. Nair MS, Huang Y, Fidock DA, Polyak SJ, Wagoner J, Towler MJ, et al. *Artemisia annua* L. extracts inhibit the in vitro replication of SARS-CoV-2 and two of its variants. *bioRxiv.* 2021;2021.01.08.425825.
192. Kumar MS, Yadav TT, Khair RR, Peters GJ, Yergeri MC. Combination therapies of Artemisinin and its derivatives as a viable approach for future cancer treatment. *Curr Pharm Des.* 2019;
193. Xu C, Zhang H, Mu L, Yang X. Artemisinins as Anticancer Drugs: Novel Therapeutic Approaches, Molecular Mechanisms, and Clinical Trials. *Front Pharmacol.* 2020;11:529881.
194. Efferth T. From ancient herb to modern drug: *Artemisia annua* and artemisinin for cancer therapy. *Semin Cancer Biol.* 2017;46:65-83.
195. Lang SJ, Schmiech M, Hafner S, Paetz C, Steinborn C, Huber R, et al. Antitumor activity of an *Artemisia annua* herbal preparation and identification of active ingredients. *Phytomedicine.* 2019;62:152962.
196. Paludisme : prophylaxie - Prise en charge - VIDAL [Internet]. 2021 [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/recos/details/1470/paludisme_prophylaxie/prise_en_charge
197. Conrad MD, Rosenthal PJ. Antimalarial drug resistance in Africa: the calm before the storm? *Lancet Infect Dis.* 2019;19(10):e338-51.

ANNEXE I : Cinq schémas prophylactiques indiqués dans la lutte contre le paludisme (61,196)

Molécule	Présentation	Posologie	Durée, précaution d'emploi, contre-indication
méfloquine LARIAM® 	Cp sécable à 250 mg	<u>Adulte et enfant de plus de 45 kg</u> : 250 mg en une prise par semaine. <u>Adulte et enfant dont le poids est compris entre 15 et 45 kg</u> : 5 mg/kg en une prise par semaine.	<ul style="list-style-type: none"> Commencer 10 jours avant le départ (afin de vérifier l'absence d'EI) Continuer 3 semaines après le retour A prendre au cours du repas EI : cauchemars, insomnies, dépression, vertiges, céphalées CI : convulsions, troubles neuropsychiques Utilisation possible chez FE
doxycycline DOXYPALU® 	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp sécable à 100 mg	<u>Enfant de plus de 8 ans</u> : <ul style="list-style-type: none"> Poids < 40 kg : 50 mg par jour, Poids > 40 kg : 100 mg en une prise par jour. <u>Adulte</u> : 100 mg en une prise par jour.	<ul style="list-style-type: none"> Commencer la veille du départ Continuer 4 semaines après le retour A prendre pendant le repas du soir, au moins 1h avant le coucher EI : réactions de photosensibilisation, troubles digestif, ulcérations œsophagiennes CI : FE, enfant de moins de 8 ans, association aux rétinoïdes IAM : augmentation de l'effet des anticoagulants oraux
atovaquone-proguanil MALARONE® 	Cp enfant à 62,5mg/25mg Cp adulte à 250mg/100mg	<u>Enfant</u> : <ul style="list-style-type: none"> De 11 à 20 kg : 1 cp enfant / jour De 21 à 30 kg : 2 cp enfant / jour De 31 à 40 kg : 3 cp enfant / jour Au-delà de 40 kg : 1 cp adulte / jour <u>Adulte</u> : 1 cp adulte / jour	<ul style="list-style-type: none"> Commencer la veille du départ Continuer 7 jours après le retour A prendre à heure fixe au repas, avec une boisson lactée de préférence EI : troubles digestifs, céphalée IAM : augmentation de l'effet des anticoagulants oraux Utilisation possible chez FE

