



Artemisia et paludisme : une phytothérapie controversée

Pierre Gairard

► **To cite this version:**

Pierre Gairard. Artemisia et paludisme : une phytothérapie controversée. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02903166

HAL Id: dumas-02903166

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02903166>

Submitted on 20 Jul 2020

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2020

ARTEMISIA ET PALUDISME : UNE PHYTOTHÉRAPIE CONTROVERSÉE

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Pierre GAIRARD

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 18/06/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Présidente du jury :

Dr. Delphine ALDEBERT

Membres :

Pr. Sandrine HOUZE

Dr. Cécile GARNAUD

Dr. Serge KRIVOBOK

Pre. Muriel CORNET (directrice de thèse)

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2019 - 2020

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU -PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emerite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Émérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Émérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MNOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEW	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maitre de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maitre de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur **Delphine Aldebert**, pour avoir accepté de présider ce jury de thèse. Merci également pour vos enseignements en infectiologie.

A ma directrice de thèse, Madame la Professeure **Muriel Cornet**, pour avoir accepté d'encadrer ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos précieux conseils (pour ce travail et pour la suite), votre dynamisme et votre aide.

A Madame le Docteur **Cécile Garnaud**, pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci également de m'avoir permis de découvrir la biologie médicale, aussi bien à la faculté qu'à l'hôpital.

A Monsieur le Docteur **Serge Krivobok**, pour avoir accepté de participer à ce jury. Merci également de m'avoir transmis votre vif intérêt pour la phytothérapie et la mycologie au travers de vos enseignements.

A Madame le Professeur **Sandrine Houzé**, pour avoir accepté de faire le déplacement afin de participer à ce jury de thèse et de juger mon travail.

Merci aux enseignants de la faculté de pharmacie de Grenoble pour les connaissances et compétences transmises.

Enfin, merci à mes proches, amis et membres de ma famille, qui me sont restés fidèles pendant toutes ces années et ayant contribué à ma réussite.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES FIGURES	13
ABREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION.....	17
PARTIE I : Le paludisme.....	19
1) Histoire	19
2) Epidémiologie/ Répartition géographique	20
3) Transmission	25
a) Vecteur	25
b) Modes de transmission	25
c) Agent pathogène	26
d) Cycle du paludisme	27
1. Cycle asexué (schizogonique) chez l'homme	27
2. Cycle sexué (sporogonique) chez l'anophèle femelle	28
4) L'homme face au paludisme : l'immunisation.....	29
a) Immunité innée.....	29
b) Immunité acquise.....	30
5) Symptomatologie : clinique du paludisme	30
a) Durée d'incubation.....	30
b) Accès de primo-invasion.....	31
c) Accès palustre grave	33
6) Diagnostic parasitologique	34
a) Recherche directe de parasites - Techniques microscopiques	35
b) Recherche de protéines plasmodiales -Technique d'immunochromatographie (ICT)	36
c) Sérologie	38
d) Biologie moléculaire.....	38
7) Traitement	38
a) Modalités de prise en charge.....	38
b) Traitement d'un accès palustre simple à <i>P. falciparum</i>	41
c) Prise en charge du paludisme grave.....	47
d) Prise en charge du paludisme non compliqué à <i>Plasmodium non falciparum</i> (<i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. knowlesi</i>)	50

8) Prophylaxie	51
a) Prophylaxie individuelle	51
1. <i>Lutte contre les piqûres de moustiques</i>	51
2. <i>Chimio-prophylaxie</i>	52
3. <i>Information sur la conduite à tenir en cas de symptômes</i>	56
b) Prophylaxie collective.....	56

PARTIE II : *Artemisia* et malaria : d'une utilisation empirique à une avancée thérapeutique majeure.....58

1) <i>Artemisia annua</i> et <i>Artemisia afra</i> : plantes aux vertus antimalariques.....	58
a) Généralités.....	59
b) Utilisations traditionnelles / Histoire	61
1. <i>Artemisia annua</i>	61
i. Utilisations traditionnelles du qinghao	61
ii. Redécouverte du qinghao et découverte de l'artémisinine	63
iii. Avènement de l'artémisinine.....	64
2. <i>Artemisia afra</i>	65
c) Culture et récolte	66
1. <i>Artemisia annua</i>	66
2. <i>Artemisia afra</i>	68
d) Composition chimique	68
1. <i>Artemisia annua</i>	68
i. Substances volatiles.....	68
ii. Substances non volatiles.....	68
i) Sesquiterpènes.....	69
ii) Flavonoïdes	69
iii) Stéroïdes	69
iv) Autres composés	69
2. <i>Artemisia afra</i>	70
i. Substances volatiles.....	70
ii. Substances non volatiles.....	70
2) Artémisinine et dérivés	70
a) Caractéristiques physico-chimiques de l'artémisinine	70
b) Biogenèse de l'artémisinine.....	71
c) Modes de production de l'artémisinine	73

1. <i>Production naturelle</i>	73
2. <i>Génie génétique</i>	73
3. <i>Biologie synthétique</i>	73
d) De l'artémisinine à ses dérivés	74
e) Pharmacocinétique	75
f) Pharmacodynamie	80
g) Artémisinine et dérivés : médicaments commercialisés	84
1. <i>Combinaisons thérapeutique à base d'artémisinine (CTA)</i>	84
2. <i>Traitements parentéraux</i>	84
3. <i>Suppositoires</i>	85
h) Effets indésirables	85
i) Contre-indications	86
j) Interactions médicamenteuses	87
k) Résistance	88

PARTIE III : Une tisane d'*Artemisia* contre le paludisme : les résultats des études cliniques.....91

1) Etudes à visée curative.....	92
a) Etude Munyangi <i>et al.</i> (2018)	92
b) Etude Zime-Diawara <i>et al.</i> (2015)	104
c) Etude Daddy <i>et al.</i> (2017)	109
d) <i>Malaria business</i> (2017)	112
e) Etude Mueller <i>et al.</i> (2000).....	112
f) Etude Mueller <i>et al.</i> (2004)	115
g) Etude Blanke <i>et al.</i> (2008).....	119
2) Etudes à visée préventive	125
a) Etude Ogwang <i>et al.</i> (2012)	125
b) Etude Lagarce <i>et al.</i> (2016).....	128
c) Etude Argemi <i>et al.</i> (2019).....	129

PARTIE IV : *Artemisia* : entre promotion et réfutation..... 130

1) Promotion	130
a) Arguments d'ordre éthique et humanitaires.....	130
b) Arguments en faveur d'une polythérapie naturelle	133
2) Réfutation	134

a) Position des autorités de santé.....	134
b) Arguments des autorités de santé.....	135
1. <i>Variations de teneur en artémisinine dans les préparations obtenues</i>	135
2. <i>Absence de consensus sur le mode de préparation</i>	135
3. <i>Concentrations infrathérapeutiques</i>	137
4. <i>Risque d'apparition de résistance</i>	137
5. <i>Inadéquation d'une utilisation en prophylaxie</i>	138
6. <i>Inefficacité des composés de l'Artemisia in vitro</i>	138
CONCLUSION.....	141
BIBLIOGRAPHIE.....	143
Serment de Galien	157
Résumé	158

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Caractéristiques des deux principaux faciès épidémiologiques du paludisme	24
<u>Tableau 2</u> : Durées d'incubation des cinq espèces plasmodiales	30
<u>Tableau 3</u> : Critères de gravité du paludisme à <i>P. falciparum</i> définis par l'OMS	33
<u>Tableau 4</u> : Antigènes de <i>Plasmodium</i> utilisables selon la technique ICT (TDR)	37
<u>Tableau 5</u> : Critères permettant un traitement ambulatoire chez l'adulte	41
<u>Tableau 6</u> : Principaux antipaludiques utilisables chez l'adulte pour le paludisme d'importation à <i>P. falciparum</i> non compliqué	42
<u>Tableau 7</u> : Principaux antipaludiques utilisables chez l'enfant pour le paludisme d'importation à <i>P. falciparum</i> non compliqué	45
<u>Tableau 8</u> : Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à <i>P. falciparum</i>	47
<u>Tableau 9</u> : Critères du paludisme grave d'importation de l'enfant à <i>P. falciparum</i>	48
<u>Tableau 10</u> : Stratégie de prévention personnelle antivectorielle contre les anophèles	52
<u>Tableau 11</u> : Indications de la chimioprophylaxie en zone d'endémie palustre selon le continent et les conditions de séjour	53
<u>Tableau 12</u> : Médicaments utilisables en chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte	55
<u>Tableau 13</u> : <i>Artemisia annua</i> et <i>Artemisia afra</i> : classification	59
<u>Tableau 14</u> : Utilisations d' <i>A. afra</i> selon la tradition africaine	66
<u>Tableau 15</u> : Paramètres pharmacocinétiques de la dihydroartémisinine et de la pipéraquline administrées sous forme d'une CTA par voie orale aux doses recommandées dans le traitement d'un accès palustre simple (valeurs moyennes ou médianes)	77
<u>Tableau 16</u> : Paramètres pharmacocinétiques de l'artéméther et de son métabolite actif, la dihydroartémisinine suite à l'injection intramusculaire d'artéméther aux doses recommandées dans le traitement du paludisme sévère (valeurs moyennes ou médianes)	78
<u>Tableau 17</u> : Paramètres pharmacocinétiques d'une combinaison administrée par voie orale d'artéméther-luméfántrine et de leurs métabolites actifs respectifs, la dihydroartémisinine et la desbutylluméfántrine aux doses recommandées dans le traitement d'un accès palustre simple (valeurs moyennes ou médianes)	79
<u>Tableau 18</u> : Paramètres pharmacocinétiques de l'artésunate et de son métabolite actif, la dihydroartémisinine en cas de traitement du paludisme grave par voie intraveineuse,	

intramusculaire et rectale, et du traitement d'un accès palustre simple par voie orale (valeurs moyennes ou médianes)	80
<u>Tableau 19</u> : Les principaux effets indésirables de l'artémisinine et de ses dérivés	86
<u>Tableau 20</u> : Classification des réponses à un traitement antipaludique	102
<u>Tableau 21</u> : Etude Daddy <i>et al.</i> (2017) : critères de gravité selon les auteurs vs critères de gravité selon l'OMS	110
<u>Tableau 22</u> : Etude Daddy <i>et al.</i> (2017) : posologie du traitement par feuilles séchées d' <i>Artemisia annua</i>	111
<u>Tableau 23</u> : Critères d'inclusion de l'étude Mueller <i>et al.</i> (2000) vs critères d'inclusion établis par l'OMS	113
<u>Tableau 24</u> : Etude Mueller <i>et al.</i> (2000) : Tisane d' <i>Artemisia annua</i> : modalités, suivi du traitement et résultats	114
<u>Tableau 25</u> : Etude Mueller <i>et al.</i> (2004) : Groupes et traitements associés à J0	116
<u>Tableau 26</u> : Classification des réponses au traitement de l'étude Mueller <i>et al.</i> (2004) vs critères universels (OMS, 2004)	117
<u>Tableau 27</u> : Etude Blanke <i>et al.</i> (2008) : Groupes et traitements associés à J0	120
<u>Tableau 28</u> : Classification des réponses au traitement de l'étude Blanke <i>et al.</i> (2008) vs critères universels (OMS, 2004)	121
<u>Tableau 29</u> : Etude Blanke <i>et al.</i> (2008) Efficacité des traitements par <i>A. annua</i> par rapport au traitement par sulfadoxine-pyriméthamine	122
<u>Tableau 30</u> : Tableau récapitulatif et comparatif des études évaluant l'efficacité d' <i>Artemisia</i> dans la prise en charge du paludisme	123
<u>Tableau 31</u> : Etude Ogwang <i>et al.</i> (2011) : Critères d'admissibilité	125
<u>Tableau 32</u> : Etude Ogwang <i>et al.</i> (2011) : Répartition des accès palustres entre les deux groupes sur une période de 9 mois	126
<u>Tableau 33</u> : Etude Argemi <i>et al.</i> (2019) : Détails de l'emploi d' <i>A. annua</i> en prophylaxie	129
<u>Tableau 34</u> : Activité antiplasmodiale (<i>P. falciparum</i>) <i>in vitro</i> de différents composés d' <i>A. annua</i> seuls ou en association	133
<u>Tableau 35</u> : Etude Van der Kooy et Verpoorte (2011) : Concentrations et rendements en artémisinine à partir de 9 g de feuilles séchées d' <i>A. annua</i> en tisane	136
<u>Tableau 36</u> : Etude R��th <i>et al.</i> (2004) : Artémisinine obtenue �� partir de feuilles séchées d' <i>A. annua</i> en tisane	136

Tableau 37 : Etude Czechowski *et al.* (2019) : Teneur des quatre souches d'*A. annua* en artémisinine, flavonoïdes et CI50 associées 140

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Répartition géographique du paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i>	21
<u>Figure 2</u> : Répartition géographique du paludisme à <i>Plasmodium vivax</i>	21
<u>Figure 3</u> : Répartition géographique du paludisme à <i>Plasmodium ovale</i>	22
<u>Figure 4</u> : Répartition géographique du paludisme à <i>Plasmodium malariae</i>	22
<u>Figure 5</u> : Répartition géographique du vecteur et de l'hôte de <i>Plasmodium knowlesi</i>	23
<u>Figure 6</u> : Répartition mondiale du paludisme	24
<u>Figure 7</u> : Moustique femelle du genre <i>Anopheles</i>	25
<u>Figure 8</u> : Cycle et transmission du paludisme	29
<u>Figure 9</u> : Diagnostic biologique du paludisme	35
<u>Figure 10</u> : Conduite à tenir devant un paludisme d'importation chez l'adulte	39
<u>Figure 11</u> : Conduite à tenir devant un paludisme d'importation chez l'enfant	40
<u>Figure 12</u> : <i>Artemisia annua</i>	60
<u>Figure 13</u> : <i>Artemisia afra</i>	61
<u>Figure 14</u> : De gauche à droite : Ge Hong, Shen Gua et Li Shizhen	62
<u>Figure 15</u> : Youyou Tu en 2011	65
<u>Figure 16</u> : Structure de l'artémisinine	70
<u>Figure 17</u> : Biosynthèse de l'artémisinine	72
<u>Figure 18</u> : De l'extraction de l'artémisinine à la fabrication des dérivés	74
<u>Figure 19</u> : Demi-vie d'élimination sanguine des antipaludiques	75
<u>Figure 20</u> : Phases d'activité de 3 antipaludiques au cours du cycle érythrocytaire	81
<u>Figure 21</u> : Clairance parasitaire selon différents antimalariques estimée <i>in vivo</i>	82
<u>Figure 22</u> : Artémisinine : mode d'action et produits formés	83

<u>Figure 23</u> : Critères régissant les changements de la politique de traitement du paludisme par une CTA	89
<u>Figure 24</u> : Emergence et diffusion de la résistance de <i>P. falciparum</i> aux ART	90
<u>Figure 25</u> : Nombre de CTA ayant échoué par pays au sein de la région du Grand Mékong (2018)	90
<u>Figure 26</u> : Etude Munyangi <i>et al.</i> (2018) : Rythme d'administration des traitements, double aveugle et controversé	98
<u>Figure 27</u> : Page d'accueil du site internet « La Maison de l' <i>Artemisia</i> »	131
<u>Figure 28</u> : Promotion d' <i>A. annua</i> et <i>A. afra</i> par « La Maison de l' <i>Artemisia</i> »	132
<u>Figure 29</u> : <i>Malaria Business</i> (2017) : affiche du film	132

ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique
ADS : Amorpha-4,11-diène synthase
ALAT : Alanine aminotransférase
AMM: Autorisation de mise sur le marché
ANOFEL : Association française des enseignants et praticiens hospitaliers titulaires de parasitologie et mycologie médicales
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ART : Dérivés de l'artémisinine
ASAQ : Artésunate-amodiaquine
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
AUC : Aire sous la courbe
BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire
 β -HCG : Hormone chorionique gonadotrope
CHI-1 : Chalcone isomerase 1
CNR : Centre national de référence
CO₂ : Dioxyde de carbone
CTA : Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine
DHA : Dihydroartémisinine
DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane
ECG : Electrocardiogramme
EDTA : Éthylènediaminetétraacétique
EEG : Electroencéphalogramme
FPP : (*E,E*)-farnésyldiphosphate
G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
Hb : Hémoglobine
HRP2 : Histidine rich protein-2
Hte : Hématocrite
ICT : Immunochromatographie
IgG : Immunoglobuline G
IgM : Immunoglobuline M
IV : Intraveineuse
IVSE : Intraveineuse à la seringue électrique
LDH : Lactate déshydrogénase
MGG : May-Grünwald Giemsa
NaCl : Chlorure de sodium
OGM : Organisme génétiquement modifié
OMS/WHO (ang.) : Organisation mondiale de la santé
ONG : Organisation non gouvernementale
ORL : Otorhinolaryngologie
PCR : Réaction en chaîne par polymérase
PfATPase 6 : *Plasmodium falciparum* Adénosine triphosphatase 6
PfSPZ : *Plasmodium falciparum* sporozoïte Vaccine
PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme
QBC : Quantitative Buffy Coat
RDC : République démocratique du Congo
SERCA : *Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca²⁺ ATPase*
SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SP : Sulfadoxine-pyriméthamine
SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française
Spf66 : Synthetic *Plasmodium falciparum*
TAS : Tension artérielle systolique
TDR : Test de détection rapide
UDP : Uridine diphosphate
UPOV : Union internationale pour la Protection des Obtentions Végétales
USC : Unité de soins continus
UV : Ultraviolets
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Première endémie parasitaire mondiale et deuxième infection après la tuberculose, le paludisme a fait des dizaines de millions de victimes au cours des siècles (1,2). Le nombre de sujets exposés dans le monde est estimé à plus de 3 milliards et le nombre de cas annuels à plus de 200 millions (3). Au cours des dernières années, le nombre de décès lié au paludisme est estimé à plus de 400 000, touchant principalement des enfants de moins de 5 ans qui sont les plus vulnérables (4). L'infection est transmise par un vecteur, l'anophèle femelle qui inocule l'agent pathogène, parasite du genre *Plasmodium* (5).

La description la plus ancienne du paludisme remonte à 2700 ans avant JC (6). Tout aussi ancestrale, la phytothérapie est l'un des fondements de la médecine traditionnelle. La plus ancienne preuve d'utilisation d'un végétal contre le paludisme remonte au IV^{ème} siècle après JC. Il s'agit d'*Artemisia annua*, une armoise originaire de Chine (7). Ce n'est qu'en 1972 que le principe actif, l'artémisinine, en est extrait (8). Cette molécule a permis l'hémisynthèse de dérivés caractérisés par une action parasiticide plus rapide et intense mais aussi plus brève que les autres antimalariques (9). Aujourd'hui, *A. annua* est une plante largement cultivée dans le monde entier afin de permettre la production d'artémisinine et de ses dérivés (10). Le développement de ces antipaludiques représente une avancée majeure et ils constituent actuellement le traitement de référence du paludisme.

Toutefois, malgré l'impulsion d'instances telles que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la mise à disposition de médicaments reste un défi à l'échelle mondiale, d'autant plus que le paludisme touche principalement des régions reculées et défavorisées. Il en résulte que les populations des zones endémiques, héritant de coutumes ancestrales, font toujours usage de la médecine traditionnelle, dont les préparations sont facilement réalisables. *A. annua* est ainsi couramment employée, surtout sous forme de tisane, pour traiter le paludisme. En Occident où la médecine naturelle séduit de plus en plus, des défenseurs de la phytothérapie organisent la promotion de cette plante en montrant ses vertus (11,12). Cette campagne de promotion s'est intensifiée depuis qu'une étude menée en 2015 en République démocratique du Congo (RDC) auprès de nombreux patients impaludés a présenté la supériorité des tisanes d'*A. annua* sur un traitement par combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA). Cette étude a également rapporté de meilleurs résultats par rapport à la CTA pour les traitements à base de tisane d'*Artemisia afra*, une espèce proche d'*A. annua* mais dépourvue d'artémisinine (13). Pourtant,

les autorités de santé refusent de reconnaître l'*Artemisia* comme traitement du paludisme (14–16).

Ce travail a pour objectif d'analyser les bases de la controverse liée à l'utilisation de l'*Artemisia* en phytothérapie. Dans une première partie, nous rappellerons les généralités sur le paludisme. Dans une deuxième partie, nous verrons en quoi l'usage traditionnel d'*A. annua*, fondé sur des connaissances empiriques, a contribué à une progression majeure dans le traitement du paludisme. La troisième partie sera consacrée à l'analyse des essais cliniques menés chez l'homme depuis le début des années 2000 dans lesquels l'efficacité des traitements par *Artemisia* a été évaluée, le plus souvent à des fins curatives mais parfois aussi en prévention du paludisme. Enfin, dans une quatrième partie, après avoir décrit les arguments évoqués par les défenseurs de phytothérapie dans la promotion de l'*Artemisia*, nous détaillerons les raisons pour lesquelles les institutions de santé, qu'elles soient françaises ou internationales, ne recommandent pas son emploi.

PARTIE I : Le paludisme

1) Histoire

La description la plus ancienne est retrouvée en Chine en 2700 avant JC (6). La mythologie chinoise représente le paludisme sous la forme de trois démons respectivement armés d'un marteau, d'une marmite d'eau froide et d'un four brûlant, en analogie avec les céphalées, frissons et fièvres (17). En Egypte, des hiéroglyphes mentionnent le fait « qu'il ne faut pas sortir après le coucher du soleil pendant les semaines qui suivent la crue du Nil », précaution à priori non suivie par Toutankhamon, qui était touché par le paludisme au moment de son décès (6). Hippocrate, Galien et Celse ont décrit les symptômes des fièvres tierces et quartes, caractéristiques (18). En Inde, les Védas font du paludisme « la reine des maladies » et l'attribuent à la colère du Dieu Shiva (19). Au II^{ème} siècle avant JC, les Grecs remarquent que le paludisme sévit à proximité de terrains marécageux (19). D'où l'étymologie des deux principales dénominations de cette maladie : le terme « paludisme » venant de « *palus, paludis* » signifiant le marais ; l'appellation « malaria » utilisée par les Anglo-Saxons dérivant de l'italien médiéval « *mal aria* » (mauvais air) (18). Du Moyen-Age à nos jours, le paludisme fait des ravages, y compris en France métropolitaine, où les derniers cas autochtones remontent seulement à 1943 et aux années 70 en Corse (8,18,20). A noter que le château de Versailles est au cœur d'une zone autrefois impaludée, sa construction ayant nécessité l'assèchement des marais environnants infestés par la malaria, causant la mort de nombreux ouvriers (17).

En 1630 commence officiellement l'ère thérapeutique antimalarique. Suite à une mission au Pérou, Don Francisco Lopez rapporte en Europe la précieuse écorce de quinquina, plante antipaludique alors administrée sous forme de poudre, et connue des Amérindiens depuis probablement plusieurs siècles. En 1820, deux pharmaciens de la faculté de Paris, Pelletier et Caventou, extraient la quinine du quinquina. En 1880, le médecin militaire français Alphonse Laveran détecte le parasite, appartenant au genre *Plasmodium*, en observant dans le sang des paludéens la présence de « filaments grêles et très transparents qui se mouvaient avec une grande agilité et dont la nature animée n'était pas contestable » (17). Cette découverte lui a valu le prix Nobel de médecine en 1907 (18). Les trois premières espèces d'hématozoaires (*P. falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae*) sont identifiées en 1885 par Marchiafava, Celli et Golgi; la quatrième (*P. ovale*) en 1922 par Stephens. En 1897, Ross, médecin de l'Armée des Indes évoque la transmission par un moustique du genre *Anopheles* ; Grassi confirme cette allégation un an plus tard. En 1948, une particularité jusque-là inexplicée du cycle de la maladie chez

l'homme est élucidée, en découvrant l'existence de formes tissulaires quiescentes à l'origine de rechutes (9).

Le XX^{ème} siècle est marqué par l'essor des traitements antimalariques. Les antipaludiques de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines dont la très populaire chloroquine sont découverts dans les années 30. Malheureusement, dès 1960, du fait de son utilisation massive en monothérapie, les premiers cas de chloroquinorésistance de *P. falciparum* sont détectés en Colombie, puis en Asie du Sud-Est. A la fin des années 70, cette résistance gagne l'Afrique de l'Est (17).

Le développement de résistances impacte également la lutte antivectorielle. Le DDT (Dichlorodiphényltrichloroéthane), synthétisé pour la première fois en 1873 mais dont les propriétés insecticides ne sont révélées qu'en 1939, voit son efficacité diminuer. Par la suite, tandis que des insecticides de substitution - les pyréthrinoïdes - sont développés, certains antimalariques sont combinés sous forme de bithérapie. Malgré cela, les tentatives d'éradication du paludisme n'aboutissent pas, certaines épidémies réapparaissant dans des régions auparavant exemptes. Mais le développement d'une molécule antipaludique puissante, l'artémisinine, contenue dans une armoise d'origine chinoise, redonne espoir pour un contrôle de cette infection (9,19).

2) Epidémiologie/ Répartition géographique

Première endémie parasitaire mondiale, le nombre de sujets exposés au paludisme dans le monde est estimé à plus de 3,2 milliards, la plupart en zone intertropicale (3,21). En 2017, à l'échelle planétaire, le nombre de cas de paludisme est estimé à 219 millions et concerne 90 pays. L'immense majorité des cas (92%) proviennent de l'Afrique subsaharienne, loin devant l'Asie du Sud-Est (5%). En outre, *P. falciparum* est largement prédominant. En 2017, en Afrique, 99,7% des cas de malaria sont imputables à cette espèce ; 69% pour le Proche et le Moyen-Orient ; 72% pour le Pacifique Ouest et 63% en Asie du Sud-Est. La deuxième place revient à *P. vivax* dans l'ensemble de ces régions. Seule exception : les Amériques, avec 74% des cas attribuables à *P. vivax* (4). Les trois autres espèces, bien que largement distribuées à la surface du globe, sont à l'origine d'un nombre de cas beaucoup plus faible (5). Les figures 1 à 5 présentent la répartition géographique des différentes espèces plasmodiales.

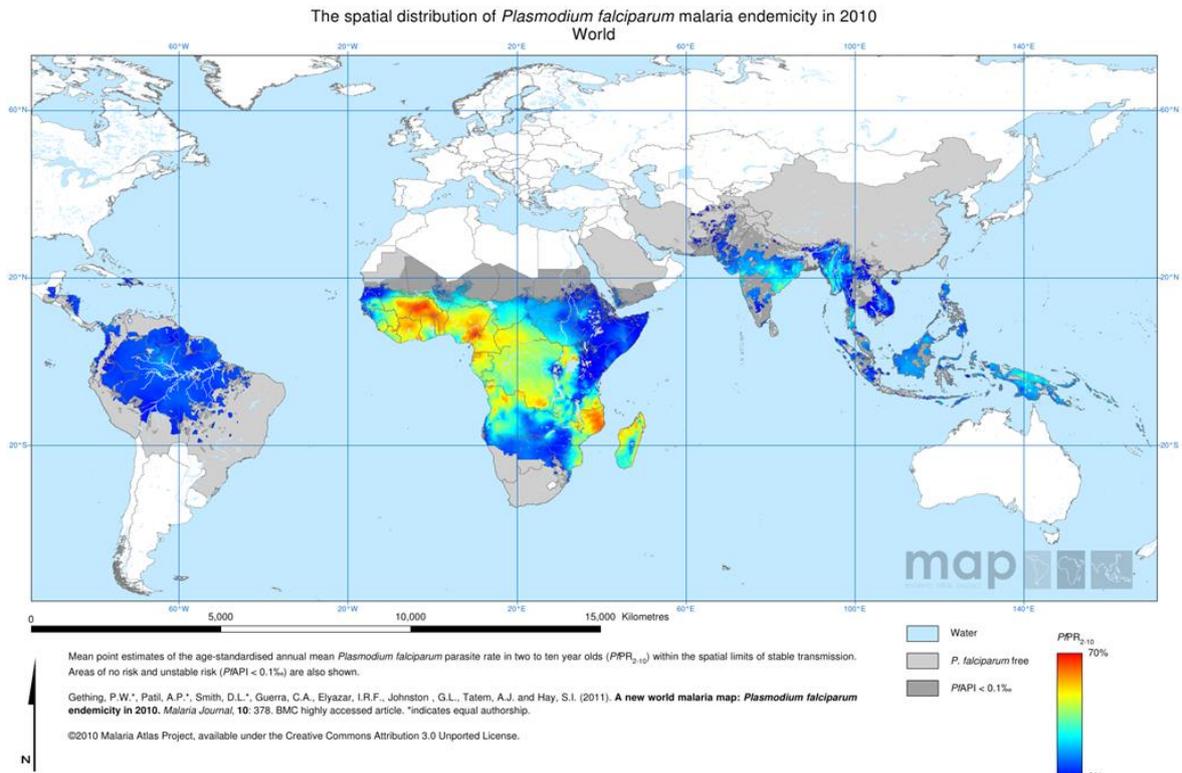


Figure 1 : Répartition géographique du paludisme à *Plasmodium falciparum*, d'après *Malaria Atlas Project, 2010* (22)

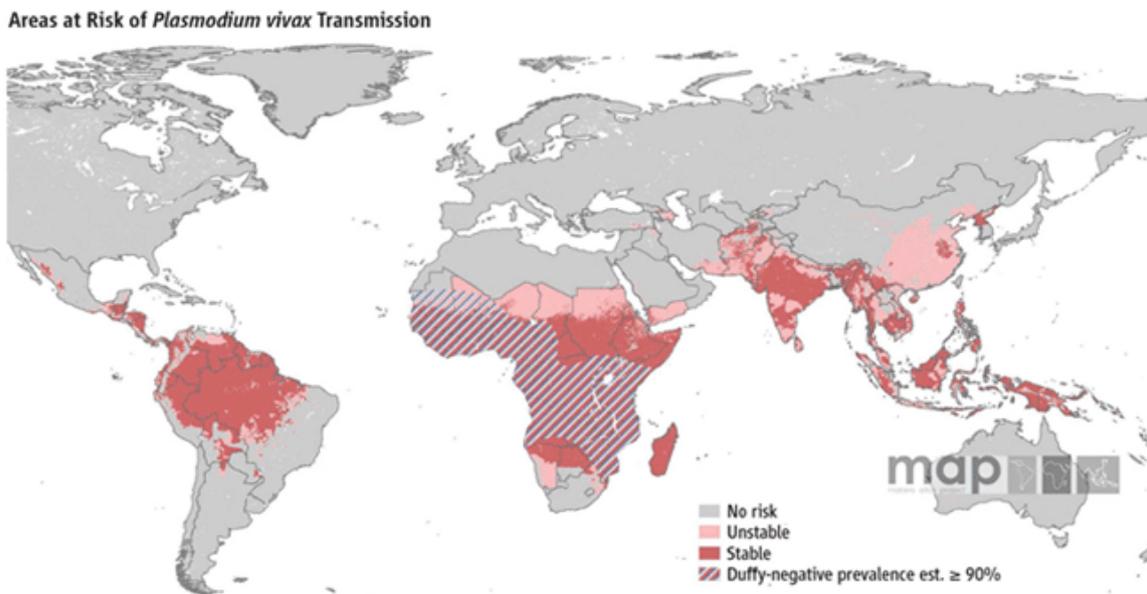


Figure 2 : Répartition géographique du paludisme à *Plasmodium vivax*, d'après *Malaria Atlas Project, 2010* (22)



Figure 3 : Répartition géographique du paludisme à *Plasmodium ovale*, d'après ANOFEL, 2019 (5)

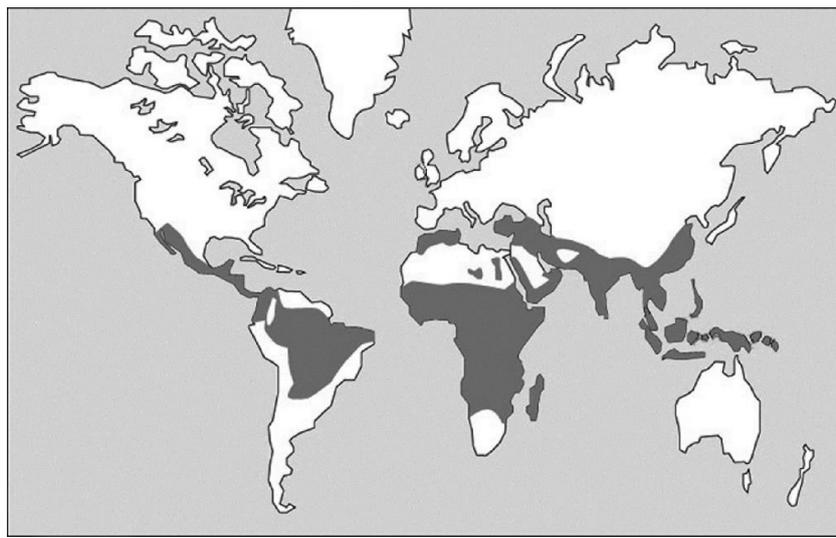


Figure 4 : Répartition géographique du paludisme à *Plasmodium malariae*, d'après ANOFEL, 2019 (5)

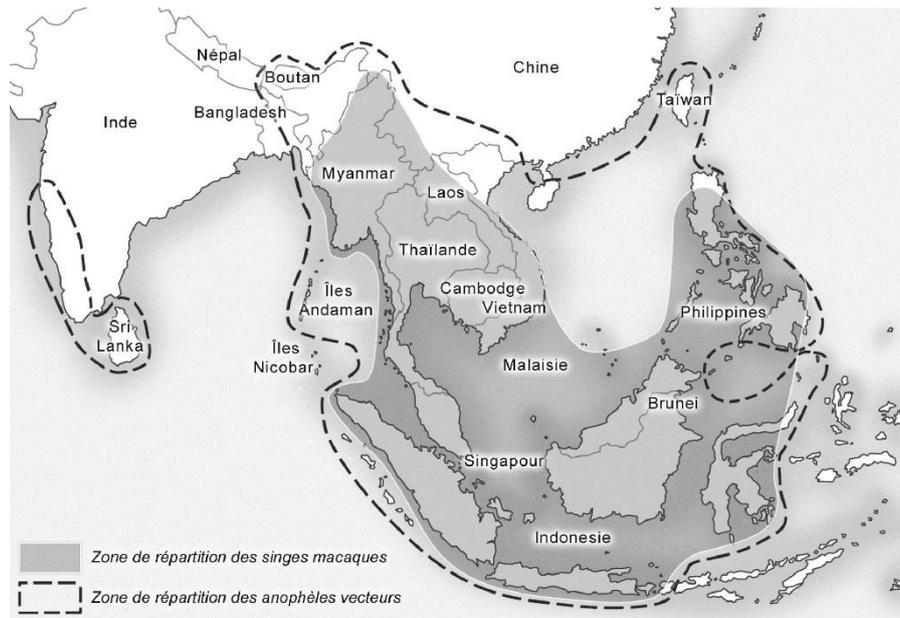


Figure 5 : Répartition géographique du vecteur et de l'hôte de *Plasmodium knowlesi*, d'après Cox-Singh et al. (23)

A l'échelle mondiale, le paludisme a entraîné la mort de 435 000 individus en 2017 (dont 61% d'enfants de moins de 5 ans), contre 451 000 cas en 2016 et 607 000 cas en 2010. L'Afrique subsaharienne concentre plus de 90 % des décès (4). La figure 6 présente la répartition mondiale du paludisme, pays par pays.

En France métropolitaine, en 2018, 2 730 cas de paludisme d'importation ont été déclarés au Centre national de référence (CNR) du Paludisme mais le nombre de cas de paludisme d'importation est estimé au total à 5 280 (16). Le fait que seuls le paludisme autochtone d'une part et le paludisme d'importation dans les départements d'outre-mer d'autre part sont à déclaration obligatoire, explique cet écart entre les cas déclarés et les cas estimés (24). Les formes graves concernent 13% des patients ; le nombre de décès rapporté est de 9 (3% des formes graves). *P. falciparum* est largement prédominant (87%) et 98% des accès palustres ont été contractés en Afrique subsaharienne et sont survenus dans 85% des cas chez des individus d'origine africaine (16).

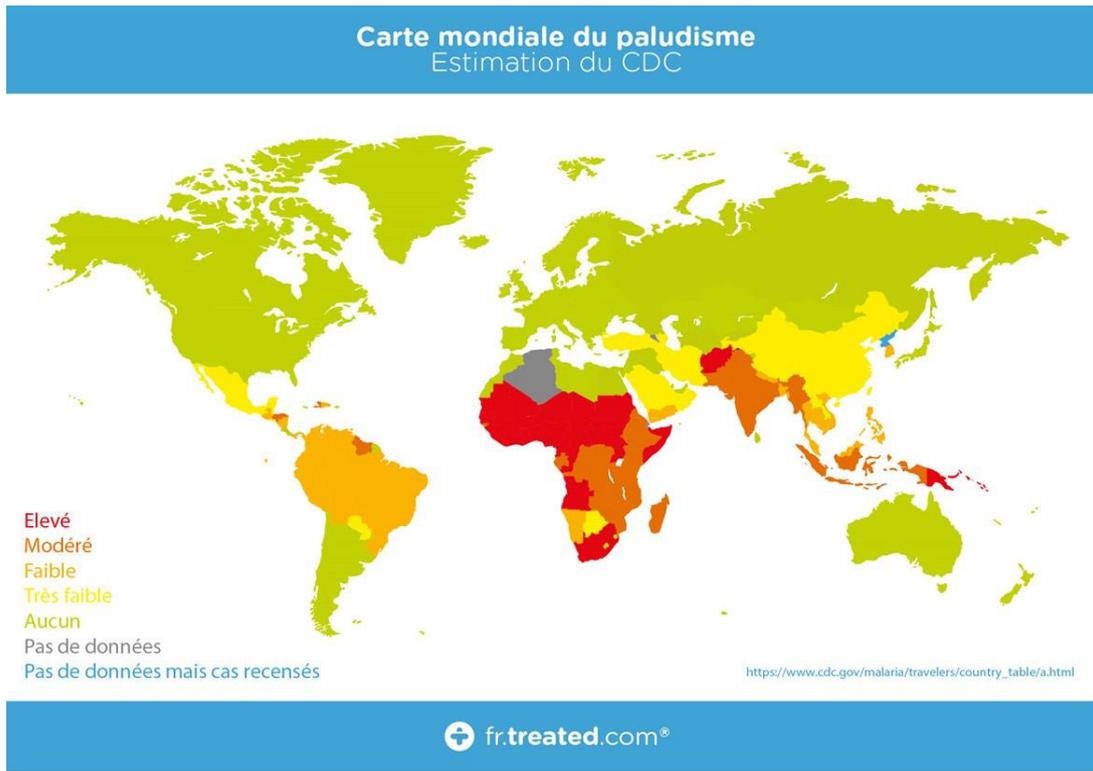


Figure 6 : Répartition mondiale du paludisme, d'après *Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2016 (25)*

En général, la transmission est absente des grandes agglomérations, quoique certaines zones urbaines d'Afrique et d'Inde dérogent à cette règle (26). Il existe deux principaux types ou faciès de transmission du paludisme qui dépendent des conditions climatiques, du régime des précipitations et de l'hygrométrie (tableau 1) . Dans tous les cas, le risque est accru à la saison des pluies et dans les 4 à 6 semaines qui suivent (27).

Tableau 1 : Caractéristiques des deux principaux faciès épidémiologiques du paludisme (9,28)

	Paludisme stable	Paludisme instable
Zone	Intertropicale	Subtropicale/Tempérée chaude
Répartition	Endémique	Epidémique
Transmission	Prolongée	Brève
Prémunition	Rapide	Faible
Mortalité	Forte chez les enfants	Forte – A tout âge

3) Transmission

a) Vecteur

Le parasite est transmis par l'anophèle femelle, un moustique culicidé appartenant au genre *Anopheles* (figure 7). Sur les 484 espèces recensées, seulement une soixantaine peut transmettre la malaria parmi lesquelles environ trente sont considérées comme vectrices majeures (29). La femelle hématophage pique toute la nuit, du crépuscule à l'aube. Elle effectue des repas sanguins pour assurer la maturation de ses œufs. La reproduction des anophèles requiert de l'eau et de la chaleur. Dans l'eau, les œufs pondus vont donner des larves, puis des nymphes, puis des moustiques adultes. Ces derniers ont une espérance de vie différente selon le sexe. En effet, si les mâles meurent rapidement après fécondation, les femelles persistent davantage jusqu'à atteindre l'âge d'1 mois environ. Les anophèles restent près de leur lieu de naissance, sauf lorsqu'ils se laissent inopinément emporter par des moyens de transports (5,9).



Figure 7 : Moustique femelle du genre *Anopheles* (30)

Certaines espèces d'anophèles sont présentes dans des régions actuellement indemnes de paludisme et dans lesquelles il existe un risque de reprise de la transmission (31).

b) Modes de transmission

La prédominance de la transmission du paludisme via l'anophèle ne doit pas faire oublier que cette infection peut être transmise pendant l'accouchement, par voie transfusionnelle, par partage de seringues ou par transplantation d'organe (5,32,33).

c) Agent pathogène

La malaria est une maladie infectieuse due à des protozoaires hématozoaires du genre *Plasmodium*. Sur environ 140 espèces de *Plasmodium* actuellement recensées, seulement 5 sont pathogènes pour l'homme. Il s'agit de *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. Les quatre premières espèces ont l'être humain pour hôte exclusif. En revanche, *P. knowlesi* a un réservoir principalement simien (5).

Plasmodium falciparum

La plus dangereuse des espèces plasmodiales est aussi la plus répandue. Elle est présente dans les régions chaudes seulement car des températures supérieures à 18°C sont indispensables pour assurer le cycle chez le moustique. Cela explique son absence au-delà de 1500 m d'altitude en Afrique et de 2500 m en Amérique ou en Asie, ainsi que dans les régions tempérées. En Afrique, la transmission est assurée pour 90% par *A. gambiae* et *A. funestus*. *P. falciparum* a un cycle exoérythrocytaire de 7 à 15 j, puis un cycle érythrocytaire pendant lequel apparaissent les premiers symptômes. La maturation érythrocytaire est habituellement de 48 h (parfois moins), d'où la périodicité tierce des accès fébriles. Sa localisation dans les capillaires viscéraux et notamment cérébraux explique la dangerosité de cette espèce, d'autant plus qu'elle peut parasiter toutes les hématies, quel que soit leur âge. Il en résulte que la parasitémie est parfois impressionnante, avec des taux pouvant dépasser 40% (5,9,34).

Plasmodium vivax

Cette espèce supporte davantage la fraîcheur puisqu'elle peut se reproduire à partir de 16°C. Ainsi, elle est largement répandue. Sur le continent américain où *P. vivax* domine, *A. albimanus* et *A. darlingi* sont les deux principaux vecteurs. Selon la souche, le cycle exoérythrocytaire varie de 15 j à 9 mois. Le parasite peut rester dans le foie sous forme latente ; des accès de reviviscence peuvent se manifester jusqu'à 3 à 4 ans après l'infestation. La schizogonie érythrocytaire est de 48 h, ce qui explique la fièvre tierce. *P. vivax* a une affinité particulière pour les hématies jeunes (réticulocytes) ; la parasitémie reste faible (5,9,34,35).

Plasmodium ovale

Bien que nettement plus rare que l'espèce précédente, il partage beaucoup de points communs avec elle : même durée d'incubation, même durée de schizogonie érythrocytaire et même rythme des accès fébriles. *P. ovale* a également la possibilité de persister de manière prolongée dans le foie et de donner des accès de reviviscence (jusqu'à 5 ans après). Comme *P. vivax*, cette espèce préfère les jeunes hématies et est à l'origine d'une parasitémie faible (5,9,35).

Plasmodium malariae

Assez largement distribué à la surface du globe mais donnant des infestations sporadiques, *P. malariae* a une durée d'incubation d'environ trois semaines, souvent plus. Cette espèce a la particularité d'entraîner des accès selon une périodicité quarte, toutes les 72 h. De plus, des rechutes très tardives, souvent dans les 3 ans après la contamination, mais parfois jusqu'à 30 après, peuvent survenir. C'est la seule espèce plasmodiale qui a une affinité pour les hématies âgées, d'où une parasitémie modérée (5,9).

Plasmodium knowlesi

Cette espèce est restreinte aux zones forestières d'Asie du Sud-Est où vivent deux espèces de macaque, hôtes principaux. Le premier cas de transmission à l'homme remonte à 1965, mais c'est surtout depuis les années 2000 que les infections émergent. En cause : la déforestation massive exposant l'être humain aux macaques et à l'anophèle. Une des singularités de *P. knowlesi* réside dans le fait que la schizogonie érythrocytaire a une durée de 24 h, générant des accès de fièvre quotidiens. De plus, cette espèce peut provoquer des accès graves, parfois mortels. La parasitémie demeure faible dans la plupart des cas (5,9,36,37).

d) Cycle du paludisme (figure 8)

1. Cycle asexué (schizogonique) chez l'homme

Etape exoérythrocytaire ou hépatique

Au cours d'un repas sanguin, le moustique inocule les sporozoïtes qui gagnent le foie en moins de 30 min. Ils infectent les hépatocytes et deviennent ainsi des trophozoïtes. Au bout d'1 à 2 semaines, la multiplication asexuée aboutit à la formation d'un corps bleu ou schizonte mature comprenant de multiples mérozoïtes pré-érythrocytaires. Suit l'éclatement du corps bleu

permettant la libération des mérozoïtes dans la circulation sanguine. En cas d'infection par *P. vivax* ou *P. ovale*, certains trophozoïtes intrahépatiques - nommés hypnozoïtes - restent quiescents pendant plusieurs mois à plusieurs années (5,9).

Etape érythrocytaire

Contrairement à la schizogonie hépatique, l'étape érythrocytaire est symptomatique. Les mérozoïtes pénètrent par endocytose dans les hématies et se transforment alors en trophozoïtes. Les noyaux des trophozoïtes se divisent sans division cellulaire constituant ainsi une nouvelle multiplication schizogonique intra-érythrocytaire. L'érythrocyte se charge de pigment malarique ou hémozoïne provenant de la dégradation de l'hème. Les schizontes mûrs ou corps en rosace libèrent les mérozoïtes par éclatement de l'hématie qui vont infecter d'autres globules rouges. La maturation parasitaire au sein des érythrocytes est variable selon l'espèce plasmodiale et est à relier directement à la périodicité tierce ou quarte de la fièvre (5,9).

2. Cycle sexué (sporogonique) chez l'anophèle femelle

Après plusieurs répétitions du cycle de schizogonie érythrocytaire, des gamétocytes apparaissent dans les hématies. Au cours d'un repas sanguin, l'anophèle femelle capture ces gamétocytes à partir desquels vont être générés des sporozoïtes *de novo* via un cycle sexué. Cependant, le cycle sporogonique n'est possible que si les conditions climatiques sont favorables. Il dure de 10 à 40 j selon la température et l'espèce plasmodiale. En Afrique tropicale, *P. falciparum* a un cycle chez l'anophèle de 12 j entre 25 et 28°C (5,9).

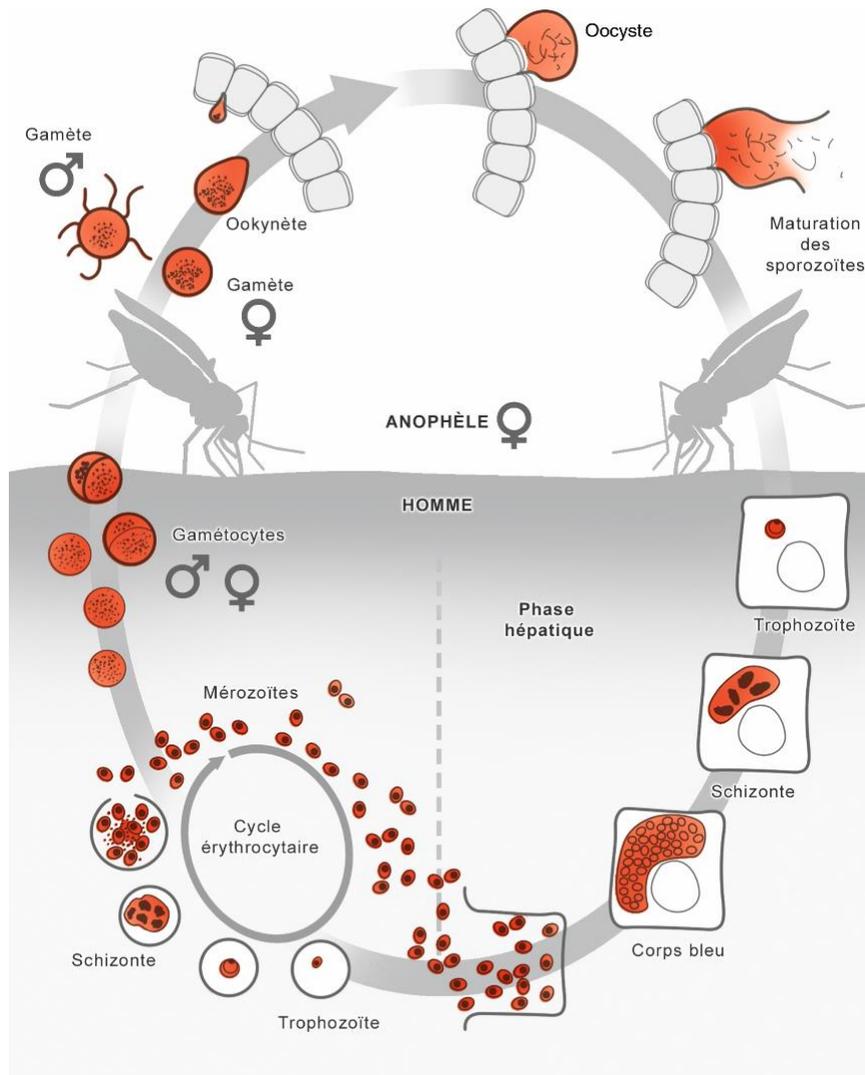


Figure 8 : Cycle et transmission du paludisme, d'après ANOFEL, 2019 (5)

4) L'homme face au paludisme : l'immunisation

En fonction de l'état immunitaire du patient à l'égard du *Plasmodium*, la réponse clinique varie d'une infection asymptomatique à un accès grave potentiellement mortel (9).

a) Immunité innée

Les mécanismes de résistance innée sont toujours à l'étude. Il y aurait des facteurs érythrocytaires, tels que l'absence d'antigène Duffy à la surface des hématies, retrouvée chez les Africains qui les protégerait de *P. vivax*. Mais en 2010, des patients malgaches dénués de l'antigène Duffy, ont été décrits infectés par *P. vivax*. Autre élément érythrocytaire protecteur : l'hémoglobine S, retrouvée dans la drépanocytose. Cette variante génétique, fréquente en zone d'endémie palustre, limite la gravité des accès à *P. falciparum* (9).

b) Immunité acquise

Ce type d'immunité ne s'acquiert que très lentement en cas d'exposition continue en zone d'endémie. Un nouveau-né est protégé grâce aux anticorps maternels durant les 4 à 6 premiers mois de vie. Ensuite et jusqu'à l'âge de 5 ans le risque d'accès grave est majeur, faute d'immunisation. Mais à partir de 5 ans, avec la répétition des infections, apparaît un état de résistance relative appelé « prémuniton ». Cette immunité est incomplète, non stérilisante et n'empêche pas les réinfestations, mais limite les symptômes cliniques. En outre, les accès graves chez les adultes vivant en zone d'endémie permanente sont exceptionnels. Cette « prémuniton » disparaît après un séjour en zone non impaludée de 2 à 3 ans (5,9).

5) Symptomatologie : clinique du paludisme

Elle varie selon le parasite (espèce plasmodiale et densité parasitaire) et l'hôte (âge, état immunitaire) (5,9).

a) Durée d'incubation

Le tableau suivant détaille les durées d'incubation qui dépendent de la durée de schizogonie exoérythrocytaire (9,38).

Tableau 2 : Durées d'incubation des cinq espèces plasmodiales (9,38)

Durée d'incubation	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. knowlesi</i>
Minimale	7 j	10-15 j		20 j	10-15 j
Maximale	3 mois Exceptionnellement jusqu'à 1 an	6 à 9 mois	Plusieurs mois Jusqu'à 5 à 7 ans*	Jusqu'à 20 à 30 ans*	Inconnue

* En cas d'accès de primo-invasion passé inaperçu

b) Accès de primo-invasion

Les cinq espèces plasmodiales peuvent donner un accès de primo-invasion de sévérité variable. Les symptômes cliniques et biologiques présentés ci-dessous sont ceux retrouvés chez des sujets naïfs ayant contracté une infection à *P. falciparum*, chez lesquels l'expression clinique s'avère franchement symptomatique (5,9).

Signes cliniques

Aucun symptôme n'est pathognomonique mais l'apparition d'une fièvre est systématique et liée à une substance pyrogène libérée lors de l'hémolyse. Toute fièvre survenant chez un individu de retour de zone d'endémie palustre doit faire évoquer le diagnostic de paludisme et toute fièvre inexplicée doit conduire à l'interrogation du patient sur un éventuel voyage (38). Lorsque la fièvre apparaît au stade de primo-invasion, elle ne présente pas de périodicité particulière. Elle augmente progressivement, parfois continue, parfois irrégulière avec plusieurs pics par jours. Au bout de 8 à 15 j et sans traitement approprié, cette fièvre tend à devenir intermittente, selon un rythme tierce (9). La fièvre s'associe à des frissons et des sueurs. Parfois, après un certain temps d'évolution, apparaissent un ictère et une splénomégalie expliquée par l'hémolyse et la phagocytose des globules rouges parasités (38). D'autres symptômes, notamment digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) peuvent être au premier plan en association avec la fièvre. Un syndrome pseudo-grippal (céphalées, myalgies, arthralgies) est couramment rapporté (39). En cas de suspicion de paludisme, il convient d'effectuer une recherche urgente du parasite, un accès simple pouvant évoluer rapidement vers un paludisme grave et engager le pronostic vital du patient (38).

Signes biologiques

Le paludisme est à l'origine d'un syndrome inflammatoire parfois sévère. La protéine C réactive est souvent > 100 mg/L. L'hémolyse se traduit par une hyperbilirubinémie libre, une élévation des LDH et une haptoglobine basse. L'hémogramme rapporte une thrombopénie quasi constante ainsi qu'une anémie. Sur le plan hépatique, une cytolyse modérée détectée par une augmentation des ALAT est fréquente (38).

Autres espèces du genre Plasmodium

P. vivax : Les mêmes symptômes sont retrouvés mais leur intensité est moindre. A ce stade, la fièvre ne présente pas non plus de caractère périodique.

P. ovale et *P. malariae* : Ces deux espèces engendrent des accès de primo-invasion paucisymptomatiques voire asymptomatiques.

P. knowlesi : les accès fébriles sont quotidiens, et les symptômes associés sont assez marqués (5,9).

c) Accès palustre grave

Environ 6 à 10% des accès de primo-invasion à *P. falciparum* se compliquent d'accès grave, appelé aussi neuropaludisme ou accès pernicleux. En cause le plus souvent : un retard diagnostique et/ou un traitement inadapté. Beaucoup plus rarement, un tel accès est dû à *P. vivax* ou *P. knowlesi* (5,9,38). Le tableau suivant fait état des critères cliniques et biologiques définissant le paludisme grave selon l'OMS (40).

Tableau 3 : Critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* définis par l'OMS (40)

Critère	Description
Troubles de la conscience	Score de Glasgow < 11 chez l'adulte Score de Blantyre < 3 chez l'enfant
Convulsions répétées	≥ 2 / 24 h
Prostration	Faiblesse généralisée, le patient est incapable de se tenir assis, debout ou de marcher sans assistance
Ictère	Bilirubine > 50 µmol/L avec une parasitémie > 100 000/µl
Collapsus circulatoire	TAS < 80 mmHg chez l'adulte TAS < 70 mmHg chez l'enfant
Œdème pulmonaire	Définition radiologique Ou saturation en oxygène < 92% avec fréquence respiratoire > 30/min, avec souvent des signes cliniques (crépitations à l'auscultation)
Saignement anormal	Saignements récurrents ou prolongés provenant du nez, des gencives ou des sites de veinoponction ; hématurie ou méléna
Anémie grave	Adulte : Hb < 7 g/dl ou Hte < 20% Enfant < 12 ans : Hb < 5 g/dl ou Hte < 15%
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/L (< 40 mg/dl)
Acidose métabolique	Bicarbonates < 15 mmol/L ou Lactates plasmatiques ≥ 5 mmol/L
Hyperparasitémie	Parasitémie > 10%
Insuffisance rénale	Créatininémie > 265 µmol/L (3 mg/dl) ou urémie > 20 mmol/L

NB(41) : *P. vivax* : Mêmes critères mais sans seuils de densité parasitaire

P. knowlesi : Hyperparasitémie : au-delà d'une densité parasitaire > 100 000/µl ; Ictère et densité parasitaire > 20 000/µl

Sans traitement, un accès pernicieux entraîne le décès du patient en seulement 48 à 72 h et malgré un traitement adéquat celui-ci peut survenir dans 10 à 30% des cas (9).

Autres espèces du genre Plasmodium

P. vivax

Les scientifiques ont récemment révisé la notion de bénignité qu'ils attribuaient à cette espèce. En effet, entre 2000 et 2012, *P. vivax* est responsable de 20 à 25% de formes graves en Inde et en Asie du Sud-Est ; 15% au Brésil, parmi lesquelles 0,6 à 1,6 % se sont avérées mortelles (9).

P. knowlesi

Cette espèce engendre des formes graves dans 6% des cas, conduisant au décès chez près de 2% des patients (9).

6) Diagnostic parasitologique

En 2015, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a fait paraître un avis dans lequel il stipule que « le diagnostic et le traitement du paludisme sont des urgences absolues ». Aussi le diagnostic du paludisme doit être réalisable 24 h/24 (41). Au-delà de l'étroite collaboration entre médecin et biologiste, ce dernier dispose d'un délai de 2 h pour rendre le résultat à compter de la réception du prélèvement. Au total, un délai maximal de 4 h doit être respecté entre le prélèvement et le rendu du résultat (42). Outre les signes cliniques et biologiques évoqués ci-dessus, la détection de l'hématozoaire dans le sang constitue la base du diagnostic (figure 9).

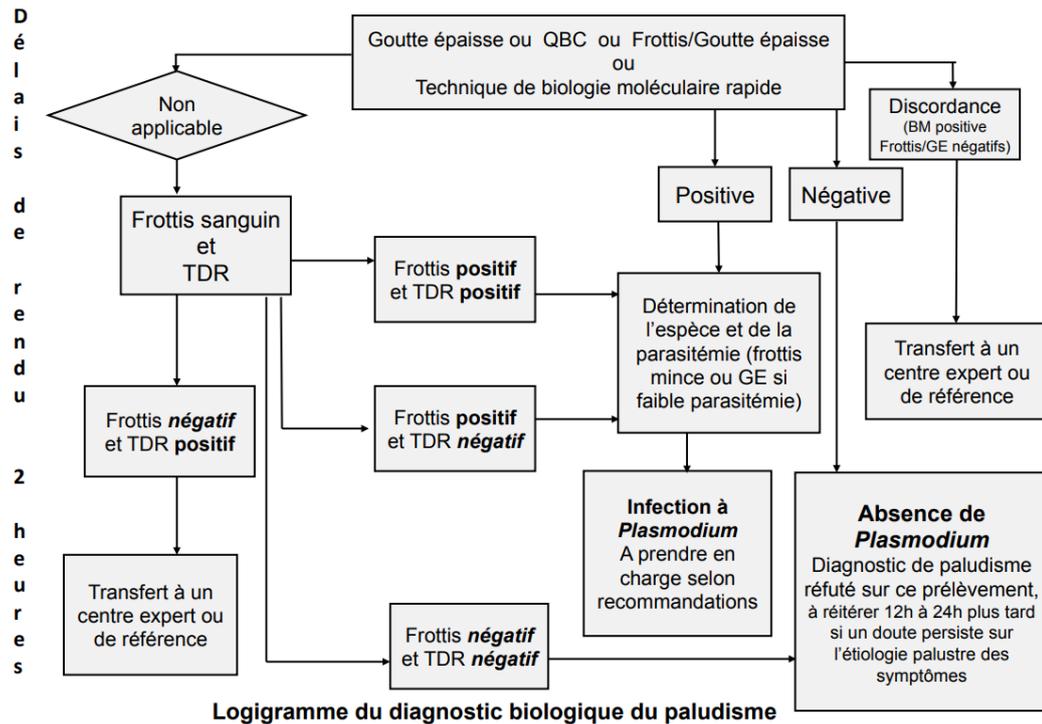


Figure 9 : Diagnostic biologique du paludisme *d'après la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), 2017 (42)*

a) Recherche directe de parasites – Techniques microscopiques

Elle s'effectue grâce à un prélèvement de sang veineux (tube EDTA) à partir duquel est réalisé un examen microscopique au moyen de deux techniques complémentaires systématiquement associées (43).

- le frottis sanguin : obtenu par étalement du sang en fine couche mono-érythrocytaire, fixé puis coloré au May-Grünwald-Giemsa (MGG). Cet examen permet le diagnostic d'espèce et le calcul de la parasitémie. La morphologie des parasites est différente selon l'espèce impliquée. Des faux négatifs ne sont pas exclus en cas de faible parasitémie (39). Le seuil de détection se situe entre 100 et 300 parasites/ μ l. A noter que la prise d'antipaludiques modifie la morphologie parasitaire et peut conduire à un diagnostic d'espèce erroné débouchant sur une prise en charge inadéquate (43).
- la goutte épaisse : du fait de l'augmentation de la quantité de sang examiné, cette technique de concentration est plus sensible (seuil de détection de 10 à 20 parasites/ μ l). Sa préparation est plus longue et délicate que la méthode précédente. Le sang est d'abord

déposé sur lame, puis défibriné au moyen de mouvements circulaires, séché, déshémoglobinisé, coloré et enfin séché (43). Contrairement au frottis sanguin, elle ne permet pas le diagnostic de l'espèce plasmodiale (39). En cas de négativité, l'examen est répété 12 à 24 h après ; la densité parasitaire pouvant être faible en dépit d'un tableau clinique sévère (9).

En outre, il existe une autre technique de microscopie (à fluorescence) permettant de concentrer également le sang dite QBC (Quantitative Buffy Coat). Elle présente l'avantage d'une grande sensibilité (1 à 5 parasites/ μ l), mais ses principaux inconvénients sont le coût et l'incapacité à déterminer l'espèce. Cette méthode s'appuie sur la coloration de l'ADN des plasmodies au sein des globules rouges, grâce à l'acridine orange (43,44).

b) Recherche de protéines plasmodiales -Technique d'immunochromatographie (ICT)

Cette technique est utilisée pour les tests de diagnostic rapide (TDR), dont l'emploi en zone d'endémie est encouragé par l'OMS (4). Ils présentent, entre autres, l'avantage de ne pas nécessiter d'expertise particulière. Le résultat est obtenu en moins de 30 min. Des protéines plasmodiales sont détectées par immunochromatographie via des anticorps monoclonaux spécifiques présents sur le dispositif. Ces derniers permettent l'apparition d'une bande colorée après dépôt d'une goutte de sang et lyse des hématies (43). Les protéines plasmodiales détectables sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 4 : Antigènes de *Plasmodium* spp. utilisables selon la technique ICT (TDR) (43,45)

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. knowlesi</i>
HRP2	X				
LDH					
<i>Pf</i> pLDH	X				
<i>Pv</i> pLDH		X			
Pan Pldh	X	X	X	X	X
Aldolase					
<i>Pv</i> aldolase		X			
Pan aldolase	X	X	X	X	X

Beaucoup de TDR combinent la détection d'HRP2 couplée à la pLDH. Parmi les nombreux tests (plus de 200) qui existent, certains permettent de diagnostiquer une espèce en particulier, d'autres non. Pour valider chaque test, l'OMS s'appuie sur les seuils d'acceptabilité suivants :

- 75% de détection pour des concentrations de 200 parasites/ μ l pour *P. falciparum* et pour *P. vivax* ;
- moins de 10 % de faux positifs ;
- moins de 5 % de tests non interprétables (43,45).

Le seuil de détection d'HRP2 de *P. falciparum* est d'environ 100 parasites/ μ l (44). Ce test présente une bonne spécificité mais il peut rester positif jusqu'à 28 j après. De ce fait, il ne pourra pas être utilisé pour diagnostiquer une recrudescence après traitement, ni pour le suivi d'efficacité d'un traitement (9,38,43). Les détections de PLDH, PfLDH et de PvLDH sont moins sensibles (9). Ces protéines présentent l'avantage de se négativer 5 à 6 j après la disparition du parasite (43). Si la majorité des TDR sont validés pour le diagnostic de *P. falciparum* et de *P. vivax*, ils ont une sensibilité médiocre pour les trois autres espèces (9). D'autres problèmes de sensibilité sont relevés, notamment en cas de très forte parasitémie, un phénomène de prozone peut être à l'origine de faux négatifs (43,45). Dans les laboratoires équipés, les TDR n'ont pas réussi à supplanter les examens microscopiques et ne constituent qu'une aide complémentaire au diagnostic (9). En revanche, dans les pays en voie de développement, l'OMS préconise l'utilisation de TDR pour poser le diagnostic du paludisme (46). Ainsi en 2017, 276 millions de

TDR ont été vendus dans le monde. En Afrique, en 2017, 75% des diagnostics de paludisme sont réalisés par TDR, loin devant les 40% de 2010 (4). En zone de transmission saisonnière, les TDR ont une bonne valeur prédictive positive. En revanche, dans les zones de transmission stable et permanente, les TDR peuvent faire poser des diagnostics par excès (9).

c) Sérologie

Il existe des tests sérologiques de détection d'anticorps spécifiques. Mais ces derniers apparaissant en moyenne 10 j après la crise aiguë, ces tests n'ont pas leur place en situation d'urgence. Ils permettent de confirmer rétrospectivement un diagnostic de paludisme chez un patient ayant été traité sans diagnostic biologique et ils entrent dans le diagnostic des formes chroniques. Ils peuvent être employés dans les dons de sang, de cellules et d'organes ainsi que dans les études épidémiologiques au sein des zones impaludées (43).

d) Biologie moléculaire

Les techniques d'amplification génique sont également possibles mais le principal inconvénient est leur coût élevé. En plus d'une sensibilité remarquable (de 0,5 à 0,0005 parasites/ μ l pour *P. falciparum*), les tests génomiques permettent d'identifier l'espèce plasmodiale et les éventuelles mutations à l'origine de chimio-résistance. Autre intérêt de la biologie moléculaire : en zone d'endémie où de nombreux essais thérapeutiques sont conduits, elle permet de distinguer les recrudescences des réinfections (43,47).

7) Traitement

a) Modalités de prise en charge

Dès que le diagnostic du paludisme est posé avec détermination de l'espèce plasmodiale, la priorité est de rechercher la présence de signes de gravité. Si un seul de ces signes est présent, le patient doit être immédiatement transféré en réanimation ou en unité de surveillance continue. Les critères cliniques et biologiques des signes de gravité diffèrent entre adultes et enfants, d'où les deux arbres décisionnels ci-dessous (figures 10 et 11) (42).