<p>chloroquine NIVAQUINE®</p> 	<p>Cp sécable à 100 mg Sirop à 25mg/5mL</p>	<p><u>Enfant de plus de 30 kg : 1,7mg/kg/jour</u> <u>Adulte : 100 mg /jour</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> · Commencer la veille du départ · Continuer 4 semaines après le retour · A prendre au cours du repas le matin ou le midi · EI : troubles digestifs, insomnies, céphalées, troubles de la vision · CI : en association Escitalopram ou Dompéridone, en cas d'allergie au blé, allaitement
<p>chloroquine-proguanil SAVARINE®</p> 	<p>Cp à 100mg/200mg</p>	<p><u>Adulte et enfant à partir de 15 ans, de plus de 50 kg : 1 cp/jour</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> · Commencer la veille du départ · Continuer 4 semaines après le retour · A prendre à heure fixe, au repas du matin ou du midi · EI : troubles digestifs, insomnies, céphalées, troubles de la vision · CI : en association Escitalopram ou Dompéridone · IAM : augmentation de l'effet des anticoagulants oraux
<p>Cp = comprimés EI = effets indésirables CI = contre-indications IAM = interactions médicamenteuses FE = femme enceinte</p>			

ANNEXE II : Vidal Reco : traitement du paludisme (77)



ANNEXE III : Résistances aux molécules antipaludiques (197)

	Use	Resistance polymorphisms	Situation in Africa
4-aminoquinolines			
Chloroquine	Treatment of non- <i>Plasmodium falciparum</i> malaria	<i>Pfcr</i> t 76Thr primary mediator; <i>pfmdr</i> 1 86Tyr and 1246Tyr; other SNPs in these two genes contribute, mainly outside Africa	Resistance, mediated primarily by <i>pfcr</i> t 76Thr, has been widespread, but reversion to wild-type (sensitive) parasites is ongoing in many areas
Amodiaquine	Treatment in combination with artesunate	Impacted by same mutations as chloroquine, but active against resistant parasites	Cross-resistance with chloroquine, but artesunate-amodiaquine highly efficacious
Bis-quinoline			
Piperaquine	Treatment in combination with DHA	Increased plasmepsin-2 copy number; <i>pfcr</i> t SNPs	Highly effective in combination with DHA; resistance polymorphisms seen in southeast Asia are uncommon in Africa
Arylamino alcohols			
Quinine	Treatment, including severe malaria	SNPs in <i>pfmdr</i> 1, <i>pfmdr</i> 6, <i>pfcr</i> t, <i>pfmr</i> p1, and <i>pfhe</i> 1 might be associated with resistance	Parasites generally susceptible
Mefloquine	Treatment or prophylaxis as monotherapy or in combination with artesunate	Increased <i>pfmdr</i> 1 copy number	Highly effective in combination with artesunate
Lumefantrine	Treatment in combination with artemether	Resistance not documented; decreased sensitivity associated with <i>pfcr</i> t and <i>pfmdr</i> 1 polymorphisms	Highly effective in combination with artemether
Mannich base			
Pyronaridine	Treatment in combination with artesunate	<i>pfcr</i> t 76Thr mutation associated with decreased ex vivo sensitivity	Highly effective in combination with artesunate
Artemisinins			
DHA	Treatment in combination with piperaquine	K13PD mutations	Highly effective as ACT component
Artemether	Treatment in combination with lumefantrine	K13PD mutations	Highly effective as ACT component
Artesunate	Treatment in combination with amodiaquine, mefloquine, or pyronaridine; severe malaria (intravenous)	K13PD mutations	Highly effective as ACT component
Quinone			
Atovaquone	Treatment and prophylaxis, both in combination with proguanil	Mutations in cytochrome b, particularly 268Ser, 268Cys, 268Asn	Resistance has been reported, but uncommon
Folate antagonists			
Pyrimethamine	Treatment in combination with sulfadoxine	Step-wise resistance with acquisition of <i>pfdhfr</i> mutations (108Asn, 51Ile, 59Arg, and 164Leu)	Widespread resistance
Proguanil	Treatment and prophylaxis, both in combination with atovaquone	Step-wise resistance with acquisition of <i>pfdhfr</i> mutations (108Asn, 51Ile, 59Arg, and 164Leu)	Widespread resistance
Sulfonamide folate antagonist			
Sulfadoxine	Treatment in combination with pyrimethamine	Step-wise resistance with acquisition of <i>pfdhps</i> mutations (primarily 437Gly, 540Glu, 581Gly)	Widespread resistance
Tetracycline antibiotic			
Doxycycline	Treatment in combination with quinine; prophylaxis	SNPs in <i>pfmdt</i> and <i>pf</i> tetQ	Unclear if clinically relevant resistance is present
8-aminoquinolines			
Primaquine	Elimination of dormant stages <i>Plasmodium vivax</i> and <i>Plasmodium ovale</i> ; elimination of gametocytes; prophylaxis	Resistance not documented	Little used in Africa; single-dose therapy being studied to control transmission
Tafenoquine	Elimination of dormant stages <i>P vivax</i> and <i>P ovale</i> ; elimination of gametocytes; prophylaxis	Resistance not documented	Newly approved