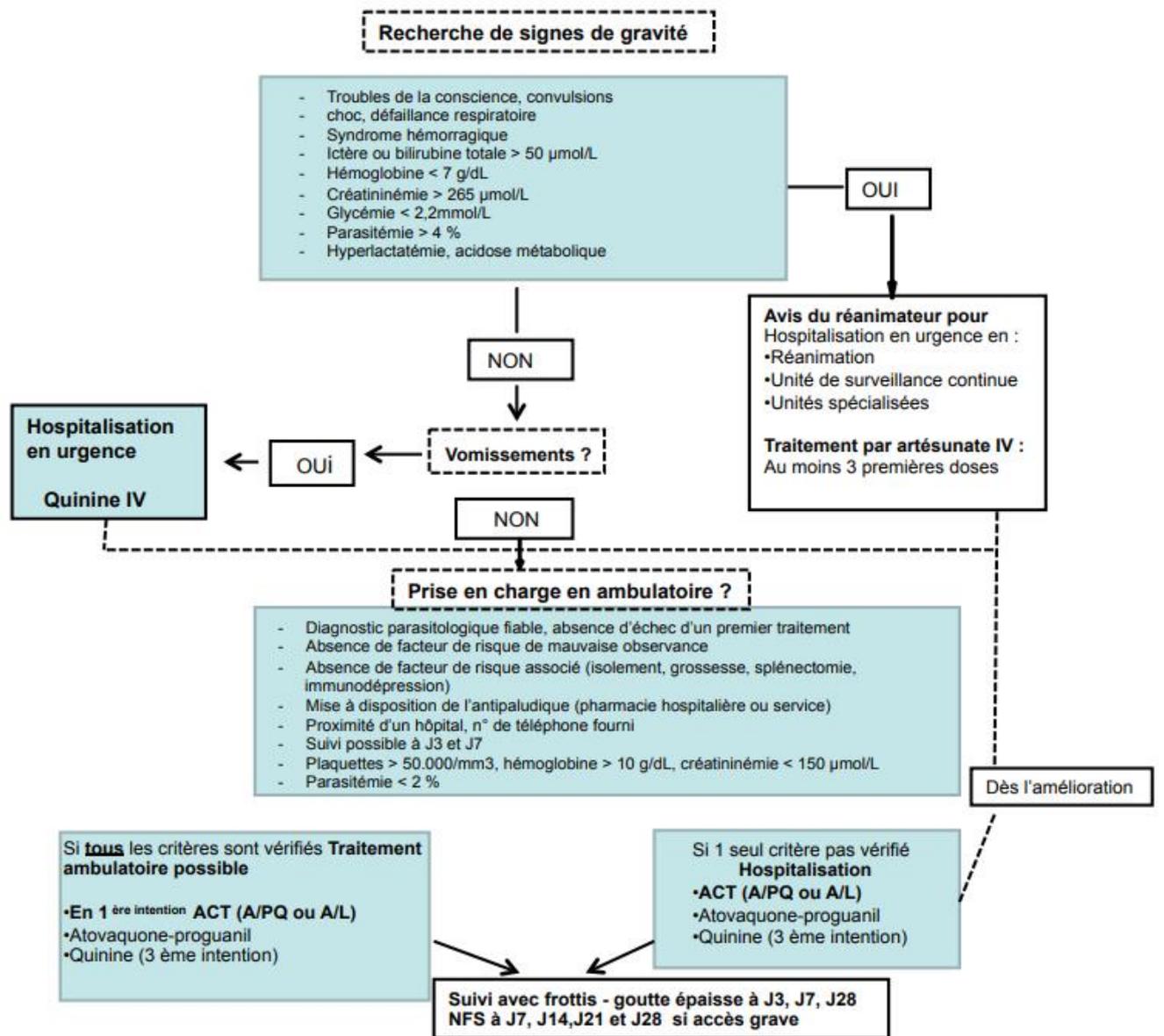


Figure 10 : Conduite à tenir devant un paludisme d'importation chez l'adulte, d'après la SPILF, 2017 (42)

ACT : Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine
 A/PQ : Arténimol-Pipéraquline
 A/L : Artéméther-Luméfantine

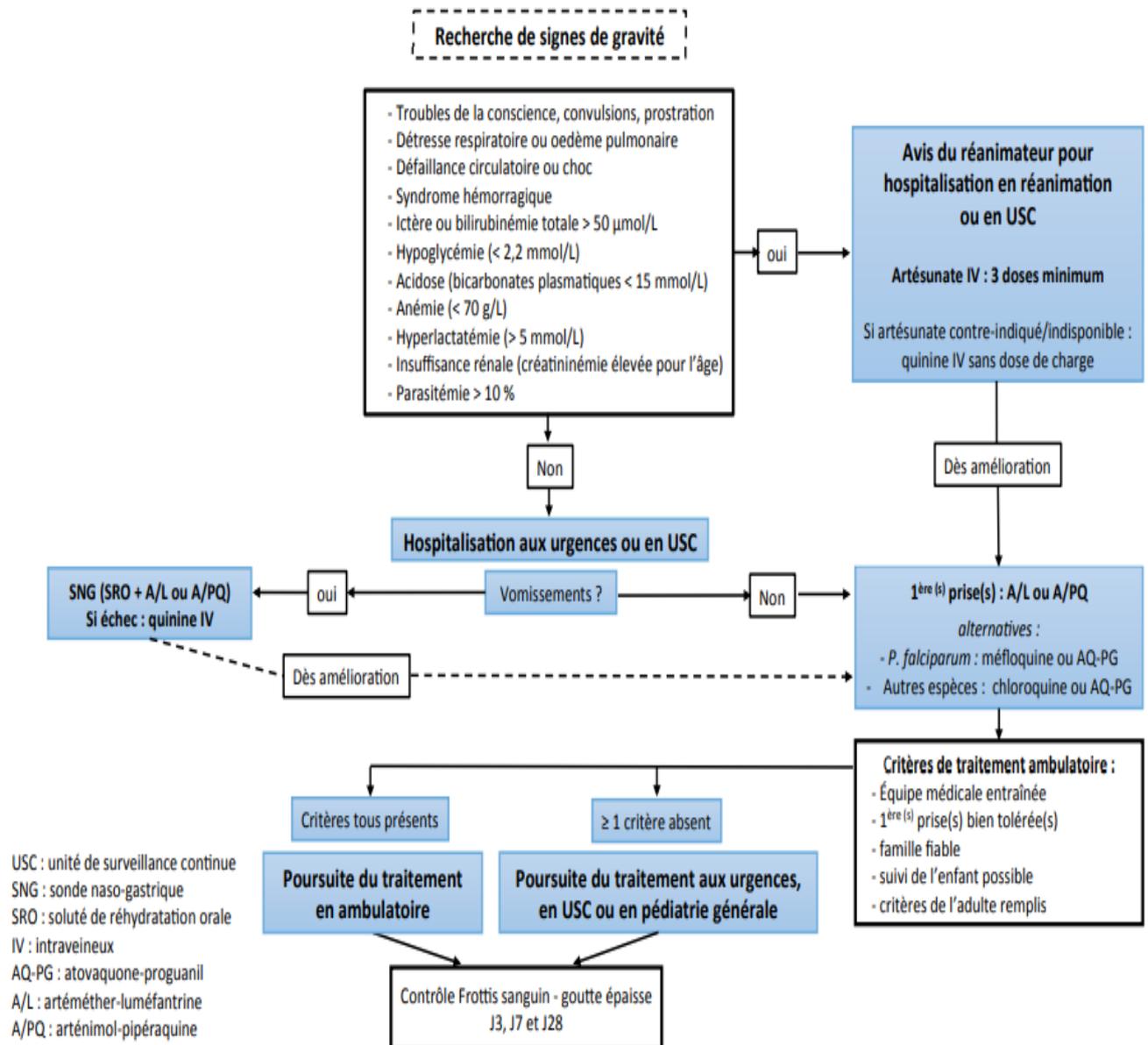


Figure 11 : Conduite à tenir devant un paludisme d'importation chez l'enfant, d'après la SPILF, 2017 (42)

A noter que la prise en charge ambulatoire est possible mais obéit à des règles strictes. Les conditions permettant un traitement ambulatoire chez l'adulte sont présentées dans le tableau 5 ci-dessous (42).

Tableau 5 : Critères permettant un traitement ambulatoire chez l'adulte (42)

Critères cliniques / paracliniques	<ul style="list-style-type: none"> • Paludisme non compliqué, sans signe de gravité clinique ou biologique • Parasitémie < 2% • Plaquettes > 50 G/L • Hb > 100 g/L • Créatininémie > 150 µmol/L • Absence de facteur de risque de gravité : âge physiologique avancé, pathologie sous-jacente, notamment cardiopathie, splénectomie • Absence de grossesse
Critère diagnostique	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilité d'un diagnostic parasitologique fiable et rapide (contact direct entre le médecin et le biologiste)
Critères thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de situation d'échec d'un premier traitement • Absence de trouble digestif compromettant le succès d'un traitement per os • Disponibilité de l'entourage du patient • Facteurs socioculturels garantissant une bonne observance et une bonne compréhension du traitement • Modalités de délivrance du traitement : dispensation immédiate et contrôlée avec une période d'observation minimale de 2 h après la première prise, en remettant au patient le reste du traitement. Fournir les explications adéquates au patient, s'assurer de sa bonne compréhension et planifier un rendez-vous à J3. • Résidence à proximité d'un établissement hospitalier • Possibilité de suivi à J3, J7 et J28 dans un service spécialisé.

Chez l'enfant, une hospitalisation initiale est le plus souvent recommandée. Néanmoins, après une prise en charge hospitalière de courte durée, la suite du traitement peut être effectuée à domicile.

Chez la femme enceinte, la survenue d'un accès palustre impose une hospitalisation de préférence en service de médecine ou de maladies infectieuses aux 1^{er} et 2^{ème} trimestres, et en milieu obstétrical au 3^{ème} trimestre, en raison du risque d'accouchement prématuré. De plus, une évaluation de la vitalité fœtale doit être systématiquement effectuée (42).

b) Traitement d'un accès palustre simple à *P. falciparum*

C'est une urgence, car l'évolution vers une forme grave peut être rapide et imprévisible (38). Les antimalariques utilisés dans le traitement du paludisme d'importation à *P. falciparum* chez l'adulte sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 6 : Principaux antipaludiques utilisables chez l'adulte pour le paludisme d'importation à *P. falciparum* non compliqué, d'après la SPILF, 2017 (42)

Antipaludique	Ligne de traitement	Avantages	Inconvénients	Contre-indications	Effets secondaires principaux	Posologie
Arténimol + pipéraquine Eurartesim®	1 ^{ère} ligne	<ul style="list-style-type: none"> . Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Posologie simple . Prise à jeun . Tolérance générale 	<ul style="list-style-type: none"> . Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4) 	<ul style="list-style-type: none"> . QT long* . Troubles de conduction intra-ventriculaires de haut degré . Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT . Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) . contre-indiqué si grossesse et allaitement 	<ul style="list-style-type: none"> . Allongement du QT sans traduction clinique . Céphalées, vertiges . Troubles digestifs 	<ul style="list-style-type: none"> 3 cp en 1 prise/jour, à jeun pendant 3 jours consécutifs (4cp si P >75kgs)
Artéméthér+ Luméfantrine Riamet®	1 ^{ère} ligne	<ul style="list-style-type: none"> . Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Tolérance générale 	<ul style="list-style-type: none"> Faible biodisponibilité (luméfantrine) Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4) 	<ul style="list-style-type: none"> . QT long* . Troubles de conduction intra-ventriculaires de haut degré . Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT . Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) . contre-indiqué si grossesse (1^{er} trimestre) et allaitement 	<ul style="list-style-type: none"> . Allongement du QT sans traduction clinique . Céphalées, vertiges . Troubles digestifs 	<ul style="list-style-type: none"> . 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 (2 fois/J pendant 3j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60h) . A partir de 35 kgs.
Atovaquone+ Proguanil Malarone®	2 ^{ème} ligne	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement court . Tolérance générale . Génériques 	<ul style="list-style-type: none"> . Vomissements . Faible biodisponibilité 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune sauf allergie à l'un des constituants Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) 	<ul style="list-style-type: none"> Nausées et vomissements 	<ul style="list-style-type: none"> . 4 cp en 1 prise par jour pendant 3 jours au cours d'un repas soit 12 cps au total . A partir de 40 kgs
Quinine . Quinimax Cp à 500 et 125mg . Quinine Lafran Cp à 500 et 250 mg . Surquina Cp à 250mg	3 ^{ème} ligne	<ul style="list-style-type: none"> . Possible si grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> . Tolérance moyenne . Traitement long 	<ul style="list-style-type: none"> . Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare) . Troubles de conduction de haut degré* 	<ul style="list-style-type: none"> .Cinchonisme** : troubles digestifs, céphalées, acouphènes++ (J2) . Troubles du rythme (surdosage) . Hypoglycémie 	<ul style="list-style-type: none"> . 8mg/kg/8h pendant <u>7 jours</u> (= 1cp à 500mg/8h pour adulte de poids moyen, ne pas dépasser 2500 mg/j) . Perfusion IV si vomissements (même posologie)

Ainsi, les combinaisons à base de dérivés de l'artémisinine (CTA) sont prescrites en première intention, reléguant l'atovaquone-proguanil et la quinine respectivement au second et au troisième rang. La méfloquine n'est désormais plus retenue à cause de sa mauvaise tolérance, surtout sur le plan neuropsychique. La chloroquine n'est plus indiquée contre l'accès simple à *P. falciparum* quelle que soit la région de contamination. L'halofantrine, à cause de son importante toxicité cardiaque, n'est plus commercialisée. Il est préférable d'éviter un antimalarique curatif pris récemment en préventif ou en curatif (42).

Cas particuliers

* Vomissements

Si la quinine orale n'est plus qu'un traitement de troisième intention, la quinine administrée en IV est incontournable en présence de vomissements compromettant la prise du traitement par voie orale. Dans ce cas, sa posologie est de 8 mg/kg toutes les 8 h (sans dose de charge), en perfusion lente (> 4 h) ou IVSE (IV à la seringue électrique) dans du sérum glucosé. Dès que possible, elle est relayée oralement par un dérivé de l'artémisinine ou l'atovaquone-proguanil (38,42).

* Femme enceinte

Durant le premier trimestre, le paludisme non compliqué à *P. falciparum* se traite préférentiellement avec la quinine, à défaut avec l'atovaquone-proguanil. En effet, il a été démontré que les dérivés de l'artémisinine présentent une embryotoxicité et une tératogénicité chez l'animal, conduisant à un rejet d'utilisation au premier trimestre de grossesse. En revanche, à partir du second trimestre de grossesse, l'artéméther-luméfantrine doit être privilégiée (42).

* Allaitement

Les CTA et l'atovaquone-proguanil sont déconseillés pendant l'allaitement. La quinine, la méfloquine et la chloroquine peuvent être envisagées (42).

* Enfant (tableau 7)

Chez l'enfant, l'évolution vers un paludisme grave est plus imprévisible que chez l'adulte. Les indications des molécules sont les mêmes que chez l'adulte. Les troubles digestifs et en

particulier les vomissements, plus fréquents et plus sévères que chez l'adulte, peuvent compliquer la prise en charge. Dans ce cas, une sonde naso-gastrique est posée, à partir de laquelle sont administrés une solution sucrée puis un antimalarique oral. Le recours à la quinine intraveineuse s'avère parfois nécessaire (42).

Tableau 7 : Principaux antipaludiques utilisables chez l'enfant pour le paludisme d'importation à *P. falciparum* non compliqué, d'après la SPILF, 2017 (42)

Antipaludique	Ligne de traitement	Posologie	Avantages	Inconvénients	Précautions d'emploi *
Artéméther + luméfantrine Riamet® Cp à 120 mg/20 mg	1 ^{ère} ligne	6 prises orales à H0, H8-12, H24, H36, H48, H60 5-<15 kg : 1 cp / prise 15-<25 kg : 2 cps / prise 25-<35 kg : 3 cps / prise ≥35 kg : 4 cps / prise	Clairance parasitaire rapide Tolérance générale	Allongement du QT sans traduction clinique Pas de galénique adaptée au nourrisson et au petit enfant Durée de traitement	Faire un ECG avant le traitement pour éliminer un QT long Faire prendre avec une prise alimentaire ou une boisson avec corps gras Redonner la dose si vomissement dans l'heure
Arténimol + pipéraquline Eurartésim® Cp à 320 mg/40 mg	1 ^{ère} ligne	7-<13 kg : 1/2 cp par jour 13-<24 kg : 1 cp par jour 24-<36 kg : 2 cps par jour 36-75 kg : 3 cps par jour Durée de traitement : 3 jours	Clairance parasitaire rapide Tolérance générale Prise à jeun	Allongement du QT sans traduction clinique Pas de galénique adaptée au nourrisson (attente)	Faire un ECG avant le traitement pour éliminer un QT long Faire prendre à jeun (estomac vide, prise 3 h après et 3 h avant un repas). Redonner la dose entière si vomissement dans les 30 min, ou une demi-dose si vomissement entre 30 et 60 min après la prise (ne redonner qu'une seule fois après un vomissement)
Atovaquone + proguanil Malarone® Cp adultes à 250 mg/100 mg Cp enfants à 62,5 mg/25 mg Atovaquone/Proguanil® (génériques)	2 ^{ème} ligne	20/8 mg/kg/j pendant 3 jours (prise unique quotidienne) 5-8 kg : 2 cps enfants / j 9-<11 kg : 3 cps enfants / j 11-20 kg : 1 cp adulte / j 21-30 kg : 2 cps adultes / j 31-40 kg : 3 cps adultes / j > 40 kg : 4 cps adultes / j	Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et au petit enfant Durée de traitement Intolérance digestive	Faire prendre avec un repas ou une collation lactée Redonner la dose si vomissement dans l'heure
Méfloquine Lariam® Cp à 250 mg	2 ^{ème} ligne	25 mg/kg Répartition en : 15 mg/kg à H0 et 10 mg/kg à H12 ou 8 mg/kg à H0, H6-8, H12-16	Une cure en un jour Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et au petit enfant Intolérance digestive	Mixer avec un aliment sucré Redonner la dose si vomissement dans l'heure
Quinine Quinimax® Cp à 500 et 125 mg Quinine Lafran® Cp à 500 et 250 mg Surquina®* Cp à 250 mg	3 ^{ème} ligne	8 mg/kg trois fois par jour pendant 7 jours	Recul d'utilisation	Cinchonisme Risque d'intoxication Durée de traitement prolongée Hypoglycémie	Nécessité d'une compliance parfaite

* avant l'âge de 6 ans il faut écraser les comprimés

Surveillance

Chez l'adulte comme chez l'enfant, une surveillance s'impose. Elle est clinique : relevé de la température, des troubles digestifs et biologique : hémoglobine et parasitémie à J3, J7 et J28, afin de détecter une éventuelle résistance. A J3, la parasitémie doit être inférieure à 25% de la valeur initiale et être négative à J7 et J28 (38,42).

c) Prise en charge du paludisme grave

Les critères de l'OMS (voir plus-haut) ont été adaptés ici au contexte européen du paludisme grave d'importation (42), aussi bien chez l'adulte (tableau 8) que chez l'enfant (tableau 9).

Tableau 8 : Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *P. falciparum*, d'après la SPILF, 2017 (42)

Pronostic	Critères cliniques et/ou biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique incluant : - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 - convulsion(s)	+++
+++	Défaillance respiratoire incluant : - si VM ou VNI : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg - si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 92% en air ambiant et/ou FR > 30/min - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Défaillance cardio-circulatoire incluant : - PAS < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - nécessité de drogues vasopressives* et lactate > 2 mmol/l	++
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hématocrite < 20%	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	+
+++	Acidose : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l, ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l)	++
+++	Hyperlactatémie : > 2 mmol/l (<i>a fortiori</i> si > 5 mmol/l)	++
++	Hyperparasitémie : > 4% (voir texte long)	+++
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/l ou urée > 20 mmol/l	+++

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire ; PAS : pression artérielle systolique

Si *Plasmodium vivax* : mêmes critères sans parasitémie > 4% (car rarement > 2%), anémie ictère fréquents, quelques cas de SDRA, rareté de l'atteinte neurologique et de l'acidose.

§ Si *Plasmodium knowlesi* : mêmes critères mais hyperparasitémie dès que > 2%, atteintes hépatique et rénale fréquentes, atteinte neurologique très rare.

*noradrénaline ou adrénaline

Tableau 9 : Critères du paludisme grave d'importation de l'enfant à *P. falciparum*, d'après la SPILF, 2017 (42)

Pronostic	Critères cliniques et ou biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique incluant :	+++
+	- Obnubilation, confusion, somnolence, prostration	+++
+++	- Troubles de conscience avec score de Glasgow entre 11 et 15	+++
+++	- Coma avec score de Glasgow < 11	+++
+	- Convulsions répétées (> 1/24h)	+++
+++	Défaillance respiratoire incluant :	+++
	- Signes cliniques de détresse respiratoire aiguë	
	- Polypnée d'acidose de Küssmaul	
	- Signes radiologiques : syndrome interstitiel et/ou alvéolaire	
+++	Défaillance cardio-circulatoire incluant :	+
	- < 1 an : PAS < 70 mmHg + signes d'insuffisance circulatoire périphérique	+
	- > 1 an : PAS < 80 mmHg + signes d'insuffisance circulatoire périphérique	
+++	Hémorragie : saignement anormal défini cliniquement	±
++	Ictère : clinique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 5 g/dl ou hématocrite < 15 %	+++
+++	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	+++
+++	Acidose métabolique : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l ou excès de base < -8 mmol/l ou acidémie avec pH < 7,35	+++
+++	Hyperlactatémie : > 5 mmol/l	++
±	Hyperparasitémie : > 10 % (voir texte long)	+
++	Insuffisance rénale : diurèse < 0,5 ml/kg/h ou créatininémie élevée pour l'âge après réhydratation	+

PAS : pression artérielle systolique

Si *Plasmodium vivax* : risque d'anémie important.

Traitement

Véritable urgence diagnostique et thérapeutique, le paludisme grave à *P. falciparum* doit être traité immédiatement (au plus tard dans les 2 h). Le patient est adressé soit en réanimation, soit en unité de surveillance continue (USC). L'artésunate IV est désormais le traitement de première intention chez l'adulte, l'enfant et la femme enceinte. Cette molécule agit par

l'intermédiaire de son métabolite actif, la dihydroartémisinine, sur le stade trophozoïte (phase précoce du cycle) et inhibe la cyto-adhérence de *P. falciparum*. La Cmax est atteinte en 1 h et la demi-vie du métabolite actif est de 45 min. En France, l'artésunate est disponible sous la forme d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. Un ECG doit être réalisé avant le début du traitement, puis quotidiennement. Après un minimum de trois doses, un relais par voie orale peut être envisagé, en utilisant de préférence une CTA (artéméther-luméfantrine ou arténimol-pipéraquline). L'artésunate est contre-indiqué en cas d'allergie à l'artémisinine ou à ses dérivés. Les principaux effets secondaires les plus couramment rapportés sont la neutropénie, la réticulocytopenie et l'hépatite cytolytique modérée (dans 1% des cas pour chacun de ces effets). Ce médicament peut aussi entraîner des vertiges, des nausées, des vomissements, une anorexie et une sensation de goût métallique. L'artésunate a la particularité d'être fréquemment (chez 15% des patients) à l'origine d'un effet indésirable tardif qu'est l'anémie hémolytique, survenant à la deuxième ou troisième semaine après le début du traitement. Une surveillance s'impose jusqu'à un mois après le traitement avec recherche d'une anémie, à J7, J14, J21 et J28. La quinine est utilisée en cas d'impossibilité de se procurer de l'artésunate dans les 2 h suivant le diagnostic ou d'allergie à l'égard de cette molécule (42).

Traitements associés

En cas de suspicion de souche de sensibilité diminuée à l'artésunate (retour de zone d'Asie du Sud-Est), la doxycycline chez l'adulte ou la clindamycine chez la femme enceinte et l'enfant peuvent être associées à l'artésunate et à la quinine (42).

Surveillance

En plus du suivi des fonctions vitales qui relève de la prise en charge en réanimation que nous ne détaillerons pas ici, la surveillance parasitologique (frottis-goutte épaisse) a lieu à J3, J7 et J28. Comme pour un accès palustre simple, la parasitémie doit être inférieure à 25% de la valeur initiale à J3 et être négative à J7 et J28, afin de conclure au succès du traitement (42).

d) Prise en charge du paludisme non compliqué à *Plasmodium non falciparum* (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*)

De manière générale, la prise en charge est ambulatoire, sous réserve de l'état clinique, du terrain et de la possibilité de suivi du patient. En revanche, pour *P. knowlesi*, les conditions de prise en charge sont les mêmes que pour *P. falciparum*.

Traitement schizonticide de l'accès

Il repose sur la chloroquine par voie orale pendant 3 j (10 mg/kg à J1, 10 mg/kg à J2, 5 mg/kg à J3 soit 25 mg/kg en dose totale). Une CTA peut également être administrée, notamment en cas d'infection mixte ou de paludisme à *P. vivax* contracté en zone de résistance à la chloroquine (Papouasie-Nouvelle-Guinée, Indonésie, Asie du Sud-Est, Amazonie (1)). Dans ce cas, la CTA répond aux mêmes règles d'utilisation que pour un accès simple à *P. falciparum* (42).

Cas particuliers

En cas de vomissements, l'administration de quinine intraveineuse (8 mg/kg toutes les 8 h) constitue la solution de recours. Chez la femme enceinte, au premier trimestre, la chloroquine est indiquée. En cas de résistance à celle-ci, l'atovaquone-proguanil est utilisé. A partir du second trimestre, l'artéméter-luméfántrine est à privilégier (42).

Prévention des accès de reviviscence à *P. vivax* et *P. ovale*

La primaquine est un antipaludique de la classe des 8-aminoquinoléines, à la fois schizonticide hépatique, hypnozoïticide et gamétocytocide. Elle est contre-indiquée en cas de grossesse ou d'allaitement, chez le nourrisson de moins de 6 mois ou cas de déficit de G6PD (Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase). Elle est délivrée sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Cette restriction d'utilisation s'explique par le fait que les profils d'efficacité et de sécurité de la primaquine sont présumés et non formellement reconnus, faute d'études à grande échelle depuis l'apparition de ce traitement. Cependant, le laboratoire commercialisant cette spécialité a récemment soumis à l'ANSM une demande d'ATU de cohorte, dans l'espoir d'une prochaine demande d'AMM (48,49).

8) Prophylaxie

a) Prophylaxie individuelle

Elle concerne les voyageurs et les expatriés. Elle s'appuie sur trois mesures : la protection contre les piqûres de moustiques, la prévention médicamenteuse ou chimioprophyllaxie, et enfin la conduite à tenir en cas de symptômes sur place (38).

1. Lutte contre les piqûres de moustiques

Dans les situations à faible risque du paludisme, il peut s'agir de la seule mesure de prévention. Elle doit être maximale du coucher du soleil au petit matin et repose sur le port de vêtements couvrants de préférence imprégnés d'insecticides et de l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide. L'usage de répulsifs cutanés est fortement recommandé. Il faut toutefois les employer avec précaution : ne les appliquer ni sur le visage, ni sur les muqueuses, ni sur les lésions cutanées étendues. Il existe certaines restrictions d'utilisation chez l'enfant et la femme enceinte (16). Les recommandations françaises de pratique clinique de juin 2017 proposent la stratégie suivante (tableau 10), en matière de prévention personnelle antivectorielle.

Tableau 10 : Stratégie de prévention personnelle antivectorielle contre les anophèles, *d'après la SPILF, 2017 (42)*

Séjour court ou itinérant			Séjour long et fixe (résidant, expatrié)	
moustiquaire imprégnée* (++++) [□]	OU ventilation/ climatisation (+) [□] ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++) [□]	OU moustiquaires de fenêtres et de portes (++) [□] ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++) [□]	moustiquaire imprégnée* (++++) [□]	OU ventilation/ climatisation (+) [□] ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++) [□]
Répulsifs cutanés en zone cutanée exposée** (++) [□]			Moustiquaires de fenêtres et de portes (++) [□]	
Vêtements longs idéalement imprégnés (++) [□]			Vêtements imprégnés (++) [□]	
Serpentins fumigènes à l'extérieur le soir (+) [□]			Répulsifs cutanés à l'extérieur** (++) [□]	
			Serpentins fumigènes à l'extérieur le soir (+) [□]	

* En cas d'absence de moustiquaire imprégnée, utiliser une moustiquaire non imprégnée (la liste des produits commerciaux est disponible sur <http://social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/repulsifs-moustiques>)

** ne pas utiliser de répulsifs juste avant de se mettre sous moustiquaire (risque d'irritation par macération)

□ mesure de protection contre le paludisme d'efficacité :

importante : ++++ moyenne : ++ modérée : +

En grisé, mesures importantes supplémentaires en cas de période de transmission maximale ou en cas d'épidémie.

2. Chimio prophylaxie

En cas de situation à risque modéré à élevé de paludisme, le deuxième pilier de la prévention individuelle est la chimio prophylaxie (tableau 11). Le HCSP édite chaque année à l'attention des professionnels de santé les recommandations sanitaires à adopter par les voyageurs (16). Avant de prescrire un tel traitement, le praticien se renseigne avec précision sur les caractéristiques du séjour. Le risque de transmission du paludisme est variable selon la zone géographique visitée, la saison, l'altitude et la nature rurale ou urbaine de l'hébergement. La

durée du séjour influence sur le risque d'impaludation : bien qu'une seule piqûre d'anophèle infesté soit capable d'inoculer la maladie, la majorité des cas surviennent après des séjours de plus d'un mois. Certains voyageurs sont d'emblée considérés comme étant à risque de contracter un paludisme grave : les nourrissons et jeunes enfants (jusqu'à 6 ans), les femmes enceintes, les personnes âgées, les personnes infectées par le VIH et les sujets aspléniques (16,42).

Tableau 11 : Indications de la chimioprophylaxie en zone d'endémie palustre selon le continent et les conditions de séjour, *d'après la SPILF, 2017* (42)

Type de séjour	Amérique tropicale et Caraïbes [∞]	Afrique sub-Saharienne ^Δ ¹	Asie du Sud et Sud-Est ^Δ ²
Quelle que soit la durée, avec nuitées en milieu urbain	pas de CP	CP	pas de CP
< 1 mois avec nuitées en zone rurale	pas de CP# TTR* si séjour en condition isolée**	CP	pas de CP TTR* si séjour en condition isolée**
> 1 mois avec nuitées en zone rurale	avis spécialisé (à priori pas de CPΔ TTR* si séjour en condition isolée**)	CP	Avis spécialisé (à priori pas de CP TTR* si séjour en condition isolée**)
expatriation prolongée	avis spécialisé (à priori pas de CPΔ TTR* si séjour en condition isolée**)	-Zone sahélienne : CP en saison des pluies☉☐ -Afrique centrale forestière : CP toute l'année☐	avis spécialisé (à priori pas de CP TTR* si séjour en condition isolée**)

∞ : Haïti et République Dominicaine

: un séjour particulièrement exposé en zone rurale peut justifier une CP par chloroquine (ne concerne pas la zone côtière en République Dominicaine)

* : TTR = traitement de réserve (voir chapitre traitement curatif)

** : à plus de 12 heures d'une structure de soins de qualité suffisante

☉ : début 1 mois après le début de la saison des pluies ; arrêt 1,5 mois après la fin des pluies

☐ : A reconsidérer au bout de 3 à 6 mois selon les conditions locales de transmission (avis spécialisé)

Δ : si une CP est retenue, la chloroquine est suffisante dans les Caraïbes et la plupart des pays d'Amérique Centrale (pas de résistance).

Δ¹ : le Yémen est le seul pays de la péninsule arabique où il existe un risque significatif de paludisme à *P. falciparum*. Une CP est recommandée au-dessous de 2000 m (pas de CP à Sanaa située à 2200 m). Δ² : en Papouasie Nouvelle Guinée, le risque de paludisme est plus élevé que dans le reste de la zone Asie-Pacifique : une CP est recommandée sauf pour un séjour uniquement en milieu urbain.

Cependant, la chimioprophylaxie, même correctement prise, n'élimine pas totalement le risque de contracter le paludisme (16,39).

Critères de choix de l'antipaludique

Le choix de la molécule doit tenir compte de l'âge et du poids du voyageur, de la présence de comorbidités, d'une grossesse en cours ou envisagée, d'une possible interaction avec d'autres

médicaments, d'une précédente intolérance à un antipaludique lors d'un voyage antérieur, de l'évaluation de l'observance en fonction des modalités de prise, de l'épidémiologie des résistances aux antimalariques et des capacités financières du voyageur (38).

Le tableau suivant présente les molécules utilisables en chimioprophylaxie.

Tableau 12 : Médicaments utilisables en chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte, d'après le Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH), 21 mai 2019 (16)

Molécule	Présentations	Posologies enfant et adulte	Durée, indications, précautions d'emploi, contre-indications
Atovaquone-Proguanil	Cp* pédiatrique (cpP) à 62,5 mg/25 mg Cp adulte (cpA) à 250 mg/100 mg	<u>Enfant:</u> 5-7 kg : ½ cpP/j (hors AMM) 8-<11 kg : ¾ cpP/j (hors AMM) 11-<21 kg : 1 cpP/j 21-<31 kg : 2 cpP/j 31-<40 kg : 3 cpP/j >40 kg: 1cpA/j <u>Adulte:</u> 1 cpA/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée, à heure fixe Début du traitement : 24 à 48 h avant le jour d'entrée dans la zone à risque ou le jour d'entrée, selon les indications du fabricant. À prendre pendant le séjour et 1 semaine après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Peut-être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte Effets indésirables : Augmentation de l'INR** pour les patients sous AVK***
Chloroquine	Sirap à 25 mg=5ml Cp sécable à 100mg	<u>Enfant:</u> 1,7 mg/kg/j <10 kg: 25 mg 1 j/ 2. ≥10-16 kg : 25 mg/j ≥16-33 kg : 50 mg/j ≥33-45 kg : 75 mg/j >45 kg : 1 cp/j <u>Adulte:</u> 1 cp/j	À prendre le jour du départ, et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Pour la femme enceinte : appliquer les nouvelles modalités d'emploi dès leur publication (RCP en cours de révision). Attention aux intoxications accidentelles
Chloroquine-Proguanil	Cp à 100 mg/200 mg	<u>Enfant:</u> à partir de 15 ans et >50 kg : 1 cp/j <u>Adulte:</u> 1 cp/j	À prendre en fin de repas, au moins 24 h avant le départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Réservé aux adultes et adolescents de 15 ans et plus et pesant au moins 50 kg. Pour la femme enceinte : appliquer les nouvelles modalités d'emploi dès leur publication (RCP en cours de révision) Effets indésirables : Augmentation de l'INR** pour les patients sous AVK***
Doxycycline	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp sécable à 100 mg	<u>Enfant:</u> ≥8 ans et < 40 kg : 50 mg/j ≥ 8 ans et ≥ 40 kg : 100 mg/j <u>Adulte :</u> 100 mg/j :	À prendre pendant le repas du soir au moins 1 heure avant le coucher, la veille du départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. Contre-indications : femme enceinte, enfant âgé de moins de 8 ans. Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> photosensibilisation potentialisation de l'effet des AVK*** par modification de la flore saprophyte
Méfloquine (Voir encadré ci-dessous)	Cp sécable à 250 mg	<u>Enfant:</u> 5 mg/kg/semaine 5-14 kg : 1/8 cp/sem (hors AMM) 15-19 kg : ¼ cp/sem >19-30 kg : ½ cp/sem >30-45 kg : ¾ cp/sem >45 kg : 1 cp/sem <u>Adulte:</u> 1 cp/sem	À commencer 10 jours avant le départ jusqu'à 3 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Pour les sujets n'ayant jamais pris de méfloquine : première prise 10 jours avant l'exposition au risque afin de vérifier l'absence d'effets secondaires lors de la deuxième prise, soit 3 jours avant l'entrée dans la zone à risque. Ce délai de 10 jours n'est pas indispensable pour les sujets connus pour supporter la méfloquine et n'ayant pas de contre-indication apparue à la date de la nouvelle prise. Contre-indications : convulsions, troubles neuropsychiques. Déconseillé en cas de pratique de la plongée. Peut-être administré à la femme enceinte.
Proguanil	Cp sécable à 100 mg	<u>Enfant âgé de 1 à 12 ans :</u> 3 mg/kg/j 9-16,5 kg : ½ cp/j 17-33 kg : 1cp/j 33,5-45 kg : 1cp ½ /j <u>Adulte et enfant âgé de plus de 12 ans :</u> 200 mg/j	Uniquement en association avec la chloroquine À prendre pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Pour la femme enceinte : appliquer les nouvelles modalités d'emploi dès leur publication (RCP en cours de révision), en raison de l'association avec la chloroquine Effets indésirables : Augmentation de l'INR** pour les patients sous AVK***

* Cp : comprimé. Avant l'âge de 6 ans pour des raisons pratiques, il peut être nécessaire d'écraser les comprimés.

** INR : *International Normalized Ratio*.

*** AVK: Anti-vitamine K (Warfarine, Acénocoumarol, Fluindione).

3. Information sur la conduite à tenir en cas de symptômes

Le patient doit être informé, avant son départ en zone d'endémie, des principaux symptômes du paludisme. Si une fièvre se déclare pendant le voyage ou dans les mois qui suivent le retour, le patient doit consulter et le parasite doit être recherché en urgence. Exceptionnellement, un traitement curatif de réserve peut être prescrit avant le départ, à condition que le voyageur ne puisse bénéficier sur place d'une prise en charge médicale dans les 12 h et qu'il ne prenne pas de chimioprophylaxie. Le patient doit alors solliciter rapidement un avis médical. En aucun cas ce traitement ne doit être pris au retour. Les molécules utilisables dans cette indication sont l'atovaquone-proguanil, l'artéméther-luméfantrine et l'arténimol-pipéraquline (38).

b) Prophylaxie collective

Ce type de prophylaxie est centré sur la lutte contre les anophèles vecteurs. La distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides aux foyers vivant en zone d'endémie est un des objectifs des programmes de lutte antipaludique. De plus, la pulvérisation d'insecticides rémanents (DDT, malathion, propoxur) sur les murs des habitations ainsi que l'aménagement de l'environnement (drainage des marais, suppression des eaux stagnantes) en vue d'éradiquer les foyers larvaires sont utilisés pour la lutte antivectorielle (9,39).

Il existe d'autres approches, comme la vaccination qui connaît un développement récent. Les cibles des vaccins sont les sporozoïtes et la phase d'invasion et de destruction des hépatocytes, ou les mérozoïtes et la phase érythrocytaire, ou enfin les gamétocytes et le cycle chez l'anophèle (50). Notons qu'il existe de nombreux obstacles tels que les cinq espèces plasmodiales capables d'infecter l'homme ou les différents stades qui expriment plusieurs antigènes à l'origine de réponses immunitaires diverses. La complexité du cycle du parasite et la spécificité d'hôte des espèces plasmodiales empêchant d'utiliser des modèles animaux classiques compliquent encore plus le développement d'un vaccin. Néanmoins, plusieurs travaux ont été menés. En 1986, le pathologiste colombien M. Patarroyo met au point l'un des premiers candidats vaccins. Il s'agit du SPf66 (pour Synthetic *Plasmodium falciparum*, trouvé au 66^{ème} essai), constitué de peptides synthétiques. Ceux-ci contiennent des antigènes de phase érythrocytaire reliés à un antigène du stade hépatique (51). Les essais cliniques ont montré une efficacité modérée en Amérique du Sud contre *P. falciparum*, et encore plus faible en Afrique et en Asie du Sud-Est (51). Par conséquent, le SPf66 n'a pas été jugé suffisamment efficace pour être introduit dans la

prévention du paludisme et en 1998, l'OMS renonce à lancer sa production (50). Récemment, un vaccin appelé RTS,S/AS01, développé par GlaxoSmithKline, a fait la preuve de son efficacité chez le jeune enfant. Entre 2009 et 2015 sur environ 15 000 jeunes enfants et nourrissons recrutés dans 7 pays d'Afrique subsaharienne, il a permis de diminuer de 39% le nombre d'épisodes chez les enfants âgés de 5 à 17 mois pendant 4 années de suivi ainsi que d'éviter une évolution vers un accès pernicieux dans 29% des cas. Au printemps 2019, l'OMS prévoyait d'immuniser 360 000 enfants âgés de moins de 2 ans au Malawi, Ghana et Kenya. Quelques effets indésirables (douleurs, tuméfaction au point d'injection, fièvre) comparables à ceux retrouvés avec les autres vaccins de l'enfance ont été notés (52). Ce vaccin antipaludique cible les sporozoïtes et se compose d'une protéine recombinante formant des particules RTS,S de type viral, associée au système adjuvant AS01E. Le polypeptide hybride RTS inclut des régions de la protéine circumsporozoïte de *P. falciparum* reliées à l'antigène de surface de l'hépatite B (S) par covalence (53). Tandis que ce vaccin n'utilise qu'une seule protéine parasitaire, un autre nommé PfSPZ (*Plasmodium falciparum* sporozoïte Vaccine) est composé de parasites paludiques entiers sous forme de sporozoïtes atténués, visant aussi le stade hépatique. Ce vaccin a fait l'objet du premier essai clinique (de phase 1) de l'histoire de la Guinée équatoriale. Si le vaccin a été dans l'ensemble bien toléré, les taux d'anticorps palustres (de 45 à 70% en fonction des techniques de détection des anticorps) se sont révélés trop faibles. D'autres études sont en cours pour améliorer l'immunogénicité induite par ce vaccin (54).

Il existe d'autres méthodes novatrices ciblant les anophèles. Des *A. gambiae* génétiquement modifiés et infertiles ont été lâchés au Burkina Faso début juillet 2019. Leur reproduction avec des femelles engendrent des œufs qui ne parviennent pas à maturité (55). Le gène modifié code pour une nucléase qui devient capable de reconnaître spécifiquement une séquence du chromosome X et de le couper. Ainsi, le chromosome X fragmenté apporté par le mâle n'est plus fonctionnel lors de la fécondation. D'autres projets développent des mâles modifiés qui, après accouplement avec des femelles sauvages ne produiraient que des mâles (56). Il faudrait 20 descendances, soit moins de deux ans, pour avoir un impact massif et diminuer significativement la mortalité liée au paludisme (57). Mais l'arrivée de ces moustiques génétiquement modifiés suscite des craintes s'articulant notamment autour du bouleversement écologique qu'entraînerait la diminution d'*A. gambiae* au profit d'autres anophèles ainsi que sur la perte de prémunition acquise chez l'enfant en bas-âge qui engendrerait une augmentation des cas de paludisme chez les adultes (58).

Autre technique innovante : la mise au point d'un champignon génétiquement modifié. *Metarhizium pingshaense* infecte de façon naturelle les moustiques et accélère leur mort. Il provoque le rejet de la mue de l'arthropode lorsqu'il se métamorphose. *M. pingshaense* modifié produit une toxine capable d'anéantir les moustiques dans un laps de temps très court. Cette toxine provient d'une araignée australienne -*Hadronyche versuta*- et s'attaque au système nerveux des moustiques. Ce champignon OGM a été testé dans des conditions semi-naturelles dans une sphère à moustiques. Il a provoqué un effet insecticide rapide et notable, ainsi qu'une diminution de la fertilité des moustiques. Cette technique prometteuse devrait être testée à plus grande échelle et en conditions réelles pour évaluer son impact entomologique et clinico-épidémiologique (59).

PARTIE II : *Artemisia* et malaria : d'une utilisation empirique à une avancée thérapeutique majeure

1) *Artemisia annua* et *Artemisia afra* : plantes aux vertus antimalariques

Au fil des siècles et des cultures, la médecine par les plantes s'est développée et a été enrichie. Les plantes ont été utilisées pour traiter les symptômes bien avant que la malaria soit connue. Ainsi, la plus ancienne preuve d'utilisation d'une plante contre le paludisme remonte au IV^{ème} siècle après JC (60). Dans cette partie, nous aborderons deux espèces végétales du genre *Artemisia* - lequel comprend environ 400 espèces - dotées de vertus antimalariques : *Artemisia annua* et *Artemisia afra*. L'artémisinine et ses dérivés sont extraits de la première d'entre elles qui est une armoise chinoise (61).

a) Généralités

Elles sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau 13 : *Artemisia annua* et *Artemisia afra* : classification (62)

Règne	<i>Plantae</i>	
Division	Angiospermes	
Classe	Dicotylédones	
Ordre	Asterales	
Famille	Asteraceae	
Genre	<i>Artemisia</i>	
Espèces	<i>Artemisia annua</i>	<i>Artemisia afra</i>
Noms communs	Armoise annuelle Absinthe chinoise	Armoise africaine Absinthe africaine

Description : Le genre *Artemisia* tire son nom d'Artémis, déesse de la nature sauvage et de la chasse dans la mythologie grecque.

Artemisia annua (illustration : figure 12)

Cette armoise, glabre, est une plante herbacée annuelle très odorante à saveur amère et à tiges dressées de grande taille (jusqu'à 2 m de hauteur). Elle est caractérisée par des tiges portant de grandes panicules de capitules globuleux de 2-3 mm de diamètre à fleurs jaunes et à involucre blanchâtre, et par des feuilles de 3 à 5 cm de long et de 2 à 4 cm de large profondément divisées qui disparaissent après la floraison. Les achènes (fruits), de forme ovale, n'excèdent pas 1 mm de long. L'huile essentielle, aromatique, est synthétisée par des cellules sécrétoires, principalement au niveau des feuilles du végétal (10,63).



Figure 12 : *Artemisia annua*, illustration adaptée de Arhome, 2013-2020 (64)

A l'état sauvage, cette espèce est largement répandue dans les régions tempérées et subtropicales du monde, mais surtout sur le continent asiatique puisqu'elle est originaire de Chine. Elle se développe également dans le centre et le sud de l'Europe, en Amérique du Nord et en Afrique du Nord (63).

Artemisia afra (illustration : figure 13)

Il s'agit d'une plante aromatique vivace pouvant atteindre 2 m de haut se présentant sous la forme d'un arbuste ligneux comportant plusieurs tiges épaisses et rigides à la base, plus minces et plus souples vers le haut. Les feuilles sont de texture douce, vert foncé sur la face adaxiale et vert clair sur la face abaxiale, atteignant une longueur de 8 cm et une largeur de 4 cm. Les fleurs sont de couleur jaune crème et mesurent 3 à 4 mm de diamètre. Quant au fruit, il ne dépasse guère 1 mm. Il a un aspect anguleux et est recouvert d'un revêtement blanc-argenté (62).



Figure 13 : *Artemisia afra*, d'après *Mountain Herb Estate, 2004-2019* (65)

Cette armoise est présente parfois en abondance dans les parties orientale et australe de l'Afrique, aussi bien en plaine qu'en montagne où elle se développe jusqu'à 2440 m (62).

b) Utilisations traditionnelles / Histoire

1. *Artemisia annua*

i. Utilisations traditionnelles du qinghao

L'armoise annuelle est signalée comme plante médicinale depuis le II^{ème} siècle avant JC. Les Chinois la baptisent qinghao, soit littéralement l'herbe (hao) bleu-vert (qing). Un manuscrit datant de 168 avant JC a été retrouvé dans une tombe de la dynastie Han (province de Hunan); le qinghao est alors utilisé après trempage dans l'urine. De la dynastie Han (200 avant JC à 220 après JC) à la dynastie Tang (618 à 907 après JC), l'armoise chinoise est utilisée pour traiter notamment les poux, les hémorroïdes, les furoncles et les plaies de toutes sortes. Au IV^{ème} siècle après JC, Ge Hong découvre ses propriétés antipyrétiques et préconise de l'utiliser pour les fièvres intermittentes. Dans son manuel de prescriptions urgentes intitulé Zhou Hou Bei Ji Fang écrit en 341 après JC, il recommande de tremper la plante fraîche dans l'eau, puis de l'essorer avant d'ingérer l'intégralité du jus. De plus, le qinghao est indiqué dans les « chaleurs persistantes des os et des articulations » et dans l'« épuisement dû à la chaleur / aux fièvres », deux termes renvoyant aux symptômes des accès palustres. A la fin de la dynastie Tang, son usage s'étend aux « convulsions aiguës » apparaissant au cours du neuropaludisme. En réalité, au cours des premiers siècles d'utilisation du qinghao, il est probable que les Chinois aient confondu deux espèces très proches : *Artemisia annua* et *Artemisia apiacea*. Au XI^{ème} siècle, sous la dynastie Song, Shen Gua (1031-1095), mentionne la distinction subtile entre les deux

plantes. Il remarque que l'une d'elles déploie des feuilles de couleur bleu-vert dont la teinte est immuable en automne ; tandis que les feuilles de l'autre espèce, d'abord vertes, virent au jaune à la fin de la saison. Shen Gua suggère alors que les anciens faisaient principalement usage de la première variété. Quatre siècles plus tard, Li Shizhen (1518-1593) rédige le célèbre recueil de médecine chinoise intitulé *Bencao Gangmu* dans lequel il authentifie l'existence des deux espèces : l'herbe bleu-vert, le qinghao et l'herbe jaune, le huanghuahao, aujourd'hui identifiées respectivement selon les dénominations *Artemisia apiacea* et *Artemisia annua*. Tout comme son prédécesseur, Li Shizhen a davantage vanté les mérites de l'herbe bleu-vert pour traiter les fièvres intermittentes. Cependant, les techniques d'extraction et de dosage modernes ont mis en exergue des quantités d'artémisinine supérieures dans *Artemisia annua* que dans sa sœur aux feuilles bleu-vert, pourtant largement plus utilisée avant. Aujourd'hui, « qinghao » désigne *Artemisia annua*, éclipsant le qinghao de Li Shizhen (66,67).

Au-delà de son action antipyrétique, l'absinthe chinoise possède également des effets analgésique, anti-inflammatoire et antibactérien. Si les feuilles séchées sont aujourd'hui utilisées comme matière première pour l'extraction de l'artémisinine, la pharmacopée chinoise recommande l'emploi des parties aériennes dans le traitement du paludisme, de la fièvre due à la tuberculose, de la jaunisse, de la « fièvre causée par la chaleur estivale » et de la « fièvre de l'après-midi liée à une carence en yin ». A l'époque de Ge Hong (IV^{ème} siècle après JC), la plante était utilisée sous forme fraîche mais aujourd'hui, elle n'est utilisée qu'après séchage. En Chine, l'armoise annuelle est également utilisée pour combattre le lupus érythémateux et le lichen plan buccal (10,66). Ge Hong, Shen Gua et Li Shizhen sont représentés sur la figure ci-après.



Figure 14 : De gauche à droite : Ge Hong, Shen Gua et Li Shizhen, d'après <http://www.gera.fr/>

ii. Redécouverte du qinghao et découverte de l'artémisinine

L'histoire contemporaine du qinghao s'inscrit au cœur de la guerre du Viêt Nam (1955-1975), pendant laquelle la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine s'est développée. Dans les années 70, le Nord-Viêt-Nam, en guerre contre son voisin du sud, entreprend la construction d'un réseau de tunnels qui accumule l'eau de pluie, favorisant la reproduction des *Anopheles* et provoquant une recrudescence du paludisme (68). Soutenant le Viêt Nam du Nord, Mao Zedong lance un projet militaire appelé « 523 » (en référence au 23 mai 1967, date à laquelle il a été programmé), ayant pour but de trouver un traitement contre le paludisme. D'une durée de 14 ans, ce projet implique 500 scientifiques venant de 60 instituts et laboratoires, et est conduit selon deux approches : criblage de 40 000 produits de synthèse et médecine traditionnelle chinoise. Cette dernière approche est dirigée par Youyou Tu, diplômée de la faculté de pharmacie de Pékin et alors chercheuse à l'Académie de la médecine traditionnelle chinoise. Plus de 2000 préparations traditionnelles sont analysées et 380 extraits obtenus à partir de 200 plantes sont évalués chez des souris porteuses de *Plasmodium berghei*, parasite murin. Des extraits à base d'*A. annua* préparés notamment par ébullition et extraction à l'éthanol induisent une efficacité notable -quoiqu'inconstante- chez 60 à 80% chez les rongeurs. Youyou Tu et son équipe redécouvrent le manuel de Ge Hong contenant la méthode de préparation de la plante : « Prendre une poignée (d'*Artemisia annua* ou *apiacea*), la tremper dans deux sheng (2 x 0.2 L) d'eau, l'essorer pour obtenir le jus et ingérer celui-ci intégralement. » Youyou Tu en a déduit que le mode d'extraction utilisé par son équipe (ébullition) pouvait détruire les composants actifs du végétal. Par la suite, une technique d'extraction à température plus basse employant l'éther est adoptée. Le 4 octobre 1971 est isolé un extrait non toxique, neutre et présentant une efficacité de 100% chez les souris infectées par *Plasmodium berghei* et les singes parasités par *Plasmodium cynomolgi*. L'étape suivante consiste à réaliser des essais cliniques humains à partir de ces extraits de plante. Youyou Tu et son équipe les testent sur eux-mêmes et parviennent à démontrer leur innocuité, avant de se rendre dans la province insulaire de Hainan où le paludisme chloroquinorésistant est endémique. Ils réalisent un essai sur 21 patients impaludés (11 cas à *P. vivax*, 9 cas à *P. falciparum*, 1 cas d'infection mixte) et constatent la disparition rapide de la fièvre et des parasites dans le sang, contrairement aux malades traités par la chloroquine. Plus tard, ils ont réalisé le même test sur 9 patients à Pékin et ont obtenu des résultats similaires. En 1972, une molécule de 282 daltons, de formule $C_{15}H_{22}O_5$ et ayant un point de fusion de 156-157°C, extraite à partir d'une substance cristalline incolore, est identifiée

comme composant actif d'*A. annua* et nommée qinghaosu – su signifiant élément de base en chinois. Cette molécule sera appelée artémisinine par les Occidentaux.

En dépit de ces avancées, le développement est freiné par la faible teneur en artémisinine de l'*Artemisia annua* utilisée, provenant des alentours de Pékin. Pour y remédier et afin d'assurer une production pharmaceutique satisfaisante, une espèce d'*Artemisia* riche en artémisinine originaire de la province du Sichuan est retenue. La structure de l'artémisinine, une lactone sesquiterpénique, est déterminée avec l'aide d'une équipe de l'Institut chinois de biophysique en 1975, et le résultat publié deux ans plus tard. Pourtant, le qinghaosu reste encore longtemps méconnu du fait de la Révolution culturelle et de la difficulté de publier dans des revues occidentales, des compétences limitées en anglais et de la protection de la recherche initiée par les militaires. Suite à la découverte de l'artémisinine, Tu synthétise en 1973 la dihydroartémisinine, plus soluble dans l'eau et plus efficace. De plus, les chercheurs remarquent que ce dérivé engendre moins de cas de recrudescence (8,69). Par ailleurs, l'ajout d'un groupement hydroxyle a permis de développer d'autres dérivés de l'artémisinine, obtenus par estérification ou éthérification, tels que l'artéméther et l'artésunate, produits en Chine en 1987. L'extension du projet 523 permet également la découverte de plusieurs antipaludiques de synthèse tels que la pyronaridine en 1973 et la luméfantine en 1976.

Dès les années 1980, des chercheurs chinois tentent de prévenir le développement de résistance à l'artémisinine et de réduire les recrudescences. C'est ainsi que les CTA ont été développées, l'artéméther-luméfantine en Chine (1992) et la dihydroartémisinine-pipéraquine (1997) au Viêt Nam. En 1999, l'artéméther-luméfantine a été commercialisée par Novartis sous le nom Coartem® (70).

iii. Avènement de l'artémisinine

En 2001, l'OMS affirme que « *le plus grand espoir mondial de fournir un traitement au paludisme vient de Chine* ». Le médicament Coartem®, première CTA, rejoint la liste des « *médicaments essentiels* ». L'OMS annonce que, combiné à l'utilisation de moustiquaires et d'insecticides, Coartem® peut faire baisser la mortalité de 95 %. En Afrique, le premier emploi d'un dérivé de l'artémisinine à grande échelle a lieu dans la province du KwaZulu-Natal, située en Afrique du Sud, pays dans lequel le Ministère de la Santé recommande dès 2000 de recourir à des bithérapies à base d'artémisinine (71). Cette décision fait suite aux résultats d'une étude

thaïlandaise, mettant en évidence des taux de guérison de presque 100% sur des *P. falciparum* multi-résistants (méfloquine et sulfadoxine-pyriméthamine) (72). En 2002, l'OMS recommande d'utiliser les CTA dans les pays touchés par les résistances (73). En 2004, les CTA deviennent le traitement de référence du paludisme et le Fonds mondial contre le sida, la tuberculose et le paludisme accepte de financer ces médicaments (74). Fin 2016, 80 pays ont adopté les CTA comme traitement de première intention (75). De 2010 à 2017, les pays ont acheté 2,74 milliards de traitements par CTA. Durant cette même période, 1,45 milliard de traitements par CTA ont été distribués par les PNLP, dont 1,42 milliard (98 %) en Afrique (4).

L'artésunate est un dérivé de l'artémisinine utilisé en monothérapie dans le traitement des accès pernicieux à *P. falciparum*. Il est mis à disposition en France depuis mai 2011 dans le cadre d'une ATU nominative (76). Quant à Youyou Tu (photo : voir figure 15), la consécration arrive en 2015, année durant laquelle le Prix Nobel de médecine lui est décerné, à l'âge de 84 ans, pour ses travaux ayant révolutionné le traitement du paludisme (68).



Figure 15 : Youyou Tu en 2011 (68)

2. *Artemisia afra*

En Afrique, les prescriptions traditionnelles à base de plantes n'ont pas été consignées comme en Chine ; la tradition orale l'emporte (77). L'absinthe africaine est une plante très populaire répondant à plusieurs noms selon les régions où elle se développe. Du fait de ses propriétés anti-inflammatoire, antibactérienne et antivirale, elle est employée dans de multiples indications (tableau 14). Si elle est le plus souvent administrée au moyen d'une infusion, elle peut être donnée sous la forme d'un sirop (contre la toux) ou d'un cataplasme. Une pratique courante consiste à insérer des feuilles fraîches dans les narines afin de les dégager. Les troubles respiratoires sont traités par inhalation à partir des feuilles. Les feuilles (fraîches ou séchées)

sont utilisées de préférence mais dans certaines indications telles que les troubles du métabolisme, les tiges et les racines sont parfois employées (62,78–80).

Tableau 14 : Utilisations d'*A. afra* selon la tradition africaine (62,78,79)

Localisation	
Sphère ORL/pulmonaire	Toux Rhinite Maux de gorge Otalgies Infections des voies respiratoires (pneumonie, grippe, rougeole) Asthme
Sphère digestive	Perte d'appétit (effet orexigène) Troubles gastriques Constipation Douleurs abdominales Flatulences Vers (antihelminthique)
Sphère urinaire	Troubles de la vessie et des reins
Sphère dermatologique	Acné Furoncles
Métabolisme	Diabète Goutte
Affections douloureuses ou fébriles/ Maladies inflammatoires	Céphalées Fièvre Douleurs dentaires Inflammations (cardiaques notamment) Névralgie Rhumatisme Paludisme

c) Culture et récolte

1. *Artemisia annua*

A. annua est aujourd'hui une espèce cosmopolite produite dans de nombreux pays en dehors de l'Asie : en Afrique, au sud de l'Europe, en Amérique du Sud et en Inde. Ce sont les feuilles, une fois séchées, qui sont utilisées comme matière première pour l'extraction de l'artémisinine (10). Cette molécule est produite dans les poils sécréteurs (ou trichomes glandulaires) des feuilles et des fleurs (81). L'artémisinine est également retrouvée à l'état naturel dans *Artemisia apiacea* (voir ci-dessus) et dans *Artemisia lancea*, mais en quantité infime (67). La teneur en qinghaosu dans *A. annua* est très variable d'une plante à l'autre et varie dans les feuilles séchées de 0,01

à plus de 1%. A noter qu'elle se reproduit majoritairement par fécondation croisée à partir d'individus hétérozygotes, ce qui peut expliquer en partie la variabilité (82). Par ailleurs, les plantes destinées à produire de l'artémisinine sont des cultivars à haut rendement, contrairement aux spécimens retrouvés à l'état sauvage. Une variété génétiquement modifiée : *A. annua* var. *artemis* permet d'obtenir un rendement élevé en artémisinine (> 1,3%). Cette variété a fait l'objet d'une demande de protection auprès de l'Union internationale pour la Protection des Obtentions Végétales (UPOV) (82,83). *A. annua* n'est pas très exigeante en ce qui concerne le type de sol, pourvu qu'il soit bien drainé et ait un pH de 4,5 à 8,5. Chaque akène d'*A. annua* contient une graine qui peut être conservée pendant 4 mois si la teneur en eau est inférieure à 13%. Les graines sont semées sous protection et les plants de 5 à 7 feuilles sont repiqués en plein champ en les éloignant de 60 cm les uns des autres. En Chine, cette première phase de semis, a lieu chaque année entre décembre et janvier. Plante robuste, l'armoise annuelle est facile à cultiver. Elle requiert environ 1000 h d'ensoleillement mais c'est une plante à floraison en jours courts, c'est-à-dire que sa floraison est induite lorsque la durée du jour est inférieure à un certain seuil (13,5 h), appelé photopériode critique. Il est donc essentiel de planter *A. annua* au moment opportun en fonction des latitudes, afin de ne pas réduire la biomasse de la plante et sa teneur en artémisinine. Ainsi, lorsque la phase lumineuse est trop importante, la plante fleurit avant d'avoir atteint une biomasse suffisante. Entre 600 et 1000 mm d'eau sont nécessaires et un stress hydrique engendre une floraison trop précoce. Il est possible d'utiliser un engrais à base de potassium. Les températures de croissance sont comprises entre 13,5 et 17,5°C. L'altitude varie en fonction des pays : 50 à 500 m au Viêt Nam, 600 à 800 m en Chine et entre 1000 et 1500 m au Kenya et en Tanzanie. Tous ces facteurs environnementaux regroupant les conditions édaphiques et climatiques ont une importance capitale sur la teneur en artémisinine.

Le qinghao arrive au stade adulte (2 m de haut) après environ 7 mois et est récolté juste avant la floraison, durant le début de la phase de bourgeonnement des fleurs. C'est à cette période que la teneur en artémisinine est la plus élevée et peut atteindre 1 à 2% en poids sec de feuilles. La plante est ainsi récoltée, coupée, séchée au soleil, et secouée manuellement afin de détacher les feuilles des tiges. Les feuilles sèches sont stockées au maximum 6 mois dans un environnement frais et sec. Selon la pharmacopée vietnamienne, les feuilles doivent avoir une teneur en artémisinine d'au moins 0,7% pour être exploitables. Avant d'envisager la culture d'*A. annua* à grande échelle, il faut impérativement s'assurer, au moyen d'un essai sur un échantillon restreint de plantes, que ces dernières fournissent un rendement en artémisinine suffisant (10,74,84).

2. *Artemisia afra*

Dépourvue d'artémisinine, l'absinthe africaine n'est pas cultivée à grande échelle, mais on la retrouve en Afrique dans des champs en compagnie d'*A. annua*. En France, *A. afra* est cultivée à titre expérimental sur l'Ile d'Yeu (85). Sa température optimale de croissance est de 13 à 29°C. Le sol doit être maintenu humide et bien drainé, avec un pH compris entre 5,5 et 7,5. Elle préfère les sols sableux et limoneux. *A. afra* est une plante vivace fournissant peu de graines. Celles-ci se plantent au printemps, en rang espacé et à 5 mm sous le sol. Les techniques de multiplication de cette plante s'appuient avant tout sur le bouturage et le marcottage. Elle est récoltée deux fois par an, entre le milieu et la fin de l'été (78,84).

d) Composition chimique

1. *Artemisia annua*

i. Substances volatiles

L'huile essentielle d'armoise annuelle est composée principalement de constituants volatils, sa teneur représentant généralement 0,2 à 0,25% (10). Si le chimiotype chinois renferme une forte quantité d'huile essentielle (40 ml/kg), le chimiotype vietnamien n'en contient que 14 ml/kg. Sa composition en monoterpènes et sesquiterpènes est variable selon l'origine de la plante (86). Elle est obtenue par hydrodistillation et est analysée selon une technique de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Le squelette carboné des terpènes est formé par des unités d'isoprène (C₅H₈)_x avec x=2 pour les monoterpènes et x=3 pour les sesquiterpènes. Les monoterpènes principaux sont l'artémisia-cétone (jusqu'à 68%), le camphre (jusqu'à 48%) et le 1,8-cinéol (jusqu'à 51%) ; le germacrène D (jusqu'à 19%) étant le principal sesquiterpène (87). Outre son action répulsive à l'égard de certains insectes, l'huile essentielle d'armoise annuelle possède un effet antibactérien et antifongique. Neurotoxique et abortive, son utilisation est à proscrire chez les femmes enceintes et allaitantes ainsi que chez les enfants et les sujets épileptiques (10,88).

ii. Substances non volatiles

Il existe de nombreux composés entrant dans cette catégorie. Nous allons les séparer en fonction de leur famille chimique.

i) Sesquiterpènes

Les sesquiterpènes constituent le groupe de produits naturels d'*A. annua* le plus abondant et le plus diversifié. Parmi les nombreuses lactones sesquiterpéniques, notons la présence d'artémisinine, d'acide artémisinique, d'artéannuine B, de dérivés désoxylés de l'artéannuine B, d'autres désoxyartéannuines, etc. Il existe au moins deux chimiotypes : le « chinois » (retrouvé aussi en Europe et en Amérique) caractérisé par une faible teneur en artémisinine et en acide dihydroartémisinique mais par une concentration importante en acide artémisinique et « vietnamien » riche en artémisinine et en acide dihydroartémisinique, mais pauvre en acide artémisinique. Les végétaux riches en acide artémisinique le sont également en artéannuine-B et en *épi*-désoxyartéannuine B. Et les plantes contenant une forte teneur en acide dihydroartémisinique renferment uniquement de la dihydro-*épi*-désoxyartéannuine B. L'extraction de l'artémisinine peut se faire grâce à l'éther de pétrole et être mise en évidence en chromatographie sur couche mince. Le dosage du qinghaosu est classiquement réalisé via la chromatographie liquide couplée avec la détection UV (86).

ii) Flavonoïdes

Les flavonoïdes appartiennent aux polyphénols et sont anti-oxydants. Très abondants chez de nombreux membres de la famille des Astéracées et en particulier le qinghao, de nombreuses études suggèrent que ces molécules potentialiseraient l'activité antipaludique de l'artémisinine dans des extraits bruts de la plante. Nous pouvons citer la casticine, l'artémétine, l'eupatine, le chrysoplénol D et la chrysoplénétine (89,90).

iii) Stéroïdes

Les stérols les plus abondants dans *A. annua* sont le stigmastérol et le sitostérol, composants ubiquitaires des membranes cellulaires végétales. A noter que la voie de synthèse des stérols peut être détournée au profit de la synthèse de l'artémisinine (91).

iv) Autres composés

Au total, près de 600 métabolites secondaires d'*A. annua* ont été recensés, parmi lesquels des coumarines, des acides-phénols libres et estérifiés et des polyynes (86,92).

2. Artemisia afra

De même que pour l'armoise annuelle, l'absinthe africaine contient des substances volatiles composant l'huile essentielle, et des substances non volatiles.

i. Substances volatiles

Répandant une odeur aromatique, l'huile essentielle d'armoise africaine est notamment utilisée pour parfumer l'intérieur des habitations. Comme l'huile essentielle d'armoise annuelle, elle est principalement composée de monoterpènes (camphre, eucalyptol, α et β -thujone, artémisia-alcool, artémisia-cétone, ...) conjugués à des sesquiterpènes (germacrène D, ...) (62,93).

ii. Substances non volatiles

A. afra ne contient pas d'artémisinine. Des coumarines (telles que la scopolétine) et une douzaine de flavonoïdes ont été décelées. Il a été suggéré que ces composés exercent synergiquement une action antiplasmodiale. Il serait important de préciser le stade auquel les composés de l'absinthe africaine présentent une activité antimalarique maximale, afin de réaliser sa récolte au moment le plus opportun. Comme pour *A. annua*, la composition d'*A. afra* peut également fluctuer en fonction de la zone géographique d'où elle est originaire, de la partie de la plante utilisée, de la méthode de séchage et des variations inter-plantes (62).

2) Artémisinine et dérivés

a) Caractéristiques physico-chimiques de l'artémisinine

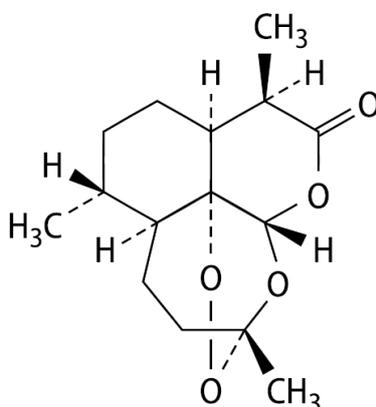


Figure 16 : Structure de l'artémisinine (94)

L'artémisinine ou qinghaosu (voir figure 16) est une lactone sesquiterpénique portant un pont peroxyde indispensable à son activité antipaludique. Elle se présente sous la forme d'aiguilles incolores ou d'une poudre cristalline blanche.