SNP=single nucleotide polymorphism. DHA=dihydroartemisinin. ACT=artemisinin-based combination therapies.

ANNEXE IV : Classification des réponses aux traitements (171)

Echec thérapeutique précoce
<ul style="list-style-type: none">- Signes de paludisme grave à J1, 2 ou 3, en présence d'une parasitémie- Parasitémie à J2 supérieure à celle du J0, quelle que soit la température axillaire- Parasitémie à J3 et température axillaire $\geq 37,5$ °C- Parasitémie à J3 $\geq 25\%$ par rapport à celle à J0
Echec clinique tardif
<ul style="list-style-type: none">- Signes de paludisme grave en présence d'une parasitémie entre J4 et J28 (ou J42) chez les patients qui auparavant ne remplissaient aucun des critères d'échec thérapeutique précoce- Présence d'une parasitémie n'importe quel jour entre J4 et J28 (ou J42) avec une température axillaire $\geq 37,5$°C, chez les patients qui auparavant ne remplissaient aucun des critères d'échec thérapeutique précoce
Echec parasitologique tardif
<ul style="list-style-type: none">- Présence de parasitémie n'importe quel jour entre J7 et J28 (ou J42) avec une température axillaire $<37,5$°C, chez les patients qui auparavant ne remplissaient aucun des critères d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif
Réponse clinique et parasitologique adéquate
<ul style="list-style-type: none">- Absence de parasitémie à J28 (J42), quelle que soit la température axillaire, chez les patients qui auparavant ne remplissaient aucun des critères d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif ou d'échec parasitologique tardif

Résumé :

En 2015, Tu Youyou recevait le prix Nobel de médecine après avoir découvert une nouvelle classe d'antipaludiques dans les années 70. L'artémisinine et ses dérivés sont extraits à partir d'*Artemisia annua*, plante utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour soulager les fièvres du paludisme. Cette nouvelle classe d'antipaludiques puissants et d'action rapide est utilisée en association à d'autres antipaludiques d'action plus prolongée afin de parfaire le traitement et de limiter l'émergence de résistances. Ces dernières années, une promotion des formes non pharmaceutiques d'*A. annua* se développe, via internet, les médias, la télévision, etc. Le recours à *A. annua*, en tisane ou en poudre, présente un faible coût et est facile d'accès ; de plus, aucun effet secondaire n'est rapporté. Cependant, cette utilisation est controversée. En effet, l'OMS et d'autres autorités de santé la déconseillent, soulignant un risque de paludisme grave ainsi qu'un risque de développement de résistance du parasite à l'artémisinine. Ainsi, dans ce travail, les principaux résultats d'études expérimentales et cliniques sont présentés et discutés afin de comprendre ce débat sur l'utilisation ou non des formes non-pharmaceutique d'*A. annua* dans la lutte contre le paludisme.

Mots-clés :

- Paludisme
- *Artemisia annua*
- Artémisinine
- Phytothérapie