Nom chimique : (3*R*,5*αS*,6*R*,8*αS*,9*R*,12*S*,12*αR*)-Octahydro-3,6,9-triméthyl-3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépin-10(3*H*)-one.

Poids moléculaire : 282,3 daltons

Point de fusion : 151-154°C Solubilité : très faible dans l'eau et l'huile ; soluble dans le dichlorométhane, l'acétone, l'acétate d'éthyle, l'acide acétique, le méthanol et l'éthanol

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +75^\circ$ à $+78^\circ$ (dans solution d'éthanol)

Conservation : à l'abri de la lumière et dans une pièce fraîche et sèche (94).

b) Biogenèse de l'artémisinine

L'artémisinine est un endoperoxyde dont la voie de biosynthèse la plus décrite est présentée ci-après (figure 17) (86).

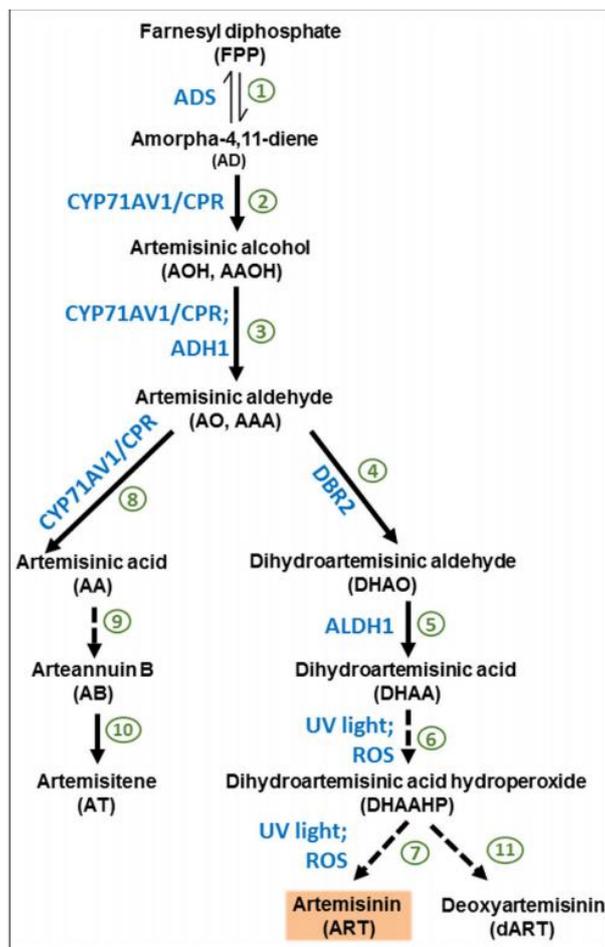


Figure 17 : Biosynthèse de l'artémisinine (89)

Le précurseur est le (*E,E*)-farnésyldiphosphate (FPP). Ensuite, sous l'action de l'amorpha-4,11-diène synthase (ADS), sesquiterpène cyclase, le FPP subit une cyclisation à l'origine de la formation du sesquiterpène nommé amorpha-4,11-diène. La phase suivante n'a été décrite que récemment et n'est pas consensuelle. Elle aboutit à la formation de l'acide artémisinique et de l'acide dihydroartémisinique. Cette étape est possible grâce à une mono-oxygénase à cytochrome P450 oxydant l'amorpha-4,11-diène en intermédiaires tels que l'alcool artémisinique et l'aldéhyde artémisinique. A priori, l'acide dihydroartémisinique est le précurseur unique de l'artémisinine car à ce jour, aucune interconversion n'a été démontrée entre l'acide artémisinique et son dérivé dihydrogéné. En ce qui concerne la dernière étape aboutissant à la formation d'artémisinine, d'après des expériences *in vitro*, il semble que l'autoxydation terminale n'est pas enzymocatalysée. L'oxygène et la lumière constituent probablement des facteurs indispensables aux étapes ultimes : formation d'un hydroperoxyde tertiaire et ouverture du cycle cyclopenténique, oxydation de l'énol, et formation du motif trioxanique par cyclisation de l'hydroperoxyde-aldéhyde formé (86).

c) Modes de production de l'artémisinine

L'artémisinine peut être produite de plusieurs façons, mais sa structure étant complexe, son extraction depuis les cultures de qinghao reste le moyen le plus utilisé.

1. Production naturelle

La sélection végétale est à ce jour la stratégie la plus utilisée pour obtenir des rendements élevés en artémisinine. Une parcelle d'un hectare d'absinthe chinoise fournit environ 1,5 à 2 tonnes de biomasse sèche. L'artémisinine est extraite et purifiée à partir des feuilles sèches. Le procédé d'extraction est basé sur l'utilisation de solvants apolaires (hexane, éther de pétrole, dichlorométhane) ou sur l'emploi de CO₂ supercritique (technique coûteuse peu répandue). La purification se fait par cristallisations et/ou chromatographie. L'artémisinine ainsi obtenue est stable et peut être conservée 5 ans. En moyenne, le rendement extractif se situe entre 50% et 80% et peut atteindre 8 kg d'artémisinine par tonne d'armoise annuelle sèche (74,86).

2. Génie génétique

Plusieurs essais ont été menés afin de créer des plantes transgéniques d'*A. annua* avec des niveaux élevés d'artémisinine en réalisant une surexpression de gènes-clés aboutissant à la synthèse de l'artémisinine (ADS, CYP71AV1, DBR2, ALDH1, ...). Mais cette technique, en plus d'être onéreuse, se heurte aux restrictions réglementaires des OGM (95).

3. Biologie synthétique

Depuis 2006, l'artémisinine peut être élaborée à partir de levures (*Saccharomyces cerevisiae*) génétiquement modifiées par biologie de synthèse, les rendant ainsi capables de produire de l'acide artémisinique à partir du glucose. Développées à l'université de Berkeley, ces souches donnent une concentration en acide artémisinique de 25 g/L. L'étape finale reste délicate, et l'acide artémisinique est réduit de façon diastéréosélective ; après activation sous forme d'anhydride d'acide, l'acide dihydroartémisinique est directement transformé par photo-oxydation en artémisinine. En 2008, Sanofi obtient une licence pour industrialiser la fabrication d'artémisinine via cette technique. Le coût de production est alors équivalent à la production

naturelle (environ 400 US\$/kg). L'objectif du laboratoire est de produire le tiers de la production de CTA en employant cette méthode et de réaliser 50 à 60 tonnes d'artémisinine en 2014. En faveur de la production biosynthétique : le manque de traitements par CTA à l'échelle mondiale et sa rapidité (3 à 4 mois *versus* 15 à 18 mois pour la production naturelle). L'intérêt de la biologie synthétique s'est ensuite relativisé suite à la chute du prix de l'artémisinine naturelle (< 250 US\$/kg). Le Fonds mondial de lutte contre le SIDA, le paludisme et la tuberculose a mis en place des contrats de long terme avec les producteurs de CTA, engendrant ainsi une augmentation de la production naturelle d'artémisinine. Sanofi stoppe sa production en 2015 et n'a produit que 39 millions de CTA, soit seulement 10% de la demande annuelle mondiale (86, 96).

d) De l'artémisinine à ses dérivés

Du fait de son manque de solubilité dans l'eau et l'huile et de sa biodisponibilité limitée, l'artémisinine est convertie chimiquement en de nombreux dérivés (figure 18).

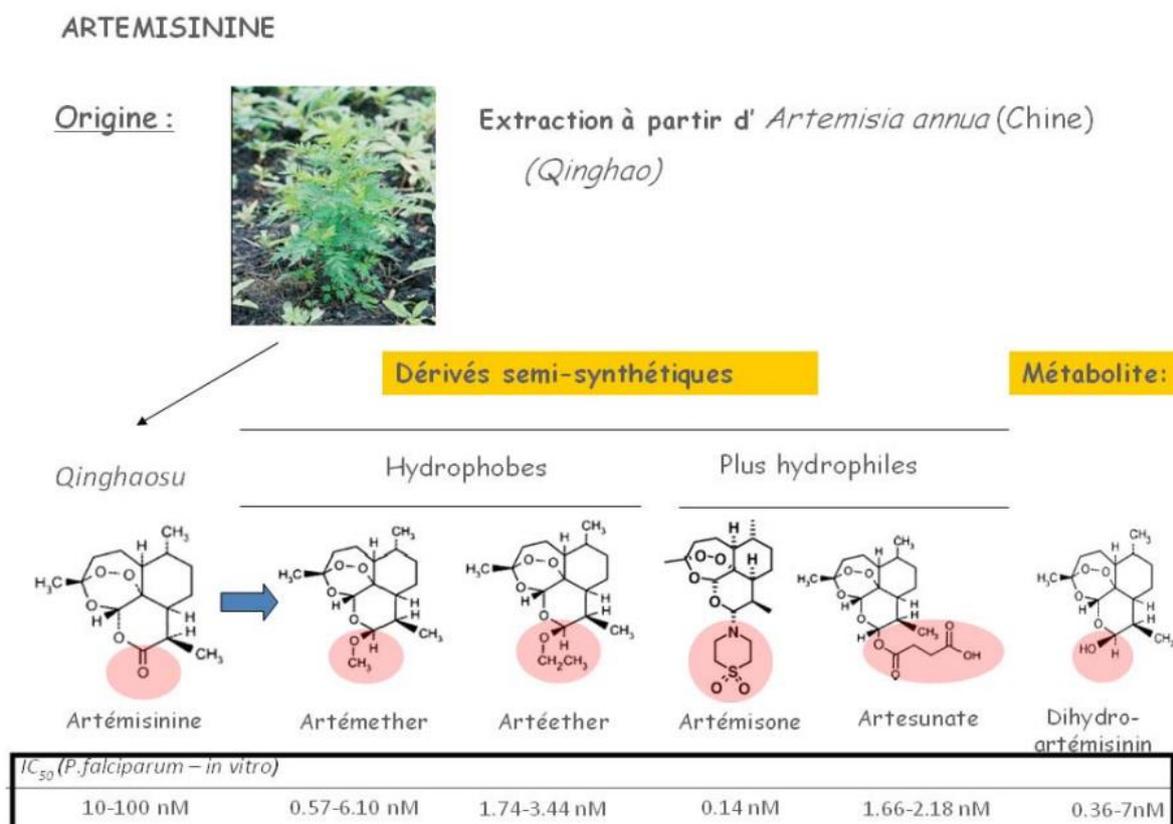


Figure 18 : De l'extraction de l'artémisinine à la fabrication des dérivés (97)

L'artémisinine est transformée en différents dérivés au niveau du carbone C10 afin d'augmenter sa biodisponibilité :

- la dihydroartémisinine ou arténimol est obtenue par réduction avec du borohydrure de sodium dans le méthanol ;
- l'artésunate par estérification de la dihydroartémisinine avec anhydride succinique ;
- l'artéméther par étherification de la dihydroartémisinine avec méthanol ;
- l'artéether par étherification avec éthanol (74).

Les dérivés de l'artémisinine (ART) constituent les antimalariques les plus efficaces actuellement. Leurs concentrations inhibitrices médianes sont nettement moins élevées que celle de l'artémisinine. Ces molécules sont utilisées en association pour protéger leur efficacité.

e) Pharmacocinétique

La figure suivante présente la demi-vie d'élimination de quelques antimalariques, dont les ART.

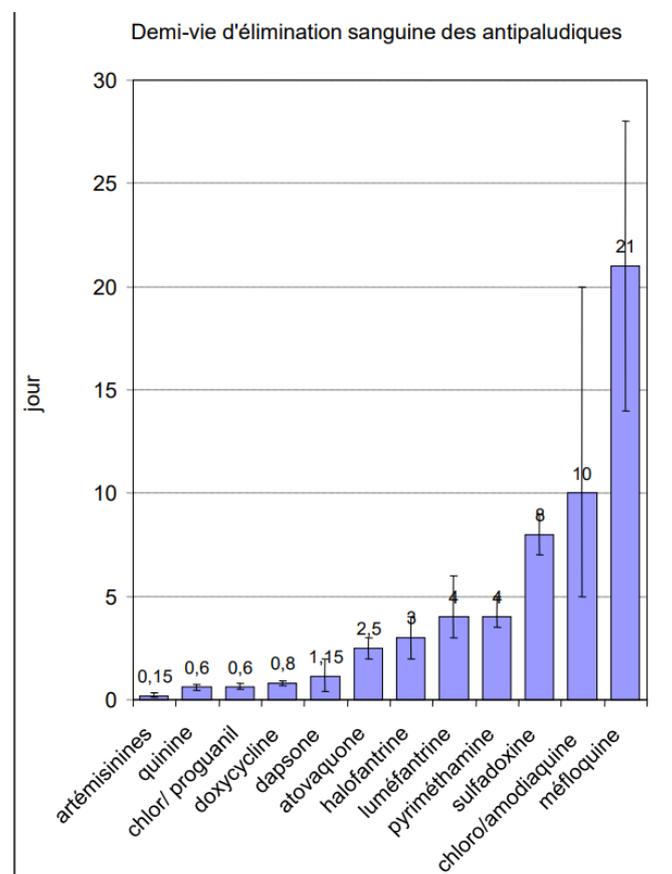


Figure 19 : Demi-vie d'élimination sanguine des antipaludiques (98)

Plus la demi-vie d'un antipaludique est longue, plus le risque de sélectionner une chimiorésistance est grand si le produit est seul présent dans le sang. D'où l'intérêt des ART qui, en plus de leur grande efficacité, sont les antimalariques éliminés le plus rapidement. Cependant, il convient de les associer à un médicament partenaire afin de prolonger l'efficacité et de retarder le développement de résistance à l'égard de ces deux composants (9). Nous détaillerons les paramètres pharmacocinétiques de l'artémisinine et de ses dérivés entrant dans la composition d'antipaludiques actuellement recommandés par l'OMS.

Artémisinine

Des présentations d'artémisinine sous forme de comprimés, de gélules et de suppositoires existaient au début des années 2000 au Viêt Nam, avant que l'OMS demande le retrait des monothérapies par voie orale. Le pic est obtenu à 3 h et 11 h après une administration orale et rectale respectivement. L'artémisinine est transformée en métabolites inactifs via l'iso-enzyme CYP2B6 du cytochrome P450 et d'autres enzymes. Le qinghaosu est un inducteur puissant de son propre métabolisme. Contrairement aux dérivés semi-synthétiques, l'artémisinine n'est pas convertie en dihydroartémisinine. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 1 h (99).

Dihydroartémisinine

Métabolite-clé des dérivés de l'artémisinine, la dihydroartémisinine est également administrée par voie orale conjointement à la pipéraquline (tableau 15).

Tableau 15 : Paramètres pharmacocinétiques de la dihydroartémisinine et de la pipéraquline administrées sous forme d'une CTA par voie orale aux doses recommandées dans le traitement d'un accès palustre simple (valeurs moyennes ou médianes) (40)

Phase	Paramètre	Dihydroartémisinine	Pipéraquline
Absorption	C _{max} (ng/ml)	366-698	72-730
	T _{max} (h)	1-2,8	1,5-5,7
	K _a (h ⁻¹)	-	0,08
	AUC	0,8-2 ng.h/ml	24-50 µg.h/ml
Distribution	Vd/f (L/kg)	1,5-3,6	529-877
	Concentration Jour 7 (ng/ml)	-	23 à 64
Elimination	T _{1/2}	0,9-1,4 h	14-28 j
	Cl/f (L/h)	1,2-2,2	0,9-1,9

La pipéraquline, hautement lipophile, a un taux de fixation aux protéines plasmatiques de 99% alors que celui de la dihydroartémisinine est de 44 à 93%. En ce qui concerne sa biotransformation, l'arténimol subit principalement une réaction de conjugaison. En effet, ce composé est métabolisé en α -arténimol-G par des UDP-glucuronosyltransférases. Le cytochrome P450 ne joue pas de rôle dans son métabolisme mais c'est un inhibiteur du CYP1A2. C'est principalement par glucuroconjugaison intestinale et hépatique que l'arténimol est rapidement éliminé. La pipéraquline est surtout éliminée par voie biliaire (99,100).

Artéméther

L'artéméther est le méthyléther de la dihydroartémisinine. Il est deux à trois fois moins efficace que la dihydroartémisinine, son métabolite actif. Les groupements éthers sont convertis en dihydroartémisinine dans une moindre mesure que l'artésunate. L'artéméther peut être donné par voie intramusculaire à un patient présentant un accès palustre grave en cas de non-disponibilité de l'artésunate (tableau 16). Son absorption aléatoire peut impacter son efficacité. Ainsi, le pic se produit généralement à 6 h de l'injection mais peut être retardé à 18 h ou plus. L'artéméther est utilisé dans la CTA artéméther-luméfantine (tableau 17). Insoluble dans l'eau mais liposoluble, l'artéméther est administré soit per os, soit par voie intramusculaire au moyen d'une injection à base d'huile. L'artéméther est fixé à 95% aux protéines plasmatiques. Il est converti principalement par l'iso-enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et dans une moindre

mesure par les iso-enzymes CYP2B6, CYP2C9 et CYP2C19 en dihydroartémisinine. L'auto-induction du métabolisme existe, mais est moindre qu'avec l'artémisinine. Après administration intramusculaire, l'artéméther prédomine, tandis qu'après prise orale c'est la dihydroartémisinine qui est majoritaire. L'artéméther et la dihydroartémisinine sont tous les deux éliminés dans les 7 h suivant l'administration (40,99,101).

Tableau 16 : Paramètres pharmacocinétiques de l'artéméther et de son métabolite actif, la dihydroartémisinine suite à l'injection intramusculaire d'artéméther aux doses recommandées dans le traitement du paludisme sévère (valeurs moyennes ou médianes) (40)

Phase	Paramètre	Artéméther	Dihydroartémisinine
Absorption	C_{max} (ng/ml)	171-540	15-405
	T_{max} (h)	1,5-10	1,3-7,4
	K_a (h^{-1})	0.03-0.04	-
	AUC ($\mu g \cdot h/ml$)	0,8-5,8	0,2-5,4
Distribution	Vd (L/kg)	3,5-8,6	2,1
Elimination	$T_{1/2}$ (h)	5,7-7	5,1
	Cl (L/h)	0,4-1,4	7,2-9

Tableau 17 : Paramètres pharmacocinétiques d'une combinaison administrée par voie orale d'artéméther-luméfanantrine et de leurs métabolites actifs respectifs, la dihydroartémisinine et la desbutyluméfanantrine aux doses recommandées dans le traitement d'un accès palustre simple (valeurs moyennes ou médianes) (40)

Phase	Paramètre	Artéméther	Dihydroartémisinine	Luméfanantrine	Desbutyl-luméfanantrine
Absorption	C _{max} (ng/ml)	5 à 190	26-205	4456-28300	19 à 89
	T _{max} (h)	0,5-2,1	0,8-3	2-66	8-63
	K _a (h ⁻¹)	-	-	0,06-0,82	-
	AUC	40-385 ng.h/mL	90-382 ng.h/mL	207-2730 µg.h/mL	5,4 µg.h/mL
Distribution	Vd/f (L/kg)	10-144	1-36	0,4-9	730-977
	Concentration Jour 7 (ng/ml)	-	-	156-1310	4
Élimination	T _{1/2} (h)	0,9-5,2	1 à 2,3	33-275	137-141
	Cl/f (L/h)	1,5-41	3,5-13,6	0,08-0,1	10

La luméfanantrine est un composé hautement lipidique, dont l'absorption augmente en cas de prise concomitante d'aliments gras (repas ou boisson lactée). Le pic s'observe en moyenne à 10 h. Sa liaison aux protéines est très importante (99,7%). De plus, elle est largement métabolisée dans le foie par l'iso-enzyme CYP3A4 en son métabolite actif, la desbutyl-luméfanantrine. Enfin, sa demi-vie d'élimination est en moyenne de 3 j (40,99,101).

Artésunate (voir tableau 18)

L'administration parentérale – intraveineuse ou intramusculaire – d'artésunate est le traitement de première intention du paludisme grave. L'administration rectale de 10 mg/kg d'artésunate en dose unique chez l'enfant de moins de 6 ans peut remplacer la voie parentérale. L'artésunate est également associé soit à l'amodiaquine, soit à la méfloquine, soit à la sulfadoxine-pyriméthamine dans des CTA. Sel sodique de l'hémisuccinate de dihydroartémisinine, l'artésunate est un dérivé hydrosoluble mais peu stable en solution aqueuse à pH neutre ou acide. Dans la forme injectable, l'acide artésuniquique sous forme de poudre est mélangé à une solution de bicarbonate de sodium pour former de l'artésunate sodique immédiatement avant l'injection. L'artésunate est rapidement absorbé. Les pics surviennent en moyenne à ½ h, 1,5 h et 2 h après administration intramusculaire, orale et rectale, respectivement. L'artésunate est presque

entièrement converti en son métabolite actif, la dihydroartémisinine par les estérases plasmatiques et le CYP2A6. Son taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 93% (40,99).

Tableau 18 : Paramètres pharmacocinétiques de l'artésunate et de son métabolite actif, la dihydroartémisinine en cas de traitement du paludisme grave par voie intraveineuse, intramusculaire et rectale, et du traitement d'un accès palustre simple par voie orale (valeurs moyennes ou médianes) (40)

Voie		IV		IM		Rectale		Orale	
Phase	Molécule	Artésunate	DHA	Artésunate	DHA	Artésunate	DHA	Artésunate	DHA
A	C _{max} (ng/ml)	1140-29644	340-3007	660-2192	63-1584	90-894	180-1279	34-451	900-2043
	T _{max} (min)	2	9-17	8	1-41	42-54	12-138	30-84	54-120
	AUC (µg.h/ml)	505-2051	1107-2559	855	1496	692	2402-2786	0,1-0,4	1,2-3,7
D	Vd/f (L/kg)	0,1-0,2	0,8-2,2	0,4-2,2	0,8-1,8	2,1	0,6-2,8	0,6-3,4	1,5-3,0
E	T _{1/2} (min)	9-25	21-95	12-48	32-53	51	18-81	54	48-150
	Cl/f (L/h)	1,3-3,1	0,7-2,2	2,7-4,3	1,1-1,2	5,9	1,5-2,6	0,6-15,4	0,6-1,7

A= Absorption ; D= distribution ; E= élimination

f) Pharmacodynamie

L'artémisinine est un schizonticide sanguin puissant et d'action rapide mais brève, active contre toutes les espèces de *Plasmodium*, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, et même sur les souches résistantes à la chloroquine à des concentrations nanomolaires (*in vitro*) (9,86) - voir figure n°18 -.

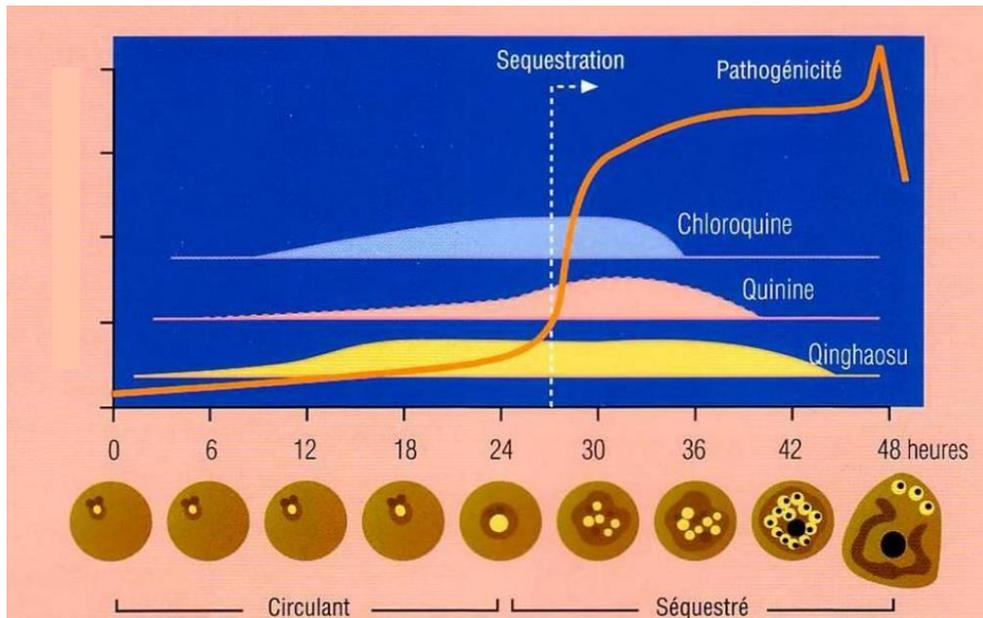
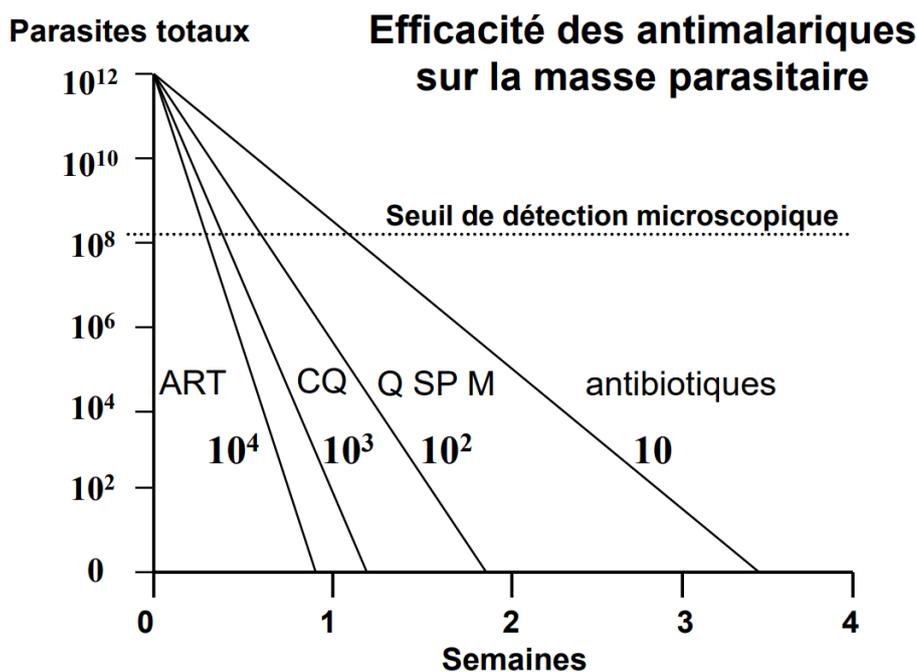


Figure 20 : Phases d'activité de 3 antipaludiques au cours du cycle érythrocytaire (98), *d'après White NJ et al. 1999*

L'artémisinine est active sur la phase érythrocytaire du cycle du parasite, plus précocement que la quinine et la chloroquine, mais aussi plus tardivement (figure 20). L'action de l'artémisinine est maximale sur les trophozoïtes jeunes et les trophozoïtes en phase de croissance. En outre, l'artémisinine permet d'éviter la cyto-adhérence à l'endothélium vasculaire. Lorsqu'elle est administrée suffisamment tôt, elle prévient la formation de rosettes, agrégats constitués d'hématies parasitées et non parasitées. L'inhibition de ces deux mécanismes permet d'éviter la séquestration, phénomène impliqué dans la physiopathologie du neuropaludisme. De plus, le qinghaosu présente une toxicité sur les premiers stades des gamétocytes, ce qui suggère un impact sur la transmission du parasite. En revanche, l'artémisinine n'a pas d'action sur les formes pré-érythrocytaires, les hypnozoïtes et les formes impliquées dans la sporogonie chez l'anophèle (5,86).



ART : Artémisinine et dérivés ; CQ : Chloroquine ; Q : Quinine ; SP : Sulfadoxine-pyriméthamine ; M : méfloquine

Figure 21 : Clairance parasitaire selon différents antimalariques estimée *in vivo* (98), adapté de N.J White : *Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs in vivo* (1997) (102)

Ainsi, l'action parasiticide de l'artémisinine (et ses dérivés) se manifeste plus rapidement et plus intensément comparativement aux autres molécules. Les ART permettent une réduction du nombre d'hématozoaires d'un facteur de 10 000 à chaque cycle érythrocytaire, tandis que les autres antipaludiques ne le diminuent que d'un facteur de 100 à 1000 (figure 21). La durée de traitement par une CTA s'étalant sur 3 j, l'exposition au dérivé de l'artémisinine n'est présente dans l'organisme que durant deux cycles asexués du parasite. Ainsi, au terme de trois jours de traitement, l'artémisinine réduit le nombre de plasmodies d'un facteur approximativement égal à 100 millions ($10^4 \times 10^4 = 10^8$). D'où l'emploi d'un antipaludique partenaire, dont la demi-vie est plus longue pour éliminer les parasites restants (10^4) (99).

Si l'intégralité de la structure complexe de l'artémisinine ne semble pas être nécessaire pour son activité antipaludique, il est admis que le mécanisme d'action repose sur le pont peroxyde (C-O-O-C) et sur la présence de fer. En effet, la desoxyartémisinine est inactive et la chélation du fer par la desferrioxamine supprime l'activité antiparasitaire. En revanche, la complexité de la structure de l'artémisinine semble essentielle pour garantir la stabilité de la molécule (86,103). Depuis plusieurs décennies, l'activité de l'artémisinine a été attribuée à sa capacité à générer des radicaux libres détruisant les formes intra-érythrocytaires (104). Il a été constaté que l'hème ou

Fe^{2+} catalyse l'ouverture du pont peroxyde dans l'artémisinine (ou ses dérivés) conduisant à la formation de radicaux libres (figure 22). Les radicaux oxygénés formés se réorganisent en carbones centrés. Ces composés provoquent l'alkylation rapide des protéines du parasite et l'altération de ses structures membranaires. Au cours de la phase érythrocytaire, plus de 70% de l'hémoglobine de l'hématie parasitée est digérée en ferriprotoporphyrine IX ou hémine, toxique pour le parasite dont il se débarrasse en formant l'hémozoïne, pigment malarique. Or, l'artémisinine forme des adduits avec l'hémine : il est possible que l'artémisinine inhibe la polymérisation de l'hémine en hémozoïne. L'artémisinine aurait également un impact sur la mitochondrie plasmodiale en interférant avec le transport des électrons mitochondriaux. De plus, cette molécule générerait des espèces réactives de l'oxygène qui endommageraient les mitochondries (70,105,106). Il a été suggéré que l'artémisinine inhiberait une enzyme de type SERCA (*Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca²⁺ ATPase*), la PfATPase 6, protéine responsable du maintien des concentrations en ions calcium. Mais des études récentes sont venues contredire ce mécanisme d'action (107).

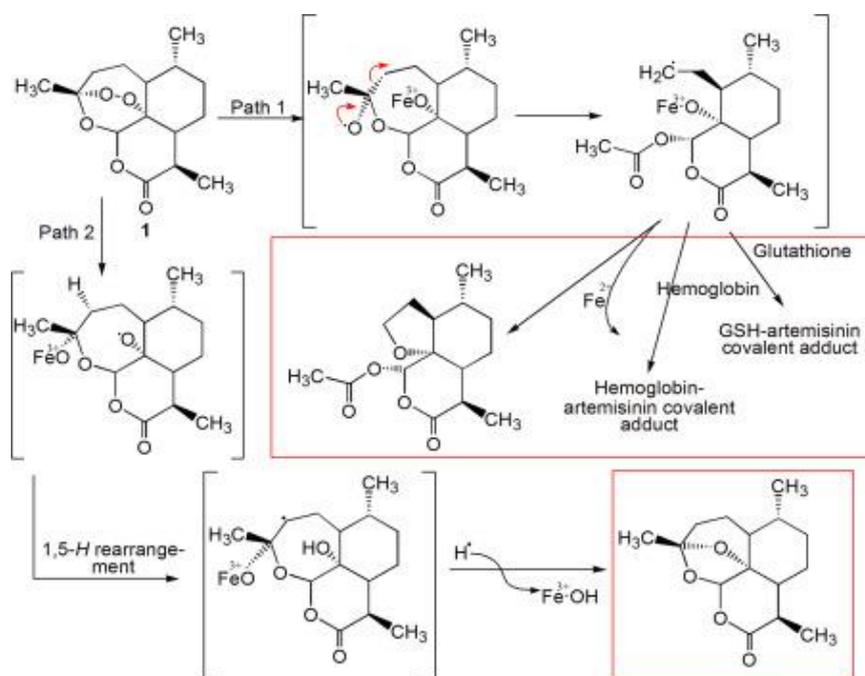


Figure 22 : Artémisinine : mode d'action et produits formés (108)

Voie 1 : La coupure du peroxyde de l'artémisinine avec fixation du fer sur l'oxygène génère un radical oxygéné, lequel évolue rapidement via la coupure de la liaison C3-C4 adjacente pour former un radical alkyle primaire en position C4.

Voie 2 : L'ouverture du peroxyde peut donner naissance à un autre radical oxygéné qui évolue via un transfert 1,5 d'hydrogène pour donner un radical alkyle secondaire. Au final, un époxyde est formé et peut réagir avec les protéines du parasite (109).

g) Artémisinine et dérivés : médicaments commercialisés

A l'exception des formes injectables employées dans les accès graves, les dérivés d'artémisinine doivent toujours être associés à un autre antipaludique d'une classe différente.

1. Combinaisons thérapeutique à base d'artémisinine (CTA)

Elles sont composées de deux ou plusieurs schizonticides sanguins ayant des modes d'action différents et indépendants par rapport à l'artémisinine et des cibles distinctes chez le parasite. Ainsi, l'administration simultanée de ces antimalariques permet de raccourcir le traitement à 3 j, d'améliorer l'efficacité thérapeutique et de retarder l'émergence d'une résistance à l'égard des molécules de l'association. A ce jour, il existe 5 CTA recommandées par l'OMS en première intention dans l'accès palustre simple sans vomissements. Il s'agit de l'artésunate-méfloquine, de l'artéméther-luméfantrine, de la dihydroartémisinine-pipéraquline, de l'artésunate-amodiaquine et de l'artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine. C'est le degré de résistance des plasmodies au médicament partenaire qui détermine le choix de la CTA (40,99).

2. Traitements parentéraux

Artésunate

L'artésunate est désormais le traitement de référence du paludisme grave à *P. falciparum*, aussi bien chez l'adulte (y compris les femmes enceintes et allaitantes) que chez l'enfant. Pour cette indication, l'OMS recommande son utilisation par voie intramusculaire ou intraveineuse (40). En France, la voie IV est privilégiée (42). Le médicament se présente sous la forme d'un flacon de 60 mg de poudre (acide artésunique) associé à une ampoule de 1 ml de bicarbonate de sodium à reconstituer avec du NaCl à 0,9% et à utiliser dans les 6 h (111). Selon la SPILF, ce délai est réduit à 1 h (42).

Artéméther

L'artéméther par voie intramusculaire est un traitement de deuxième intention dans la prise en charge du paludisme grave, en cas d'indisponibilité de l'artésunate. L'OMS encourage son emploi par rapport à la quinine, malgré l'absorption parfois capricieuse de l'artéméther. Le médicament se présente sous la forme d'une solution huileuse à 80 mg/ml. Une dose de charge de 3,2 mg/kg est nécessaire, suivie de 1,6 mg/kg/j jusqu'à ce qu'un relais oral soit possible ou pendant au maximum 7 j (40).

3. Suppositoires

Lorsque l'artésunate par voie parentérale n'est pas disponible, l'OMS recommande de traiter un enfant de plus de 6 mois et de moins de 6 ans souffrant du paludisme grave par une dose rectale unique d'artésunate (10 mg/kg), avant de le transférer immédiatement vers un établissement de santé approprié pour la poursuite des soins (40).

h) Effets indésirables

L'artémisinine et ses dérivés sont des médicaments bien tolérés. Le seul effet secondaire réellement grave est une réaction d'hypersensibilité de type 1 se produisant chez environ 1 malade sur 3000. Des études chez l'animal ont mis en évidence une neurotoxicité, notamment avec des fortes doses d'artéméther administrées par voie intramusculaire, mais ce type de toxicité n'a pas été retrouvé chez l'homme (40,42). Le tableau suivant présente les principaux effets indésirables des ART, dont certains sont en pratique difficiles à dissocier des symptômes d'un accès palustre.

Tableau 19 : Les principaux effets indésirables de l'artémisinine et de ses dérivés (110)

	Symptômes
Troubles digestifs	Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
Trouble hépato-biliaire	Elévation transitoire du taux des transaminases hépatiques
Troubles généraux	Céphalées, fièvre
Troubles cutanés	Rash, prurit
Troubles neurologiques	Vertiges, acouphènes
Trouble cardiaque	Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme
Troubles sanguins et lymphatiques	Neutropénie (hors agranulocytose), anémie, réticulocytopénie, anémie hémolytique retardée (artésunate)

i) Contre-indications

Toutes les formulations à base de dérivés d'artémisinine sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients. Par ailleurs, des études chez le rat et le lapin ayant révélé une tératogénicité dont le risque est accru en début de gestation, les CTA ne doivent pas être utilisées pendant le premier trimestre de la grossesse. L'artésunate par voie parentérale est autorisée dans ce contexte, car le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Les CTA partagent les contre-indications suivantes :

- Paludisme sévère selon la définition de l'OMS
- Toute situation favorisant un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme :
 - syndrome du QT long congénital, ou toute pathologie connue pour prolonger le QT.
 - Antécédents d'arythmies cardiaques ou bradycardie symptomatiques.
 - Affections cardiaques prédisposant aux arythmies telles qu'hypertension sévère, hypertrophie ventriculaire gauche (incluant cardiomyopathie hypertrophique) ou insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.
 - hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie.
 - Médicaments connus pour induire un allongement du QT.

- Traitement récent par des antimalariques allongeant le QT : méfloquine, halofantrine, luméfantrine, chloroquine, quinine.

Pour la CTA à base d'artéméther, la métabolisation de ce dernier (et du médicament partenaire, la luméfantrine) par le cytochrome CYP3A4 interdit le traitement concomitant par de puissants inducteurs de ce cytochrome tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (42,100,101).

j) Interactions médicamenteuses

Dihydroartémisinine

L'arténimol inhibe légèrement le CYP1A2 et pourrait augmenter la concentration plasmatique de la clozapine, du ropirinoles, de la méthadone, de la théophylline et de la caféine. Il convient également de surveiller les interactions avec un autre inhibiteur du CYP1A2 comme la fluvoxamine, l'énoxacin ou la ciprofloxacine (100,111).

Artéméther

Parmi les ART, l'artéméther est celui qui pose le plus de problèmes d'interactions médicamenteuses, à tel point que les inducteurs puissants du CYP3A4 sont contre-indiqués car entraînant une perte de l'activité antipaludique. Quant aux inhibiteurs de ce cytochrome, ils bloquent la bioactivation de la molécule-mère en dihydroartémisinine, engendrant aussi une diminution de l'activité antimalarique. La concentration en luméfantrine - médicament partenaire de la CTA - augmente, tout comme le risque d'allongement du QT. De par leurs profils d'activité variable sur le CYP3A4, les antirétroviraux tels que les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont à l'origine de nombreuses interactions avec l'artéméther. L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite du fait de la faible induction de l'artéméther sur CYP2C19, CYP2B6 et CYP3A4. Le jus de pamplemousse, inhibiteur du CYP3A4, entraîne un doublement de l'exposition à l'artéméther. De manière générale, la prudence s'impose en cas d'association d'artéméther avec des médicaments présentant un effet inhibiteur, inducteur modéré ou compétitif sur le CYP3A4, et dans une moindre mesure sur les cytochromes CYP2B6, CYP2C9 et CYP2C19 (101).

Artésunate

La conversion de l'artésunate en dihydroartémisinine se fait par des estérases plasmatiques et le CYP2A6, un cytochrome peu important en pharmacocinétique. Une étude a cependant rapporté une augmentation de la concentration plasmatique en artésunate chez les patients traités par névirapine (40).

k) Résistance

L'OMS recommande aux pays d'endémie palustre d'effectuer une surveillance systématique au moins une fois par an sur les sites sentinelles afin de détecter les changements d'efficacité des CTA dans le cadre du traitement d'un accès palustre simple à *P. falciparum*. Ces études d'efficacité thérapeutique prennent en compte deux critères :

- la proportion de patients ayant une parasitémie après 3 j de traitement
- la proportion d'échecs thérapeutiques 24 ou 48 j après le début du traitement antimalarique (la durée de suivi est déterminée en fonction de la demi-vie du médicament partenaire).

En théorie, un pays doit adopter un traitement antipaludique si ce dernier a un taux de guérison parasitologique supérieur à 95%. Lorsque le taux d'échec d'un traitement est $\geq 10\%$, il convient d'opérer à une modification des politiques pharmaceutiques (figure 23) (112).

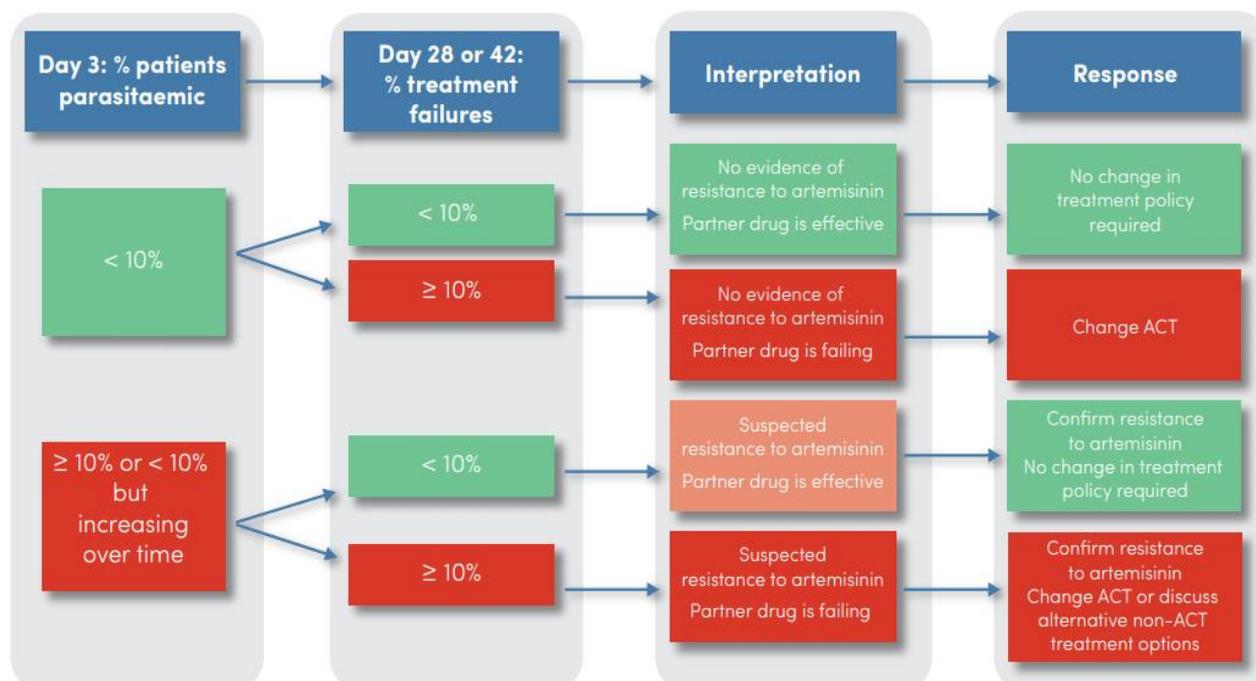


Figure 23 : Critères régissant les changements de la politique de traitement du paludisme par une CTA (112)

D'après la définition de l'OMS, la résistance à l'artémisinine et à ses dérivés correspond à une clairance parasitaire retardée après un traitement par artésunate en monothérapie, ou après un traitement avec CTA. Ceci représente une résistance partielle : la majorité des malades guérissant mais plus lentement (112,113). Le délai de clairance parasitaire n'aboutit pas systématiquement à l'échec thérapeutique : le médicament partenaire, s'il est resté efficace, élimine les parasites résistants à l'artémisinine. La durée du traitement par artésunate peut être prolongée jusqu'à 7 j pour garantir une meilleure efficacité.

Le principal facteur contribuant au développement de la résistance est l'utilisation de monothérapies à base d'artémisinine par voie orale. Il a été montré *in vitro* qu'une simple pression au long cours d'artémisinine engendre non seulement une résistance aux différents ART mais aussi à la plupart des autres antipaludiques (114). Dès 2007, les Etats Membres de l'OMS ont adopté une résolution appelant à un retrait progressif de ces monothérapies du marché. En 2017, il existe encore 5 pays qui les commercialisent : l'Angola, le Cap-Vert, la Gambie, la Somalie et l'Eswatini (115).

Située à l'Ouest du Cambodge, la province de Pailina a toujours constitué l'épicentre des résistances développées par *P. falciparum* aux différents antimalariques (figure 24). Dès 2006, des signes de résistance aux ART incluant un temps de clairance parasitaire lent (72-84 h *versus*

48-54 h) et des taux plus élevés d'échecs cliniques ont été détectés, mais des études rétrospectives ont révélé que cette résistance aurait probablement débuté dès 2001 (114).

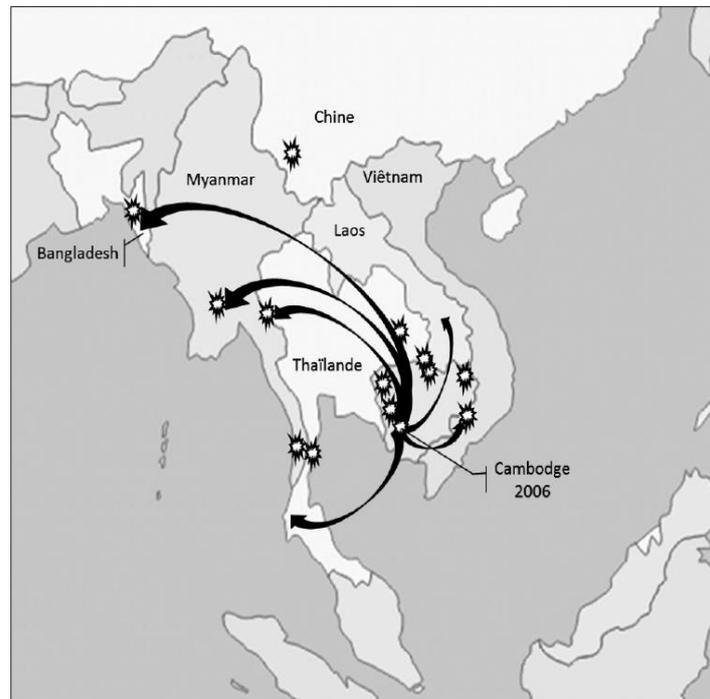


Figure 24 : Émergence et diffusion de la résistance de *P. falciparum* aux ART (114)

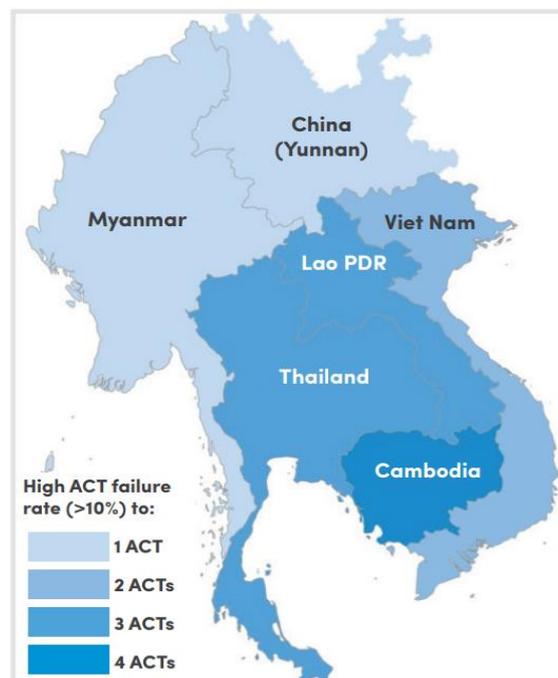


Figure 25 : Nombre de CTA ayant échoué par pays au sein de la région du Grand Mékong (2018) (112)

Dans certaines zones de la région du Grand Mékong, la résistance concomitante à l'artémisinine et à la molécule partenaire entraîne de réels échecs des CTA (figure 25). Ainsi, une étude menée sur 140 patients traités entre septembre 2015 et janvier 2018 a montré l'échec de la combinaison dihydroartémisinine-pipéraquine dans la moitié des cas dans le sud-ouest du Viêt Nam, dans 67% dans la région occidentale du Cambodge et dans 87% dans le nord-est de la Thaïlande (116). C'est pourquoi en 2015, l'OMS a lancé une stratégie de lutte visant à éliminer le paludisme de la région du Grand Mékong d'ici 2030 (117).

Il a été démontré que la résistance de *P. falciparum* aux ART est médiée par un mécanisme de type quiescence/dormance correspondant à un arrêt du cycle cellulaire. Ce phénomène apparaît au tout début du cycle érythrocytaire chez les trophozoïtes jeunes. Seule une infime partie des parasites est concernée et présente un développement ralenti. Par ailleurs, plus les parasites sont jeunes, plus leur capacité de résistance est élevée. Une fois le traitement éliminé, les parasites en quiescence reprennent rapidement leur croissance. En 2014, un marqueur moléculaire de la résistance à l'artémisinine a été identifié : plusieurs modifications de la région en hélice de la protéine Kelch ont été associées à une clairance parasitaire retardée des parasites *in vivo* et *in vitro*. Cependant, toutes les modifications de cette protéine n'entraînent pas de résistance partielle aux ART. Il existe deux critères qui valident une mutation du gène *Pfk13* en tant que marqueur de la résistance au qinghaosu : elle doit être corrélée à une diminution de la clairance *in vivo* et elle doit être liée à une réduction de la sensibilité du médicament *in vitro*. Actuellement, la surveillance de la résistance aux ART repose sur l'étude du gène *Pfk13*, quelle que soit la région. Une des craintes majeures est la diffusion d'une telle résistance au continent africain. Des souches présentant des mutations du gène *Pfk13* y ont été décelées, mais n'étaient pas corrélées avec une perte de sensibilité du parasite (114).

PARTIE III : Une tisane d'*Artemisia* contre le paludisme : les résultats des études cliniques

La préparation d'infusions à partir des absinthes chinoise et africaine visant à traiter le paludisme est une pratique séculaire. Aujourd'hui, la pharmacopée chinoise intègre toujours l'usage de l'armoise annuelle comme traitement possible d'un accès palustre.

En plus des difficultés d'approvisionnement en antipaludiques dans certaines régions, le trafic des médicaments falsifiés nourrit la défiance envers les systèmes de santé et contribue à l'augmentation des résistances aux traitements. Dans ce contexte, les populations locales, souvent attachées à des préparations ancestrales et naturelles, tentent de guérir les accès palustres en utilisant l'*Artemisia*, facile à préparer et peu onéreuse.

Plusieurs essais cliniques ont été menés afin d'évaluer l'efficacité de ces tisanes en traitement curatif, mais aussi en prévention de la malaria. En 2018, a été publiée une étude réalisée sur près de 1000 patients congolais ayant conclu à la supériorité des infusions d'*A. annua* et d'*A. afra* sur une CTA. Ces résultats ont été utilisés dans une campagne médiatique et commerciale, notamment par le biais d'une association française, « La Maison de l'*Artemisia* », visant à promouvoir la culture d'*Artemisia* et l'utilisation de ces infusions. Depuis, la controverse oppose les sociétés savantes et la majorité des professionnels de santé aux défenseurs des tisanes d'*Artemisia* comme moyen naturel et efficace.

Nous allons faire une analyse des principales études conduites chez l'homme depuis le début des années 2000 évaluant l'efficacité des préparations à base d'*Artemisia*. Il existe aussi des études faites chez les rongeurs mais dont les conclusions ne sont que partiellement extrapolables au paludisme humain ; nous avons choisi de ne pas les évoquer.

1) Etudes à visée curative

Afin de juger de la qualité de ces études, nous nous appuyons en partie sur le protocole OMS en vigueur lors de la réalisation de ces essais (47,118).

a) Etude Munyangi *et al.* (2018) (13,119)

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle réalisé entre octobre et décembre 2015 au sein de 5 centres en République Démocratique du Congo (RDC) sur près de 1000 patients impaludés. Il a comparé l'efficacité d'une tisane d'*Artemisia* consommée sur 7 j à l'artésunate-amiodiaquine (ASAQ) sur 3 j. Pour les auteurs, les résultats sont sans appel : les taux de guérison du paludisme à J28 sont de 96,4% et 88,8% pour les infusions d'*A. annua* et d'*A. afra*, contre 34,3% pour la CTA.

* Méthodologie et effectifs

C'est un essai clinique de phase III alors qu'*Artemisia* n'a, à notre connaissance, pas fait preuve de son efficacité dans des essais de moindre envergure. Aucune information sur le calcul de l'effectif global et de sa répartition par centre n'est disponible. Sur les 2000 patients examinés, 957 ont été sélectionnés. Cependant, il existe une incohérence dans le nombre de patients inclus entre le flowchart (Fig. 1) et un tableau disponible en annexe (Table S1).

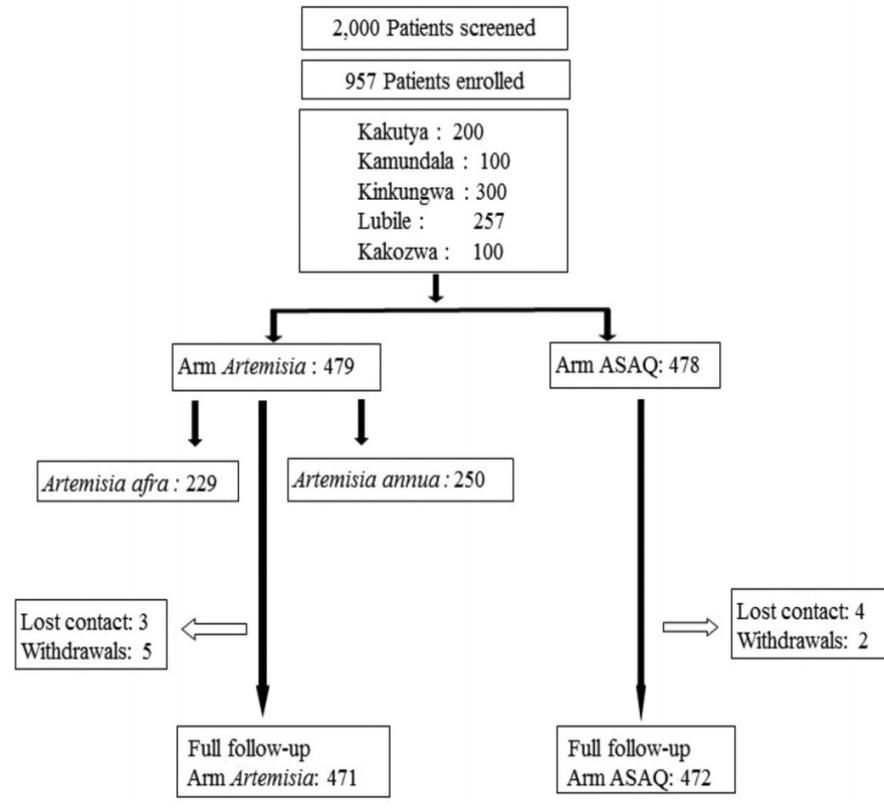


Figure 1 : Trial design, d'après Munyangi et al. (2018) (13)

Table S1 : Distribution of clinical signs and symptoms at time of trial inclusion, *d'après Mulyangi et al. (2018) (13)*

Symptom	Artemisia	ASAQ	Total
	N=502; n (%)	N=498; n (%)	N=1000; n (%)
Fever	502 (100.0%)	498 (100.0%)	1000 (100.0%)
Headache	150 (29.8%)	140 (28.0%)	290 (29.0%)
Asthenia	89 (17.7%)	90 (18.0%)	179 (17.9%)
Anorexia	60 (11.9%)	54 (10.8%)	114 (11.4%)
Chills	130 (25.8%)	124 (24.9%)	254 (25.4%)
Arthralgia	20 (3.9%)	22 (4.4%)	42 (4.2%)
Abdominal pain	97 (19.3%)	86 (17.0%)	183 (18.3%)
Vertigo	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
Rash	12 (2.3%)	12(2.4%)	24 (2.4%)
Pallor	22 (4.3%)	19 (3.8%)	41 (4.1%)
Cough	10 (2.0%)	8 (1.6%)	18 (1.8%)
Diarrhea	12 (2.3%)	11 (2.2%)	23 (2.3%)
Nausea	5 (0.9%)	7 (1.4%)	12 (1.2%)
Vomiting	20 (3.9%)	19 (3.8%)	39 (3.9%)
Splenomegaly	225 (44.8%)	170 (34.0%)	395 (39.5%)
Hepatomegaly	72 (14.3%)	68 (13.6%)	140 (14.0%)

La Figure 1 mentionne 957 patients le jour de l'inclusion tandis que le tableau S1 présentant la distribution des signes cliniques fait état de 1000 patients au même moment. Une autre incohérence dans les chiffres à l'inclusion est relevée dans le tableau 1 ci-dessous qui mentionne 943 patients alors que ce nombre correspond aux patients restants à la fin de l'étude selon le flowchart.

Table 1 : Demographics of the *Artemisia* and *ASAQ* trial arms at time of enrollment (D0), *d'après Mulyangi et al. (2018) (13)*

Treatment arm	Gender		Age		
	Male (%)	Female (%)	≤ 5 y	6-15 y (%)	> 15 y (%)
<i>A. annua</i>	168 (67.7%)	80 (32.3%)	0	102 (41.1%)	146 (58.9%)
<i>A. afra</i>	158 (70.9%)	65 (29.1%)	0	51 (22.9%)	172 (77.1%)
ASAQ	308 (65.3%)	164 (34.7%)	0	105 (22.3%)	367 (77.7%)

Le tableau 5 s'intéressant au portage des gamétocytes entre J14 et J28 montre à nouveau cette incohérence au niveau du nombre de patients.

Table 5 : Level of microscopically determined gametocyte carriage decrease D14-28 within age groups, *d'après Munyangi et al. (2018)* (13)

Age (y)	<i>A. annua</i> n/N (%)	<i>A. afra</i> n/N (%)	ASAQ n/N (%)
Children (5–15)	43/43 (100%)	102/102 (100%)	111/114 (97.4%)
Adults (16–65)	205/205 (100%)	147/147 (100%)	369/376 (98.1%)
Total	248/248 (100%)	249/249 (100%)	480/490 (98.0%)

N, total within age group; n, number of patients with microscopically undetectable gametocytes.

Selon ce tableau, les deux bras *Artemisia* regroupent 497 patients et le bras ASAQ 490, ce qui non seulement ne correspond à aucun des chiffres du flowchart mais correspondrait à un gain de 30 patients durant les 28 j de suivi, puisque qu'il y en avait 479 dans le bras *Artemisia* et 478 dans le bras ASAQ selon le flowchart.

* Critères d'inclusion/exclusion

L'inclusion des patients a globalement été effectuée selon les critères de l'OMS en zone de transmission intense. Les auteurs précisent que tous les patients ayant reçu un antipaludique ou un antibiotique doté d'une activité potentiellement antimalarique dans les 7 j précédant le début de l'essai ont été exclus. Les moyens de vérification de prise d'un traitement antérieur n'ont pas été précisés : une analyse d'urine a-t-elle été réalisée ou seules ont été prises en compte les déclarations des patients ?

* Diagnostic d'accès palustre simple

Un TDR ainsi qu'un frottis sanguin et une goutte épaisse ont été réalisés conformément aux recommandations. En revanche, certains aspects du protocole OMS n'ont pas été respectés au détriment de la sécurité des patients, ce qui pourrait remettre en cause la validité du diagnostic d'accès palustre. En effet, tous les traitements ont débuté à J1, soit le lendemain du recrutement. De plus, certains patients ayant une parasitémie positive, notamment à J14, n'ont pas bénéficié de prise en charge supplémentaire comme l'impose le protocole OMS en cas d'échec du traitement testé. L'étude concerne des sujets de 6 à 50 ans (avec des moyennes d'âge entre 19 et 29 ans), dans une région de transmission intense. Par conséquent, le contexte démographique

et immunitaire des patients recrutés ne plaide pas en faveur du diagnostic d'accès palustre simple. Par ailleurs, le tableau 2 (voir ci-dessous) mentionne les parasitémiennes moyennes à J0 au sein des 5 sites. En dépit d'un certain nombre de données manquantes, elles sont comprises entre 29 617 et plus de 50 000 trophozoïtes/ μ l. Ces valeurs sont très élevées par rapport à d'autres études réalisées en zone holoendémique d'Afrique subsaharienne auprès d'individus également partiellement immunisés. Un essai conduit au Bénin rapporte une parasitémie moyenne initiale de 4600/ μ l et un autre en Tanzanie une parasitémie de 4600 à 10 220 trophozoïtes/ μ l (121,127).

* Prise en charge et suivi

Les patients ont été pris en charge en milieu hospitalier jusqu'à J7, les noms des centres de soins n'étant toutefois pas précisés. Il est mentionné qu'en cas de vomissement dans les 30 min après la prise d'un traitement, quel qu'il soit, une nouvelle prise a été administrée. Un vomissement survenant au-delà de 60 min n'a pas entraîné de nouveau l'ingestion du produit. Or, nous ne savons rien de qui été entrepris pour les patients ayant vomi entre 30 et 60 min. De plus, il est noté que les patients atteints de vomissements persistants ont été exclus de l'essai. Il n'y a pas de précision supplémentaire indiquant le nombre de malades concernés.

* Randomisation

Cet essai a été randomisé mais la comparabilité des bras n'a pas été analysée. Pourtant, dans le tableau 1 ci-dessus, nous constatons une répartition déséquilibrée. Sur les 258 individus âgés de 6 à 15 ans, 102 (39,5%) ont reçu une infusion d'absinthe chinoise, 105 (40,7%) un traitement par artésunate-amodiaquine et seulement 51 (19,8%) une infusion d'absinthe africaine ($p=10^{-7}$). Notons qu'*A. afra*, dépourvue d'artémisinine, a donné des taux de guérison parasitologique inférieurs à *A. annua* (voir tableau 3). L'armoise africaine a donc été donnée moins largement dans la classe d'âge la plus jeune de l'étude, qui est aussi la plus vulnérable. Ceci a pu masquer le manque d'efficacité d'*A. afra* dans cette tranche d'âge. Il existe un autre élément douteux dans la composition du bras *A. afra*, vu dans le tableau ci-après.

Table 2 : Average and median patient age and parasite levels at the five study sites at D0 and D28, *d'après Munyangi et al. (2018) (13)*

Arm	Median (y)	Site average patient age (y)				
		Kakutya	Kinkungwa	Kamundala	Lubile	Kakozwa
<i>A. annua</i>	19	22	25	24	nm	20
<i>A. afra</i>	25	28	27.5	nm	26.5	13.5
ASAQ	29	33	29.5	32	23	21
Overall	26	26	28.5	28	25	19.5
<i>Median parasites D0 mean/site (trophozoites/μl)</i>						
<i>A. annua</i>	42,426	40,632	36,120	$\geq 50,000^a$	nm	$\geq 50,000^a$
<i>A. afra</i>	33,911	39,860	39,150	nm	29,617	$\geq 50,000^a$
ASAQ	43,018	38,702	42,106	$\geq 50,000^a$	39,915	$\geq 50,000^a$
<i>% parasites D28 mean/site (trophozoites/μl)</i>						
<i>A. annua</i>	na	91% = 0 9% \leq 10	100% = 0	100% = 0	nm	100% = 0
<i>A. afra</i>	na	100% = 0	100% \leq 10 ^b	nm	100% = 0	92% = 0 8% \leq 10
ASAQ	na	93% = 0 7% \leq 10	6% = 0 84% \leq 10 10% \geq 10,000	100% \leq 10	100% = 0	38% \leq 10 62% \geq 10,000

Not all test sites included both *Artemisias*; na, not applicable; nm, not measured at that site.

^a Parasites were not enumerated beyond 50,000.

^b There were only 7 *A. afra* patients in this arm at this site.

Seulement 7 patients ont été traités par *A. afra* à Kinkungwa, alors que ce site réunissait au total 300 individus (Fig. 1). La probabilité que cette répartition soit liée au hasard est de $p < 10^{-26}$. Ce même tableau met en évidence un relevé lacunaire de plusieurs variables indispensables. Pour certains sites, les données concernant l'âge et les niveaux moyens de parasitémie à J0 et J28 pour un même bras de traitement n'ont pas été mesurées. Comment les auteurs ont-ils pu déterminer l'âge moyen et le taux de guérison parasitologique pour chacun des bras de traitement si certaines données sont manquantes ?

Concernant toujours la randomisation, sa réalisation pratique paraît confuse. Les traitements se trouvaient dans des enveloppes opaques numérotées, dont le contenu était caché des patients et des soignants. Les auteurs indiquent que les malades se sont vus attribuer au hasard un des trois traitements, avant de mentionner juste après que les patients ont sélectionné eux-mêmes au hasard une enveloppe. Ces deux allégations sont antinomiques : les patients ne peuvent pas d'une part être soumis à la randomisation, et d'autre part en être acteur.

* Double aveugle

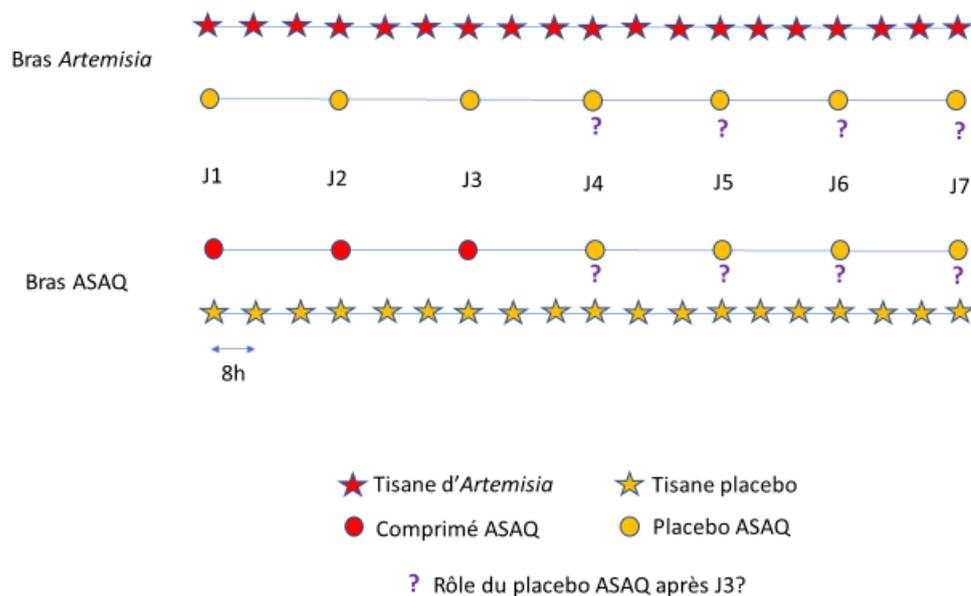


Figure 26 : Etude Munyangi *et al.* (2018) : Rythme d'administration des traitements, double aveugle et controversé

Les patients inclus dans le groupe *Artemisia* ont ingéré 0,33 L de tisane d'*A. annua* ou *A. afra* toutes les 8 h pendant 7 j (figure 26). Chaque infusion était préparée à partir de 5 g de parties aériennes d'armoise. Les patients appartenant au bras CTA ont reçu des comprimés d'artésunate-amodiaquine, une fois par jour pendant 3 j à des doses adaptées à leur corpulence. Pour le double aveugle, les patients du bras *Artemisia* ont reçu en parallèle un placebo ASAQ de J1 à J7, tandis que les sujets du groupe ASAQ ont absorbé un placebo ASAQ de J4 à J7 et une infusion d'*Artemisia* (*annua* ou *afra*) à des doses infinitésimales de ces plantes, selon le même rythme d'administration que la véritable tisane. Pourquoi le placebo d'artésunate-amodiaquine n'a-t-il pas été donné uniquement de J1 à J3 au groupe *Artemisia* ? Les auteurs précisent que les placebos ont été formulés à partir de comprimés de saccharose/glucose achetés en pharmacie et de ce fait présentant indéniablement des différences d'aspect et de goût avec les comprimés d'artésunate-amodiaquine. Certains patients du groupe ASAQ ont dû remarquer ces différences à J4, jour du changement ASAQ-placebo. Quant à la tisane placebo, elle aussi présentait incontestablement des différences visuelle, olfactive et gustative avec la « vraie » tisane, puisqu'elle a été formulée à partir de seulement 0,2 g de végétaux par litre. Les patients ayant reçu la tisane placebo et ayant déjà goûté à la tisane d'*Artemisia* antérieurement ont sans doute

perçu ces différences, d'autant plus que les deux espèces d'armoise étudiées sont odorantes et amères.

Comme mentionné précédemment, les traitements se trouvaient dans des enveloppes opaques. Or, les quantités d'*Artemisia* servant à la préparation des tisanes placebos étant 25 fois plus petites de celles permettant la réalisation des tisanes à visée curative, ces différences de perception en terme de poids et/ou de taille des enveloppes ont probablement été détectées.

Ainsi, la qualité du double insu de cet essai doit être considérée comme douteuse.

* Efficacité thérapeutique

Fièvre

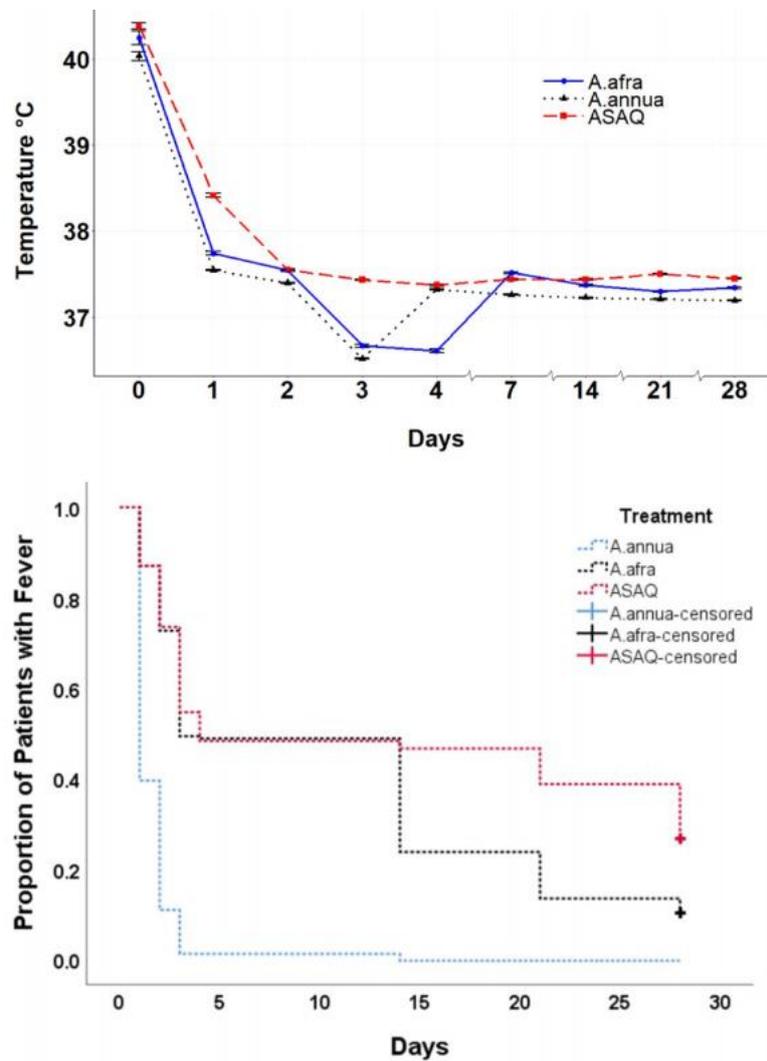


Figure 2 : Average fever progression among the three treatment arms, d'après Munyangi et al. (2018) (13)

Les auteurs insistent sur le fait que les tisanes d'*Artemisia* ont permis une disparition de la fièvre en 24 h, contre 48 h pour l'artésunate-amodiaquine. Pourtant, le schéma inférieur de la figure 2 montre qu'à J7, le pourcentage de patients fébriles traités par *A. afra* est de 50%. Au même moment et chez ces mêmes patients, le schéma supérieur montre une température moyenne de 37,5°C, ce qui est incohérent avec la figure du bas.

Parasitémie

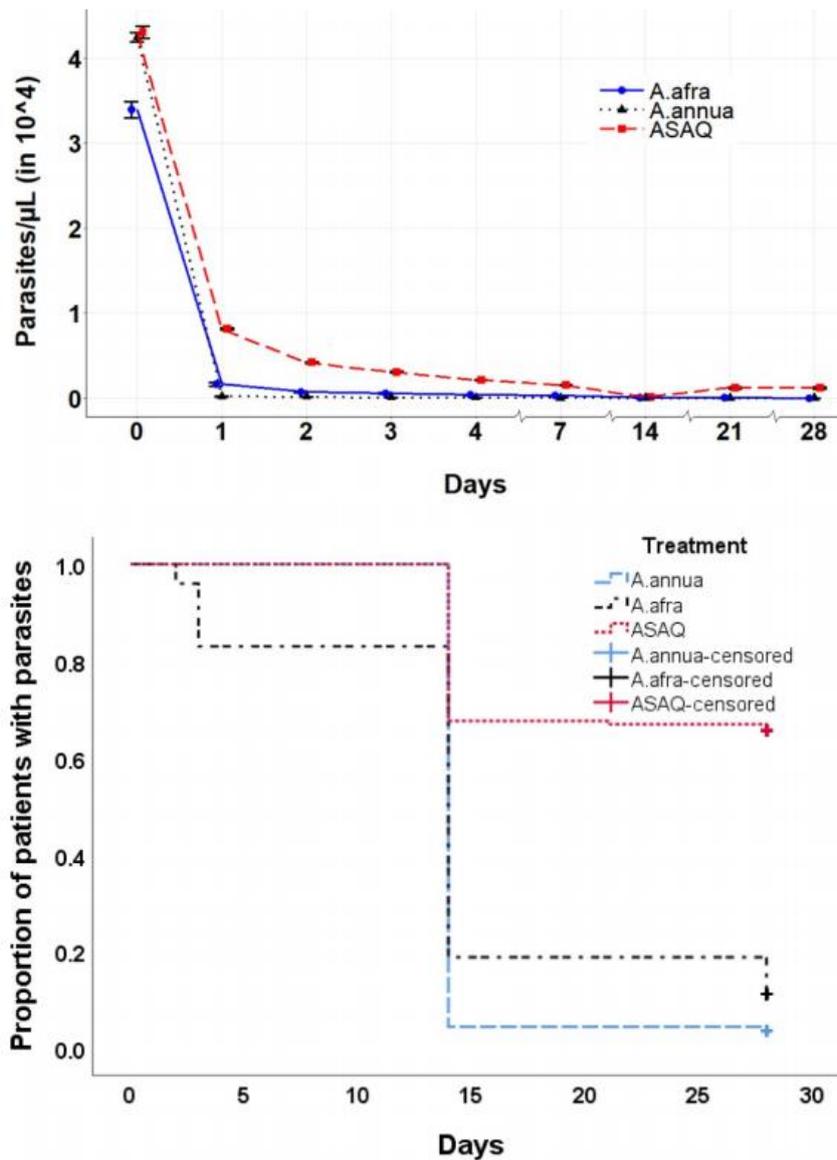


Figure 3 : Average parasitemia progression among the three arms, d'après Munyangi et al. (2018) (13)

Table 3 : Cure rates by age group within each trial arm at D14 and 28, *d'après Munyangi et al. (2018) (13)*

Age (y)	D14			D28		
	<i>A. annua</i> n/N ^a (%) ^b	<i>A. afra</i> n/N (%)	ASAQ n/N (%)	<i>A. annua</i> n/N (%)	<i>A. afra</i> n/N (%)	ASAQ n/N (%)
5–15	93/102 (91.2%)	36/51 (70.6%)	51/105 (48.6%)	93/102 (91.2%)	42/51 (82.4%)	52/105 (49.5%)
16–65	146/146 (100.0%)	145/172 (84.3%)	110/367 (30.0%)	146/146 (100.0%)	156/172 (90.7%)	110/367 (30.0%)
Overall	239/248 (96.4%)	181/223 (81.2%)	161/472 (34.1%)	239/248 (96.4%)	198/223 (88.8%)	162/472 (34.3%)

^a N, total number within age group less any who left the trial; n, number with 0 parasitemia.

^b (%), $n/N \times 100$.

D'après le tableau 3, les taux d'échec d'*A. annua*, *A. afra* et ASAQ sont de 3,6%, 11,2% et 65,7%, respectivement. De tels pourcentages d'échec des CTA n'ont pour l'heure jamais été signalés en Afrique. Sur ce continent, un seul cas de résistance partielle à l'artémisinine provenant de Guinée équatoriale a été officiellement répertorié en 2017 (113). Un essai randomisé mené en RDC entre 2013 et 2014 comparant l'efficacité de 2 CTA dont l'artésunate-amodiaquine a révélé pour cette association des taux de guérison parasitologique de 91,6% (109/119) à J28 sans correction par PCR et de 97,5% (116/119) après correction par PCR, démontrant ainsi que la plupart des parasitémies à J28 étaient dues à des réinfestations (120). Ceci nous amène à considérer deux points remettant en question la validité de l'étude sur *Artemisia* : la définition de l'efficacité d'un traitement selon ses auteurs et la différenciation des recrudescences (vrais échecs) des réinfestations.

Efficacité thérapeutique

Le succès d'un traitement antipaludique obéit à des critères stricts définis par le protocole OMS de 2009 (tableau 20).

Tableau 20 : Classification des réponses à un traitement antipaludique, d'après *Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy*, WHO, 2009 (47)

<p>Echec thérapeutique précoce</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apparition de signes de gravité 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
<p>Echec clinique tardif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apparition de signes de danger ou de paludisme grave en présence d'une parasitémie entre J4 et J28 (J42), en l'absence préalable de tout critère d'<i>Echec thérapeutique précoce</i> - Présence d'une parasitémie n'importe quel jour entre J4 et J28 (J42) avec une température axillaire $\geq 37,5$°C, en l'absence préalable de tout critère d'<i>Echec thérapeutique précoce</i>
<p>Echec parasitologique tardif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence de parasitémie n'importe quel jour entre J7 et J28 (J42) avec une température axillaire $<37,5$°C, en l'absence préalable de tout critère d'<i>Echec thérapeutique précoce</i> ou d'<i>Echec clinique tardif</i>
<p>Réponse clinique et parasitologique adéquate</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de parasitémie à J28 (J42), quelle que soit la température axillaire, en l'absence préalable de tout critère d'<i>Echec thérapeutique précoce</i> ou d'<i>Echec clinique tardif</i> ou d'<i>Echec parasitologique tardif</i>.

Or, dès l'introduction de l'étude, puis dans le tableau 3, les auteurs adoptent une approche réductrice de la définition du taux de guérison : ils considèrent que celui-ci est défini uniquement par l'absence de parasitémie à J14 et J28. En fait, ils estiment que la guérison parasitologique au terme du suivi de l'étude (J28) définit entièrement la guérison.

Pourtant, l'analyse des schémas sur la progression de la fièvre et de la parasitémie rejette l'efficacité des traitements. Par exemple, pour *A. afra*, le schéma inférieur de la figure 2 montre une proportion de 50% de patients fébriles à J3. Le schéma inférieur de la figure 3, conçu selon le même modèle évoque 80% de patients parasités à J3 dans ce groupe. Or, d'après le protocole OMS, la parasitémie à J3 ainsi qu'une température axillaire $\geq 37,5$ °C marquent un échec thérapeutique précoce, rendant illusoire toute réponse clinique et parasitologique adéquate à J28. Concernant *A. annua*, entre J7 et J13, 100% d'entre eux étaient parasités, sans pour autant être fébriles. Selon les critères de l'OMS, la présence d'une parasitémie n'importe quel jour entre J7 et J28 (J42) avec une température axillaire $<37,5$ °C définit un échec parasitologique tardif. Le même raisonnement s'appuyant sur les mêmes schémas peut être utilisé pour l'artésunate-amodiaquine, qui serait également rejeté en tant qu'antipaludique efficace.

De plus, la distinction entre recrudescence et réinfection n'a pas été analysée. Les taux de guérison parasitologique auraient dû être présentés avant et après PCR. Les investigateurs expliquent cette lacune par la dégradation des échantillons sanguins stockés. Ils reconnaissent néanmoins que l'utilisation d'une PCR s'avère nécessaire pour des études ultérieures. Le protocole OMS précise qu'en cas de résultats non corrigés par PCR, tous les échecs cliniques et parasitologiques tardifs survenant à partir de J7 sont considérés comme des échecs du traitement. Donc en se basant sur l'évolution de la fièvre et de la parasitémie, les traitements par *A. annua*, *A. afra* et ASAQ auraient dû être rejetés. A propos du schéma au bas de la figure 3, l'expression « *treatment-censored* » fait référence aux patients parasités à J28 associés à ceux qui sont sortis de l'étude avant J28. Ces taux sont de 3,6%, 11,2% et 65,7% pour les patients respectivement traités par *A. annua*, *A. afra* et ASAQ. Or, ces taux sont exactement égaux aux taux d'échec à J28 mentionnés plus haut. La figure 1 précise que les individus exclus au cours de l'étude étaient au nombre de 8 dans le bras *Artemisia* et 6 dans le bras CTA, sans parler des individus retirés pour cause de vomissements persistants pour lesquels une zone d'ombre persiste au niveau du nombre concerné. Encore une fois, les chiffres mentionnés sont incohérents.

Par ailleurs, comme pour la fièvre, les auteurs soulignent que la clairance parasitaire était plus rapide chez les patients traités par *Artemisia* (24 h) par rapport à ceux traités par ASAQ (14 j). Mais là encore, les schémas de la figure 3 vont à l'encontre de cette affirmation. En effet, le schéma inférieur montre, selon les trois groupes de traitement, que 80 à 100% des patients étaient porteurs d'hématozoaires entre J0 et J14, en contradiction avec le schéma supérieur qui montre un nombre moyen de trophozoïtes/ μ l quasiment nul entre J1 et J14. De plus, il existe de fortes disparités en terme d'efficacité des traitements entre les 5 sites d'étude. Ainsi, à J28 la parasitémie est nulle à Lubile alors que dans deux bourgades voisines (Kamundala et Kkozwa), elle est présente chez l'intégralité des sujets au même moment. Idem pour le bras *A. afra* : si deux sites (Kakutya, Lubile) ont enregistré une absence de parasites dans le sang des patients à J28, un autre (Kinkungwa) a noté la présence de trophozoïtes chez 100% des patients.

* Effets indésirables

Concernant les effets indésirables, ils sont plus fréquents dans le bras ASAQ (42,8% vs 5% pour le bras tisane pour lequel les 2 armoises ont été regroupées ; tableau 4). D'une part, l'étude ne distingue pas les effets indésirables des traitements des symptômes de la maladie. Il paraît étonnant que les 400 patients traités par tisane n'aient rapporté que des nausées-vomissements

et pas d'asthénie. D'autre part, en raison des réserves émises plus haut sur la randomisation et la qualité du double insu, un biais dans le ressenti des effets secondaires est envisageable. A noter enfin que les auteurs ne précisent pas le moment d'administration de l'artésunate-amodiaquine. Cette combinaison doit être prise à distance des repas, sous peine d'augmenter le risque d'apparition des effets indésirables.

Table 4 : Distribution among patients of adverse effects from treatment, *d'après Etude Munyangi et al. (2018) (13)*

Observed adverse effects	Number of subjects in the <i>Artemisia</i> arms	Number of subjects in the ASAQ arm
Abdominal pain	0	25
Asthenia	0	30
Diarrhea	0	5
Drowsiness	0	3
Fatty cough	0	1
Hypoglycemia	0	20
Insomnia	0	10
Nausea	10	30
Pruritis	0	35
Vertigo	0	1
Vomiting	15	50
Total	25	210
% of total	5.0%	42.8%

Ainsi, cette étude affirme que des infusions à base d'*A. annua* ou *A. afra* ont une efficacité supérieure à l'artésunate-amiodaquine. Cependant, elle présente de nombreuses insuffisances tant sur le plan éthique que méthodologique. En attendant la confirmation ou infirmation de ces résultats par des essais bien conduits, les infusions d'armoise annuelle ou d'absinthe africaine ne sauraient se substituer aux CTA dans la prise en charge du paludisme simple.

b) Etude Zime-Diawara *et al.* (2015) (121)

En 2015, une étude similaire menée au Bénin a été publiée. Il s'agit d'un essai clinique prospectif ouvert. Les patients ont reçu une tisane d'*Artemisia annua* à la dose de 12 g/L, administrée en quatre prises de 250 ml/24 h (ou 125 ml chez les enfants de 10 à 13 ans) durant 7 j. Sur les 130 individus inclus, 108 ont suivi le traitement en intégralité et ont été surveillés

jusqu'à J28, date à laquelle les auteurs ont proclamé une réponse clinique et parasitologique de 100%.

* Critères d'inclusion/exclusion

Les auteurs indiquent que l'étude a duré 6 mois mais n'ont pas précisé les dates associées. Ensuite, ils mentionnent que les patients inclus présentaient un paludisme simple alors qu'il s'agissait de patients de plus de 10 ans dans une région holoendémique. De plus, dans les régions de transmission intense, le protocole OMS impose de sélectionner des patients ayant au moins 2000 formes asexuées/ μ l. Or, les patients avaient une parasitémie minimale de 1000 parasites/ μ l. A propos des critères d'exclusion, les vomissements plus de deux fois par jour ou encore le dernier vomissement datant de moins de 24h amènent à l'exclusion du patient. Or 21,3% des patients (soit 23 sujets) présentaient des vomissements à l'inclusion (voir figures 1 et 3). Les patients ayant un bilan biologique perturbé ont été exclus, sans précision sur le type d'anomalies alors que le paludisme simple entraîne fréquemment une thrombopénie, une hémolyse, ou une cytolyse hépatique. Enfin, l'emploi d'un autre traitement antipaludique dans les 20 j précédents était également un marqueur d'exclusion. En d'autres termes, cela signifie que ces infusions ont pu être administrées dans les 20 j précédant l'essai.

* Signes clinico-biologiques :

Outre l'état de prémunition des individus, il existe des éléments cliniques et biologiques faisant douter de la validité du diagnostic de paludisme simple. La fièvre figurait dans les critères d'inclusion et dans la figure n°1, 97,2% des patients étaient fébriles, soit 105 sujets (inadéquation avec la figure n°3). Autre discordance entre ces deux figures : le taux de 83,3% de patients atteints de céphalée à J0 donne 90 individus et non 89.

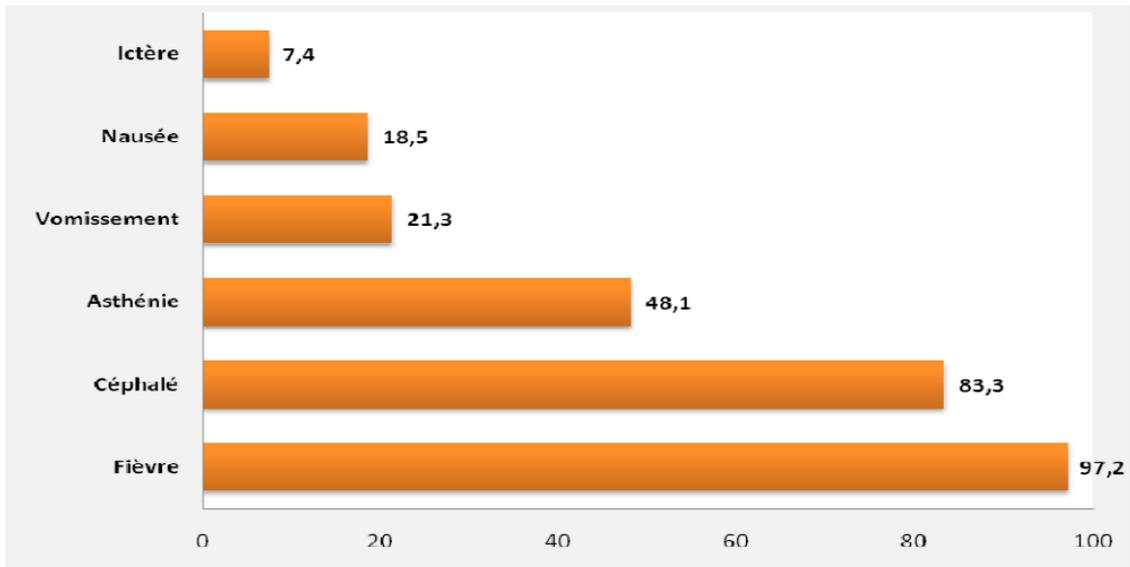


Figure 1 : Fréquence des symptômes observés chez les malades traités par la tisane d’*A. annua*, d’après Zime-Diawara et al. (2015) (121)

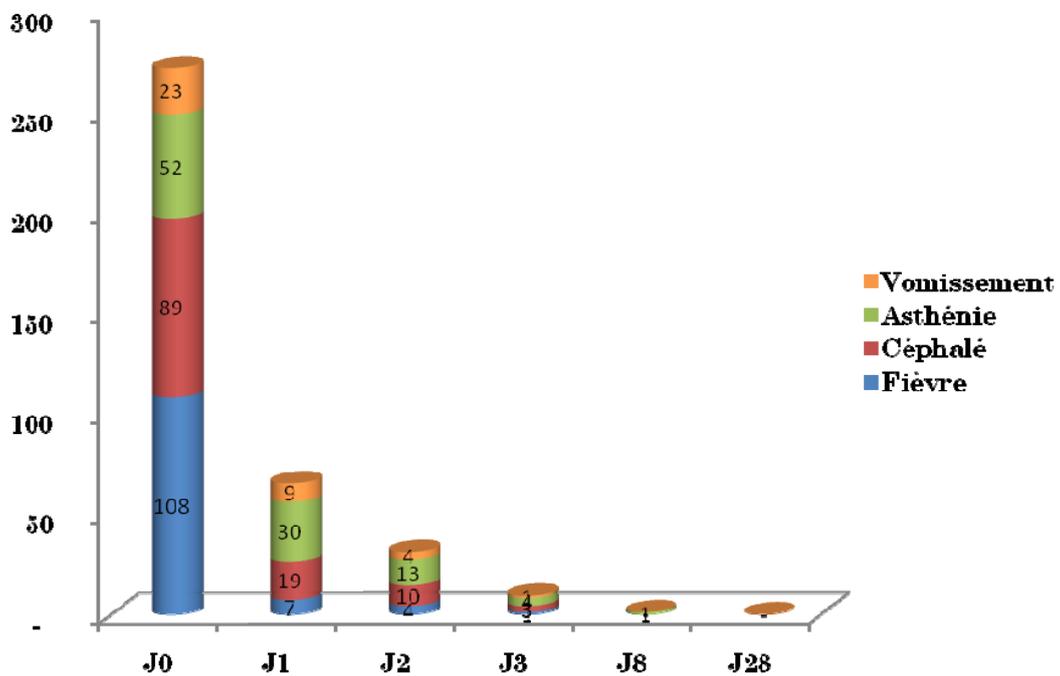


Figure 3 : Evolution de la fréquence des symptômes chez les malades au cours du traitement par la tisane d’*A. annua*, d’après Zime-Diawara et al. (2015) (121)

De plus, concernant la fièvre, le texte décrit une température moyenne de 38,24°C à l'inclusion alors que la figure 2 montre que 75% des patients n'avait pas plus de 38°C, ce qui est difficilement compatible avec une température moyenne supérieure à 38°C.

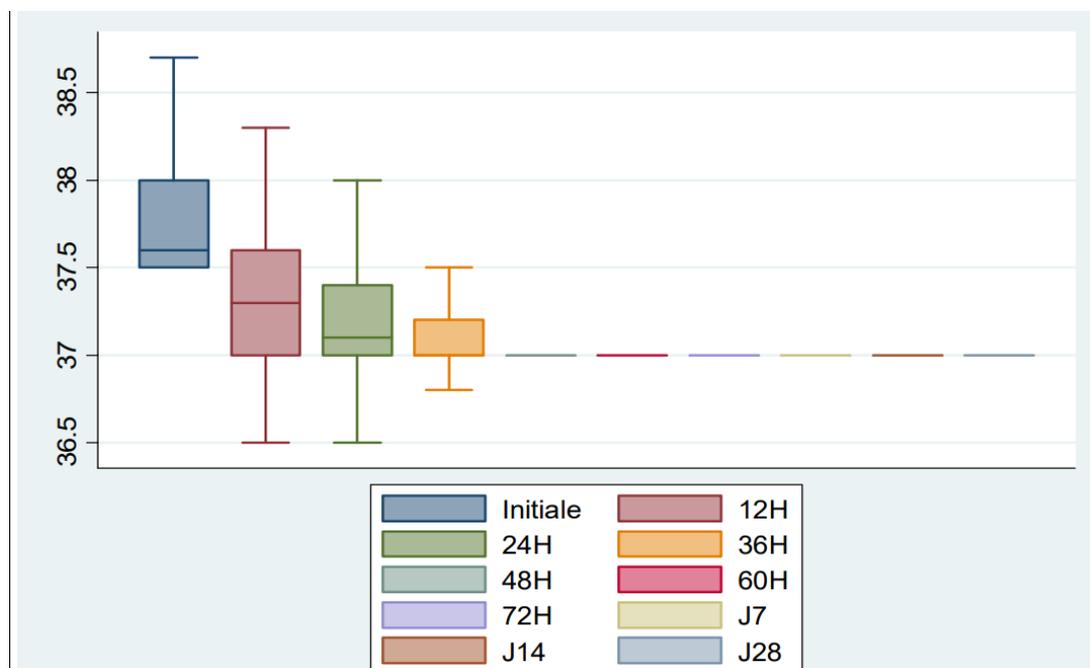


Figure 2 : Evolution de la température corporelle des malades traités par la tisane d'*A. annua*, d'après Zime-Diawara et al. (2015) (121)

Tableau 2 : Evolution des constantes hématologiques entre J0 et J28, d'après Zime-Diawara et al. (2015) (121)

Paramètres Mesurés	Prélèvement à J ₀	Prélèvement à J ₂₈	p-value
	Moyenne (IC)	Moyenne (IC)	
Hématocrite	37,58 ± 0,9	39,08 ± 0,91	< 0,05
Erythrocytes	4742804 ± 129435	5043177 ± 194248	< 0,05
Leucocytes	5337,66 ± 773,04	5138,6 ± 429,88	NS
Neutrophiles	53,54 ± 2,68	117,36 ± 128,14	< 0,05
Lymphocytes	43,44 ± 2,72	44,21 ± 2,48	NS
Monocytes	1,23 ± 0,21	0,93 ± 0,12	NS
Basophiles	-	-	-
Eosinophiles	1,94 ± 0,2	1,57 ± 0,2	NS
Plaquettes	182686,9 ± 13522	230452,8 ± 13686,8	< 0,05

NS = Non Significatif

Tableau 3 : Evolution des paramètres biochimiques entre J0 et J28, d'après Zime-Diawara et al. (2015) (121)

Paramètres Mesurés	Prélèvement à J ₀	Prélèvement à J ₂₈	p-value
	Moyenne (IC)	Moyenne (IC)	
Glycémie (g/l)	0,88 ± 0,02	0,88 ± 0,02	NS
Créatininémie (mg/l)	8,37 ± 0,38	7,85 ± 0,39	<0.05
ASAT (UI/l)	24,52 ± 2,32	18,63 ± 1,42	<0.001
ALAT (UI/l)	20,53 ± 2,05	16,44 ± 1,5	<0.001

NS = Non Significatif

Dans les tableaux 2 et 3 ci-dessus, l'absence de résultat de dosage de l'hémoglobine n'est pas commentée. Par ailleurs, le paludisme non compliqué se caractérise par une thrombopénie quasi-systématique et une cytolyse hépatique. Ces anomalies biologiques ne sont pas retrouvées dans les résultats.

* Prise en charge et suivi

Après administration de l'infusion préparée par l'équipe médicale, les auteurs expliquent que les patients étaient surveillés afin de leur redonner une nouvelle dose de tisane en cas de vomissement, sans toutefois préciser le délai. De plus, les auteurs précisent qu'« un examen physique complet a été réalisé tous les jours de J0 à J3 en hospitalisation puis en ambulatoire à J14 et J21 ». Rien n'est indiqué concernant les démarches effectuées entre J4 et J13, contrairement au tableau 1 ci-dessous. Il n'est pas possible de déterminer si la deuxième partie du traitement (de J4 à J6) a eu lieu à l'hôpital ou au domicile des patients.

Tableau 1 : Résumé du suivi des patients au cours de l'essai clinique portant sur l'efficacité et la tolérance de la tisane et des gélules de *Artemisia annua* cultivé au Bénin chez des patients atteints de paludisme simple, d'après Zime-Diawara et al. (2015) (121)

Jour	0	1	2	3	4	5	6	7	8	14	21	28
Histoire médicale	X							X	X	X	X	X
Examens cliniques*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Température*, pouls et TA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Goutte épaisse*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NFS+ Plaquettes, ASAT-ALAT, Glycémie, Créatinémie	X	X							X			X
Papier filtre pour analyse PCR	X							(X)	(X)	(X)	(X)	(X)

* = jusqu'à disparition de la parasitémie

(X)= en cas de recrudescence parasitaire

A noter que dans le titre de ce tableau, les auteurs évoquent « des gélules de *Artemisia annua* » alors que les patients devaient recevoir exclusivement des tisanes. De plus, d'après la figure 2, les 108 patients étaient en apyrexie dès 48h après le début de l'étude. A partir de ce jour-là, leur température corporelle est restée constante et exactement égale à 37°C jusqu'à J28 ce qui est impossible en pratique.

* Efficacité thérapeutique

Les auteurs énoncent un taux de réponse clinique et parasitologique de 100% à J14 et de 99,07% à J28 (soit 1 échec). L'analyse par PCR ayant révélé qu'il s'agissait d'une nouvelle infestation, les auteurs ont donc ajusté le taux de guérison à 100% à J28. Cette étude rapporte donc une efficacité de ces tisanes supérieure à la précédente dans la prise en charge du paludisme simple. Pourtant, jamais de tels taux de réussite d'un antimalarique n'ont été rapportés, même avec les CTA les plus efficaces.

c) Etude Daddy *et al.* (2017) (122)

En 2017, Daddy *et al.* ont publié une étude rétrospective conduite de mars à août 2016 concernant 18 patients de RDC et traités avec des comprimés à base de feuilles séchées d' *A. annua*. Ces patients avaient d'abord été traités par CTA, puis par artésunate et les échecs successifs de ces deux traitements ont conduit les soignants à administrer *A. annua* qui a permis la guérison des patients, aussi bien clinique que parasitologique. Ces 18 malades représentaient 0,09% du total des patients traités par CTA et inclus dans une étude plus large.

* Critères de sélection et diagnostic d'accès palustre grave

Les 18 patients, dont 12 femmes, âgés de 14 mois à 60 ans, présentaient initialement un paludisme simple. Les patients ont suivi un traitement par artéméther-luméfántrine durant 3 j à domicile. Les auteurs ne font aucune mention des critères diagnostiques utilisés ainsi que des modalités de suivi du traitement. A J3, les 18 malades étaient toujours fébriles et parasités. D'après les auteurs, une dégradation de leur état – selon des délais non mentionnés – a conduit au diagnostic d'accès palustre grave selon les critères du tableau ci-dessous.

Tableau 21 : Etude Daddy *et al.* (2017) (122) : critères de gravité selon les auteurs vs critères de gravité selon l'OMS (*Guidelines for the treatment of malaria, third edition, WHO, 2015*)

Critères de gravité selon les auteurs	Nombre de patients	Critères de gravité selon l'OMS
Anémie	7	Adulte : Hb < 7 g/dl ou Hte < 20 % Enfant de moins de 12 ans : Hb < 5 g/dl ou Hte < 15%
Vomissements et diarrhées	4	Explorer la biochimie afin de déterminer s'il y a un impact sur les électrolytes et/ou l'hydratation: - Bicarbonates < 15 mmol/L - Lactates plasmatiques \geq 5 mmol/L - Créatininémie > 265 μ mol/L (3 mg/dl) - Urémie > 20 mmol/L
Convulsions (coma pour certains patients)	6	Convulsions répétées (\geq 2/24 h) Troubles de la conscience : Score de Glasgow < 11 chez l'adulte Score de Blantyre < 3 chez l'enfant
Vomissements, diarrhées et coma	1	Voir ci-dessus

Ainsi, le diagnostic de paludisme grave dans cette étude repose sur des critères subjectifs.

* Prise en charge et suivi

Les patients avec accès palustres « graves » ont été traités par artésunate (IV). Contre toute attente, ce traitement a également échoué. Pourtant, en 2018, une étude conduite sur 150 enfants ougandais atteints de paludisme grave traités par artésunate IV a constaté une régression rapide des symptômes pour tous et une capacité de prendre un traitement oral au bout de 24 h. La durée moyenne pour éliminer 50% et 99% des parasites était de 4,8 et 17,55 h respectivement (123).

Ensuite, *A. annua* a été administrée, soit sous forme de comprimés chez les adultes dépourvus de troubles de la conscience, soit par sonde naso-gastrique chez les individus jeunes et/ou dans le coma. A ce stade, les auteurs ont effectué un TDR qui est venu confirmer l'infestation plasmodiale. Bien que les auteurs aient omis de préciser les différents types d'antigènes plasmodiaux détectables par ces tests, du fait de la présence exclusive de *P. falciparum* en RDC, il est très probable qu'ils contenaient l'antigène HRP2. Or, celui-ci pouvant rester positif jusqu'à 28 j après un paludisme, la réalisation de TDR à ce stade ne revêt aucune valeur diagnostique. Le tableau suivant présente les modalités du traitement sur 5 j par *A. annua*, en fonction du poids des individus.

Tableau 22 : Etude Daddy *et al.* (2017) : posologie du traitement par feuilles séchées d'*Artemisia annua* (122)

	Adultes (> 30kg)	Enfants (15 à 30 kg)	Enfants (< 15kg)
Dose de <i>A. annua</i> / comprimé	500 mg	250 mg	125 mg
Dose de <i>A. annua</i> / jour	1 g	500 mg	250 mg
Dose d'artémisinine / comprimé	5,5 mg	2,75 mg	1,375 mg
Dose d'artémisinine / jour	11 mg	5,5 mg	2,75 mg
Dose d'artémisinine totale (5 j)	55 mg	27,5 mg	13,75 mg

A l'issue de ce traitement, les patients se sont totalement rétablis et la parasitémie est devenue indétectable.

Ensuite, les auteurs détaillent 2 cas pédiatriques. L'artésunate a été administré à une jeune fille de 14 ans pendant 5 j à la dose de 2,4 mg/kg, posologie adéquate chez l'adulte et l'enfant de 20 kg. Or, cette patiente ne pesait que 17 kg. Donc, l'artésunate aurait dû lui être donné à la dose de 3 mg/kg. L'artésunate a été utilisé durant 5 j, mais il peut tout à fait être administré sur 7 j, en respectant un nombre maximal de doses. Le deuxième cas concerne un enfant de 5 ans pour lequel le poids n'est pas mentionné. Les auteurs mentionnent la délivrance de 2 doses d'artésunate le premier jour, alors que 3 doses durant les 24 premières heures sont indispensables.

* Efficacité thérapeutique

Les auteurs attribuent la guérison des 18 patients uniquement aux feuilles séchées d'absinthe chinoise. Ils s'appuient sur le fait que l'artéméther et l'artésunate, administrés en amont, sont des molécules rapidement métabolisées et éliminées de l'organisme (tableaux 17 et 18), ce qui n'est pas le cas de la luméfántrine et de son métabolite actif qui présentent au contraire une demi-vie très longue (2 à 6 j). Ainsi, 7 j après le traitement par Riamet, la luméfántrine est toujours présente dans les tissus à des doses variables allant de 156 à 1310 ng/ml. Donc lorsque les patients ont été traités par les feuilles d'*Artemisia*, leur organisme contenait encore de la luméfántrine et de la desbutyl-luméfántrine résiduelles, composés à activité antimalarique.

Enfin, dernier argument limitant la validité de l'étude : le suivi des patients après leur guérison clinique. En effet, il aurait été nécessaire de surveiller les patients au moins jusqu'à 28 j après le traitement par *Artemisia*, afin de prendre en compte les cas de recrudescence.

Pour conclure, du fait de son caractère rétrospectif, cette étude décrit peu précisément et subjectivement le suivi médical de 18 patients impaludés pour lesquels les traitements par CTA et artésunate IV auraient échoué et dont la guérison serait expliquée uniquement par une phytothérapie à base d'*Artemisia annua*.

d) *Malaria business* (2017) (124)

Le documentaire *Malaria Business* sorti en 2017 évoque le cas d'un malade soigné par *A. annua*. Il s'agit d'A. Poussin, écrivain-voyageur français, ayant réalisé un trek en Afrique en 2001. Aucune information sur un éventuel traitement chimioprophylactique n'est disponible. Remontant le continent du sud au nord, il a été victime d'un accès palustre alors qu'il se trouvait au Kenya. Accès palustre simple ou paludisme grave ? Impossible de le déterminer. Il a été traité par des comprimés à base d'artémisinine. Le reportage ne précise pas si ce médicament était une monothérapie ou une CTA (cet épisode a eu lieu avant l'avènement des CTA). Au bout de 48 h, l'écrivain ne ressentait plus aucun symptôme. Après avoir repris sa marche, il a été victime d'une nouvelle crise de malaria en Ethiopie. Dans le reportage, A. Poussin prétend avoir eu des symptômes de neuropaludisme pendant 3 j avant d'avoir la possibilité d'être traité dans un dispensaire par de la tisane d'*Artemisia* en ingérant 3 L en une journée. Ce traitement l'a rapidement soulagé et l'écrivain affirme que cette infusion l'a guéri définitivement du paludisme en supprimant tout accès ultérieur. Cependant, aucun argument ne permet de confirmer le diagnostic de neuropaludisme chez ce patient qui a continué son trek pendant 3 j.

e) Etude Mueller *et al.* (2000) (125)

En 2000, Mueller *et al.* ont publié les résultats d'une étude - dont les dates ne sont pas précisées - menée dans deux centres de RDC. Ils ont comparé l'effet curatif de deux méthodes de préparation de 5 g de feuilles séchées d'*A. annua*. Ainsi, 22 malades ont reçu une infusion d'armoise annuelle et 48 autres patients ont été traités par une décoction de cette plante, obtenue par trempage du végétal à 100°C pendant 5 min. Les taux de guérison clinique et biologique ont été évalués pour 5 patients du groupe « Infusion » et pour l'ensemble des patients du groupe « Décoction ». Ils étaient respectivement de 100% et de 92%.

* Critères d'inclusion

Cette étude comporte de nombreux biais à plusieurs niveaux. Commençons par les critères d'inclusion présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 23 : Critères d'inclusion de l'étude Mueller *et al.* (2000) (125) vs critères d'inclusion établis par l'OMS (118)

Critères	<u>Mueller et al.</u>		<u>OMS</u>
	Groupe «Infusion»	Groupe «Décoction»	
Présence d'hématozoaires dans le sang des patients	X	X	Parasitémie comprise entre 2 000 et 200 000 formes asexuées/ μ l
Symptômes subjectifs* du paludisme	X	X	Symptomatologie non évoquée
Température corporelle > 38°C	X		Température axillaire \geq 37,5°C

* Symptômes subjectifs : céphalées, frissons, arthralgies, vertiges, ...

* Diagnostic

Recruter des patients parasités sans plus de précision peut conduire à sélectionner des patients sans accès palustre d'autant plus que l'âge minimal d'inclusion est de 11 ans. Notons que la fièvre est un critère d'inclusion uniquement pour le groupe « Infusion ». Enfin, les auteurs mentionnent que parmi les patients qui auraient pu être inclus dans le groupe « Décoction », 12 d'entre eux n'ont finalement pas été recrutés et n'ont reçu aucun traitement. Une semaine plus tard, 3 de ces patients étaient exempts d'hématozoaires.

A propos de la parasitémie, chez les cinq patients pour lesquels elle a été évaluée quotidiennement, les auteurs précisent que les trophozoïtes ont été comptés à partir d'un volume sanguin d'environ 0,38 μ l.

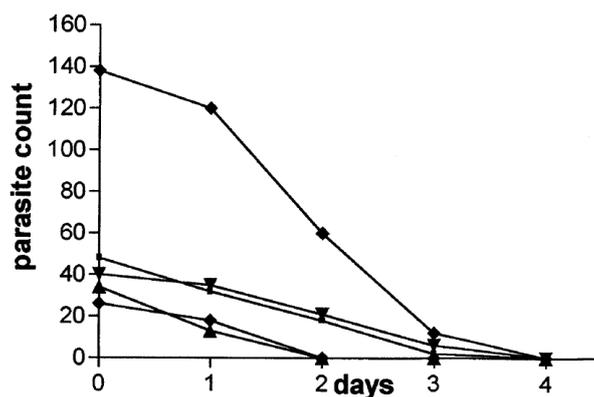


Figure 1 : Parasite counts in thick blood films of five malaria patients undergoing treatment with *A. annua* tea, d'après Mueller et al. (2000) (125)

Selon la figure 1, la parasitémie initiale la plus forte parmi ces 5 individus était de 140 trophozoïtes/0,38 µl, soit 368 trophozoïtes/µl, loin du seuil de 2000 formes asexuées/µl. Cet argument remet en cause la validité du diagnostic d'accès simple.

* Prise en charge et suivi (voir tableau 24)

Tableau 24 : Etude Mueller *et al.* (2000) : Tisane d'*A. annua* : modalités, suivi du traitement et résultats (125)

	Groupe « Infusion »		Groupe « Décoction »
Nombre de malades recrutés	22		48
	5	17	
Parasite	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i> (11) <i>P. malariae</i> (6)	<i>P. falciparum</i>
Suivi clinique	Quotidien	Quotidien	Quotidien
Suivi parasitologique	Quotidien	/	Début + fin du traitement
Durée de traitement	5 j		4 j
Dose journalière de tisane	250 ml x 4		250 ml x 4
Nombre de patients guéris à l'issue du traitement par <i>Artemisia</i>	5	15	44
Guérison parasitologique	5 / 5 (100%)	?	44 / 48 (92%)
Guérison clinique	5 / 5 (100%)	15 / 17 (88%)	37 / 48 (77%)

Parmi les 48 patients du groupe « Décoction », 11 présentaient des symptômes potentiellement imputables au paludisme (1 cas de fièvre) à l'issue du traitement, dont 2 ayant une parasitémie positive à *P. falciparum*. Les deux autres individus parasités à la fin du traitement n'avaient par ailleurs aucun symptôme.

La période de traitement diffère sans raison d'une journée entre les deux groupes. Pourtant, un peu plus loin dans l'étude, les auteurs précisent eux-mêmes que les préparations à base d'*Artemisia* devraient au minimum être données pendant 5 j.

* Efficacité thérapeutique

Bien que les auteurs concluent à une efficacité de 100% dans le groupe « Infusion » et de 92% dans le groupe « Décoction », les critères définissant l'efficacité sont fortement biaisés. En effet, avant de conclure à la réussite d'un traitement, il convient de réaliser chaque jour (sauf à J1) un suivi parasitologique jusqu'à la fin du traitement, ce qui n'a pas été fait systématiquement. Dans cette étude, l'efficacité du traitement par *Artemisia* a été évaluée sur la guérison clinique et parasitologique (voire la seule guérison clinique) le dernier jour de l'administration de l'infusion ou de la décoction, sans établir de suivi jusqu'à J14.

Ainsi, une méthodologie douteuse, des critères fantaisistes et des échantillons de faible puissance constitués d'une population dotée d'une immunisation nous invitent à douter de l'efficacité des préparations à base d'*A. annua* dans cette étude, en particulier chez des patients sans infection prouvée.

Nous allons analyser deux études qui, contrairement aux précédentes, concluent à l'inefficacité du traitement à base de tisane d'*Artemisia*.

f) Etude Mueller *et al.* (2004) (126)

Cet essai contrôlé randomisé ouvert a été conduit en RDC entre février et décembre 2001 et a comparé l'efficacité d'une infusion d'absinthe chinoise par rapport à des comprimés de quinine qui constituait le traitement de référence à cette période.

* Critères d'inclusion/exclusion

Au total, 132 patients semi-immuns âgés d'au moins 18 ans ont été recrutés selon des critères globalement en adéquation avec ceux requis par l'OMS. Le seuil de parasitémie était > 2000 parasites/ μ l. Les malades ayant reçu un traitement antimalarique dans les 2 semaines précédentes ont été exclus. Les urines ont été analysées uniquement dans le bras *Artemisia*.

* Prise en charge et suivi

Le tableau suivant présente la répartition des patients et les modalités d'administration des traitements.

Tableau 25 : Etude Mueller *et al.* (2004) : Groupes et traitements associés à J0 (126)

Groupe	Infusion d'A. annua (5 g/L)	Infusion d'A. annua (9 g/L)	Quinine (500 mg/comprimé)
Nombre de sujets à J0	45	39	48
Posologie	4 x 250 ml/24h soit 1 L/24h		3 x 500 mg/24h soit 1500 mg/24h
Durée (jours)	7		

Notons que la posologie recommandée de la quinine est de 3 prises espacées de 8 h de 8 mg/kg pendant 5 à 7 j pour un sujet de 60 kg. Au cours de cet essai, elle n'a pas été adaptée au poids.

L'équipe médicale n'a contrôlé la prise des infusions qu'une fois chaque matin. Pour ce qui est du groupe quinine, les patients ont été surveillés de J0 à J3. Ainsi, il est impossible de déterminer l'observance des trois types de traitement. Par ailleurs, aucune information sur la surveillance des patients après l'administration des traitements : les patients atteints de vomissements ont-ils bénéficié d'une nouvelle prise ?

Afin d'évaluer l'efficacité des traitements, les chercheurs se sont affranchis de nombreux critères universels en vigueur lors de la réalisation de leur étude (tableau 26).

Tableau 26 : Classification des réponses au traitement de l'étude Mueller *et al.* (2004) (126) vs critères universels (OMS, 2004) (118)

<u>Critères selon les auteurs</u>		<u>Critères selon l'OMS</u>	
Critères d'échec	<ul style="list-style-type: none"> - Apparition à tout moment de signes de gravité du paludisme ou de danger - Parasitémie à J3 \geq parasitémie à J0 - Parasitémie positive à J7 - Parasitémie nulle à J7 suivi d'une récurrence jusqu'à J35 	Echec thérapeutique précoce	<ul style="list-style-type: none"> - Apparition de signes de danger ou de paludisme grave à J1, J2 ou J3, en présence d'une parasitémie - Parasitémie à J2 supérieure à celle à 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 thérapeutique tardif	<p><u>Echec clinique tardif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Apparition de signes de danger ou de paludisme grave après J3, en présence d'une parasitémie, en l'absence préalable de tout critère d'<i>Echec thérapeutique précoce</i> - Présence d'une parasitémie et température axillaire $\geq 37,5$°C, n'importe quand entre J4 et J14, en l'absence préalable de tout critère d'<i>Echec thérapeutique précoce</i>
			<p><u>Echec parasitologique tardif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'une parasitémie à J14 et température axillaire $< 37,5$°C, en l'absence préalable de tout critère d'<i>Echec thérapeutique précoce</i> ou d'<i>Echec clinique tardif</i>
Critère principal d'efficacité	- Taux de guérison parasitologique à J7	Réponse clinique et parasitologique adéquate	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de parasitémie à J14, quelle que soit la température axillaire, en l'absence préalable de tout critère d'<i>Echec thérapeutique précoce</i>, d'<i>Echec clinique tardif</i> ou d'<i>Echec parasitologique tardif</i>
Critères secondaires d'efficacité	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de guérison parasitologique à J14 - Taux de guérison parasitologique à J28 - Taux de guérison parasitologique à J35 - Amélioration/disparition des symptômes du paludisme 		

Le suivi des patients est incomplet : l'état clinique et la température axillaire ont été enregistrés à J3 et J7, mais pas à J1 et J2. Quant à la parasitémie, elle a été omise à J2 alors qu'elle est indispensable pour évaluer l'échec précoce. En outre, selon les auteurs, toute parasitémie positive retrouvée au-delà de J7 est considérée comme une recrudescence et traduit l'échec du traitement. Parmi les critères d'efficacité, l'évaluation des symptômes a été faite sur des critères subjectifs absents du protocole universel.

* Efficacité thérapeutique

Abordons maintenant les résultats pour chacun des trois traitements, évoqués dans le tableau ci-après.

Table 1 : Efficacy of a seven day treatment with *Artemisia annua* preparations in uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria compared with quinine, d'après Mueller et al. (2004) (126)

	<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.

Nous constatons que les taux de guérison parasitologique sont bien plus élevés dans le groupe quinine que dans les deux groupes *A. annua*, et ce de J7 à J35. Si l'efficacité s'étiole au fil du temps pour les trois bras, celle pour les groupes *Artemisia* s'effondre nettement. Les chercheurs concluent à une forte recrudescence du paludisme chez les patients ayant été traités par des infusions d'*A. annua*.

* Effets indésirables

Les effets indésirables, indiscernables de la maladie elle-même, ont une répartition similaire entre les trois groupes. Comme dans les autres études, les préparations d'armoise ont été bien

tolérées. Le seul effet indésirable exclusivement retrouvé dans le groupe quinine est la présence d'acouphènes (27%).

Ainsi, dans cette étude, l'efficacité des traitements est jugée selon des critères le plus souvent objectifs. Malgré certaines failles dans le suivi de l'observance et des patients, les résultats montrent une supériorité de la quinine à tout moment du suivi entre J7 et J35. Les taux de guérison des patients traités par *Artemisia* s'amenuisent réellement à partir de J14, quel que soit le dosage de la plante.

g) Etude Blanke *et al.* (2008) (127)

Il s'agit d'une étude randomisée et en double aveugle, comparant l'efficacité entre une infusion d'*A. annua* et un traitement par sulfadoxine-pyriméthamine. Il a été conduit en Tanzanie, région de transmission intense, entre septembre 2002 et mars 2003.

* Critères d'inclusion/exclusion

Les auteurs précisent que l'échantillon recruté (≥ 18 ans) est constitué d'une population semi-immune à l'égard de *P. falciparum*. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont dans l'ensemble conformes à l'ancien protocole OMS. La parasitémie à l'inclusion était de 2 000 à 40 000/ μ l, excluant donc les patients avec hyperparasitémie. C'est la seule étude qui décrit que les urines de tous les patients ont été analysées pour la détection d'antimalarique.

* Randomisation

Sur un total de 46 individus, 23 répondaient aux critères d'inclusion. Ils ont été répartis dans l'un des trois bras selon une randomisation par blocs. Le tableau 27 présente la répartition des patients et les modalités d'administration des traitements.

Tableau 27 : Etude Blanke *et al.* (2008) : Groupes et traitements associés à J0 (127)

Groupe	Infusion d' <i>A. annua</i> (5 g/L)	Infusion d' <i>A. annua</i> (9 g/L)	Sulfadoxine- pyriméthamine
Nombre de sujets à J0	7	6	10
Posologie	4 x 250 ml/24h soit 1 L/24h		25mg/kg-1,25mg/kg
Durée	7 j		1 j
Placebo	Comprimé à J1	Comprimé à J1	Infusion de racine de gentiane (3,5 g/L) 4 x 250 ml /24h soit 1 L /24h

* Double aveugle

Les auteurs se sont efforcés de mettre en place un placebo dans les trois groupes de traitement. Le choix d'une tisane de racine de gentiane est judicieux car cette plante a la même saveur amère que l'armoise annuelle. En revanche, le double insu a certainement été rompu lorsque l'équipe médicale en charge de la préparation des traitements a dû s'apercevoir de la différence d'aspect notable entre les racines de gentiane et les parties aériennes d'absinthe chinoise.

* Prise en charge et suivi

Le suivi de base des patients était plus rigoureux dans cette étude que dans la précédente, puisque les paramètres cliniques étaient surveillés quotidiennement jusqu'à J7. Cependant, les données d'observance ne sont pas suffisamment étayées. De même, aucune allusion n'est faite au délai de réadministration des traitements après vomissement. Ensuite, afin de juger l'efficacité des différents traitements, les auteurs n'ont pas suivi à la lettre les critères universels mais ont adopté des critères très proches de l'étude précédente, présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 28 : Classification des réponses au traitement de l'étude Blanke *et al.* (2008) (127) vs critères universels (OMS, 2004) (118)

<u>Critères selon les auteurs</u>		<u>Critères selon l'OMS</u>	
Critères d'échec	<ul style="list-style-type: none"> - Apparition à tout moment de signes de gravité du paludisme ou de danger - Parasitémie à J3 \geq parasitémie à J0 - Parasitémie positive à J7 - Toute récurrence jusqu'à J28 	Echec thérapeutique précoce	<ul style="list-style-type: none"> - Apparition de signes de danger ou de paludisme grave à J1, J2 ou J3 en présence d'une parasitémie - Parasitémie à J2 supérieure à celle à 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 thérapeutique tardif	<u>Echec clinique tardif</u> <ul style="list-style-type: none"> - Apparition de signes de danger ou de paludisme grave après J3, en présence d'une parasitémie, en l'absence préalable de tout critère d'<i>Echec thérapeutique précoce</i> - Présence d'une parasitémie et température axillaire $\geq 37,5$°C, n'importe quand entre J4 et J14, en l'absence préalable de tout critère d'<i>Echec thérapeutique précoce</i>
			<u>Echec parasitologique tardif</u> <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'une parasitémie à J14 et température axillaire $< 37,5$°C, en l'absence préalable de tout critère d'<i>Echec thérapeutique précoce</i> ou d'<i>Echec clinique tardif</i>
Critère principal d'efficacité	- Taux de guérison parasitologique à J7	Réponse clinique et parasitologique adéquate	Absence de parasitémie à J14, quelle que soit la température axillaire, en l'absence préalable de tout critère d' <i>Echec thérapeutique précoce</i> , d' <i>Echec clinique tardif</i> ou d' <i>Echec parasitologique tardif</i>
Critères secondaires d'efficacité	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de guérison parasitologique à J14 - Taux de guérison parasitologique à J28 - Amélioration/disparition des symptômes du paludisme 		

* Efficacité thérapeutique

Les résultats sont rapportés dans le tableau suivant.

Tableau 29 : Etude Blanke *et al.* (2008) : Efficacité des traitements par *A. annua* par rapport au traitement par Sulfadoxine-pyriméthamine (127)

Groupe		Infusion d' <i>A. annua</i> (5 g/L)	Infusion d' <i>A. annua</i> (9 g/L)	Sulfadoxine- pyriméthamine (SP)
Nombre de sujets à J0		7*	6	10**
Guérison parasitologique	J7	3/4	4/6	7/9
	J14	1/4	3/6	4/9
	J28	0/4	1/6	3/8

* Exclusion de 3 patients juste après J0 : 1 hypoparasitémie, 2 prises antérieures de SP

**Exclusion de 2 patients : 1 hyperparasitémie à J0, 1 perdu de vue entre J14 et J28

Les symptômes ont régressé ou ont disparu en 3 j dans les trois groupes. La parasitémie a disparu à J28 pour seulement 10% des patients dans le bras *Artemisia* contre 37,5% pour le bras SP. Toutefois, les distinctions entre recrudescences et réinfestations n'ont pas été réalisées par PCR. Les résultats décevants du traitement par sulfadoxine-pyriméthamine peuvent s'expliquer par la résistance de cette bithérapie déjà répandue en Afrique subsaharienne au moment de l'étude.

Malgré des réserves sur la qualité du double insu et un échantillon de patients restreint, cette étude a montré que les tisanes d'armoise annuelle ne sont pas appropriées pour traiter le paludisme simple chez des adultes semi-immuns à l'égard de cette maladie.

Parmi toutes les études analysées, aucune n'est idéale et n'a été menée selon une méthodologie irréprochable. Si les études prouvant l'inefficacité des préparations à base d'*Artemisia* comportent quelques failles, elles ne masquent pas d'ambiguïtés ou de véritables incohérences comme les essais concluant à l'adéquation de ces plantes dans la prise en charge du paludisme simple (voir tableau comparatif suivant). En l'attente de travaux ultérieurs dûment conduits et décrits avec objectivité, les tisanes à base d'*Artemisia* ne doivent pas être utilisées pour traiter la malaria.

Tableau 30 : Tableau récapitulatif et comparatif des études évaluant l'efficacité d'*Artemisia* dans la prise en charge du paludisme

Auteurs	Etude : caractéristiques	Taille de l'échantillon, âge	Pays	Critères d'inclusion/exclusion	Diagnostic	Prise en charge	Traitement	Rando-misation	Double aveugle	Evaluation efficacité thérapeutique	Autres
Munyangi <i>et al.</i> (2018)	Prospective Contrôlée Randomisée En double aveugle	943 individus âgés de 6 à 50 ans Moyenne d'âge : 26 ans	RDC	Limite principale : Immunité partielle des individus	Conforme : -TDR - Frottis sanguin - Goutte épaisse	Inadéquate : - Décalage (24h) entre diagnostic et traitement - Pas de traitement de secours - Patients atteints de vomissements : suivi flou	Infusion d'1 L d' <i>Artemisia</i> (<i>annua</i> ou <i>afra</i>) / 24h pendant 7 j vs Artésunate-amodiaquine pendant 3 j	Oui mais douteuse	Oui mais douteux	Non conforme aux critères de l'OMS. Taux guérison parasitologique à J28 : - <i>A. annua</i> : 96% - <i>A. afra</i> : 89% - CTA : 34%	- Fluctuation des effectifs - Incohérences entre schémas et texte - Seuils de parasitémie à J0 étonnamment élevés - Absence PCR
Zime-Diawara <i>et al.</i> (2015)	Prospective Non contrôlée Ouverte	108 patients > 10 ans	Bénin	Problèmes majeurs : - immunité partielle - seuil de parasitémie inadéquat (> 1000 parasites/ μ l) - vomissements / bilan biologique perturbé : exclusion des patients ?	Eléments clinico-biologiques incompatibles avec le paludisme	- Pas d'indication précise sur le délai de réadministration de la tisane en cas de vomissement - Doute sur l'observance en deuxième partie du traitement	Infusion d'1 L d' <i>A. annua</i> / 24h pendant 7 j (0,5 L par jour chez les enfants de 10 à 13 ans)	Non	Non	Conforme (correction par PCR) Taux d'efficacité clinique et parasitologique : - Avant PCR : 99% à J28 - Après PCR : 100% à J28	-Incohérences entre schémas et texte - Possible utilisation de la plante dans les 20 j avant l'étude
Daddy <i>et al.</i> (2017)	Rétrospective Non contrôlée Ouverte	18 individus âgés de 14 mois à 60 ans	RDC	Individus en échec de traitement par CTA : pas de contrôle de l'observance de celui-ci	Diagnostic d'accès grave reposant sur des critères subjectifs	Non-respect du protocole d'administration de l'artésunate pour les 2 cas détaillés	Après échec de la CTA puis de l'artésunate, traitement par feuilles séchées d' <i>A. annua</i> sur 5 j	Non	Non	Non conforme aux critères OMS Réponse clinique et parasitologique au bout de 5 j : 100%	- Pas de suivi post-traitement - Imprégnation préalable par un traitement antimalarique

Auteurs	Etude : caractéristiques	Taille de l'échantillon, âge	Pays	Critères d'inclusion/exclusion	Diagnostic	Prise en charge	Traitement	Rando-misation	Double aveugle	Evaluation efficacité thérapeutique	Autres
Mueller <i>et al.</i> (2000)	Prospective Non contrôlée Ouverte	53 patients > 11 ans - Groupe décoction : 48 patients - Groupe infusion : 5 patients	RDC	Problèmes : - Immunité partielle - Pas de seuil de parasitémie - Symptômes subjectifs	-Diagnostic reposant sur des critères subjectifs -Parasitémie la plus haute: 368/µl	Durée de traitement différente entre les deux groupes	Infusion d'1 L d'A. <i>annua</i> / 24h pendant 5 j vs Décoction (5 min) d'1 L d'A. <i>annua</i> / 24h pendant 4 j	Non	Non	Non conforme. Taux de guérison parasitologique à l'issue du traitement : - Groupe infusion : 100% - Groupe décoction : 92%	- Pas de suivi post-traitement - Pas de PCR
Mueller <i>et al.</i> (2004)	Prospective Contrôlée Ouverte	132 patients âgés d'au moins 18 ans	RDC	Principale limite : Immunité des patients	Conforme	- Suivi clinique et parasitologique lacunaire - Doute sur l'observance - Vomissement : délai de réadministration ?	Infusion d'1 L d'A. <i>annua</i> (5g) pendant 7 j vs Infusion d'1 L d'A. <i>annua</i> (9g) pendant 7 j vs Quinine (1,5 g/24h) pendant 7 j	Oui (méthode non détaillée)	Non	Globalement conforme Réponse clinique et parasitologique à J28 : - Groupe A. <i>annua</i> 5g : 38% - Groupe A. <i>annua</i> 9g : 37% - Groupe Quinine : 86%	- Critères d'évaluation le plus souvent objectifs, proches des critères OMS - Pas de PCR
Blanke <i>et al.</i> (2008)	Prospective Contrôlée En double aveugle	23 patients âgés d'au moins 18 ans Moyenne d'âge : 20 à 23 ans selon les groupes	Tanzanie	Principale limite : Immunité des patients	Conforme	- Suivi assez complet (légèrement lacunaire concernant la parasitologie) - Doute sur l'observance - Vomissement : délai de réadministration ?	Infusion d' 1 L d'A. <i>annua</i> (5 g) pendant 7 j vs Infusion d'1 L d'A. <i>annua</i> (9 g) pendant 7 j vs Sulfadoxine-pyriméthamine (SP) (25/1,25 mg/kg) sur 1 j	Oui, par blocs	Oui mais douteux	Globalement conforme .Réponse clinique et parasitologique à J28 : - Groupe A. <i>annua</i> 5g : 0% - Groupe A. <i>annua</i> 9g : 17% - Groupe SP : 38%	- Critères d'évaluation le plus souvent objectifs, proches des critères OMS - Pas de PCR - Echantillon de faible puissance

2) Etudes à visée préventive

Il existe nettement moins de publications sur l'utilisation d'*Artemisia* à visée préventive. Cependant, cette pratique tend à émerger chez les Occidentaux séjournant dans des régions impaludées. Nous décrirons deux études conduites chez des voyageurs français ainsi qu'une étude mettant en exergue les vertus d'*A. Annua* dans la protection du paludisme chez des Africains semi-immuns.

a) Etude Ogwang *et al.* (2012) (128)

Cette étude a été menée en 2009 auprès de 132 ouvriers dans une exploitation agricole en Ouganda. Les participants ont été randomisés dans un groupe recevant *A. annua* sous forme de thé (67 sujets) ou dans un groupe placebo (65 sujets) ingérant un thé à base de *Thea sinensis*. Ces infusions ont été administrées hebdomadairement à la dose de 250 ml. Les chercheurs ont relevé le nombre d'accès palustre chez ces individus sur une période de 9 mois ainsi que les déclarations des effets indésirables sur une période de 12 mois.

Les patients ont été recrutés selon les critères d'inclusion mentionnés dans le tableau suivant:

Tableau 31 : Etude Ogwang *et al.* (2011) : Critères d'admissibilité (128)

Contexte physiologique	- Examen physique normal - Fonctions hépatique, rénale et hématologique normales - Test β -HCG négatif chez les femmes
Contexte pathologique	- Antécédent d'au moins 2 épisodes de paludisme dans une année - Pas d'utilisation de médicaments en prévention du paludisme ou de médicaments ou d'herbes avant ou pendant l'étude autres que celles de l'étude - Frottis sanguin négatif envers <i>Plasmodium spp.</i>

Ces critères s'appuient sur les antécédents médicaux des patients et leur utilisation antérieure d'antipaludiques ; par conséquent, il existe un biais de mémoire. De plus, un frottis seul peut engendrer un faux négatif en cas de faible parasitémie, l'association avec une goutte épaisse n'ayant pas été effectuée.

* Randomisation

Les sujets recrutés ont été randomisés selon un rapport 1:1. La randomisation, qui semble avoir été bien conduite, a assuré une répartition équilibrée entre les deux groupes, sauf pour

l'utilisation de moustiquaires : 35,8% dans le groupe *Artemisia* contre 18,5% des témoins (p= 0,025).

* Prise en charge

Les patients du bras *Artemisia* ont reçu chaque mercredi une tisane d'absinthe chinoise de 5 g de poudre sèche dont l'absorption a été surveillée par une infirmière. Les différences d'aspect, d'odeur et de goût entre les infusions *Thea sinensis* et *Artemisia annua* rendent difficile le respect de l'« aveugle ». Les auteurs ont défini la survenue d'un accès palustre au cours des 9 mois de suivi par la présence de symptômes (fièvre, céphalées, douleurs articulaires ou goût amer) associés à un frottis positif. A noter qu'au début de l'étude, il était convenu que le suivi dure 12 mois. Aucun accès palustre n'étant survenu entre le 8^{ème} et le 9^{ème} mois dans le groupe *Artemisia*, le suivi a été ramené à 9 mois.

* Efficacité du traitement en prophylaxie (voir tableau 32 et figure 2)

Tableau 32 : Etude Ogowang *et al.* (2011) : Répartition des accès palustres entre les deux groupes sur une période de 9 mois (128)

		<i>Artemisia</i>	témoin
Nombre de sujets à J0		67	65
Nombre de sujets au terme de 9 mois de suivi		43	41
Nombre d'accès palustre sur 9 mois	0	36 (54%)*	23 (35%)*
	1	19 (28%)	16 (25%)
	2	9 (13%)*	18 (28%)*
	3	2 (3%)	7 (11%)
	4	1 (1,5%)	1 (1,5%)
	>1	12 (18%)*	26 (40%)*

*Différence statistiquement significative

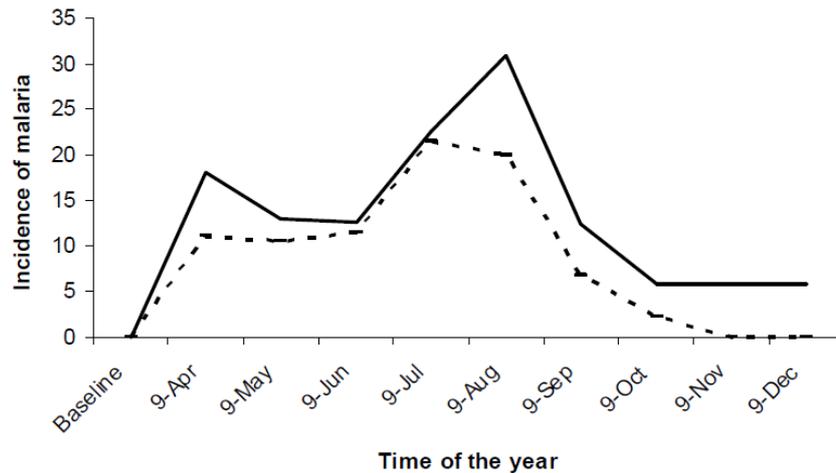


Figure 2 : Monthly incidence of malaria in *Artemisia* (dashed line) and placebo (unbroken line) groups, d'après Ogwang et al. (2011) (128)

Au total, 124 épisodes de paludisme ont été diagnostiqués sur cette période de 9 mois, 89% ayant été causés par *P. falciparum*. Les résultats montrent qu'*A. annua* a réduit le risque de contracter un paludisme de 55% sur 9 mois par rapport au bras placebo. (12/67 vs 26/65 ; p=0,005). L'administration hebdomadaire d'une infusion d'*A. annua* semble donc avoir un effet protecteur. Les auteurs suggèrent que cette protection serait liée à des taux de globules blancs plus élevés, induits par la consommation des tisanes d'*Artemisia* (voir tableau 3). Toutefois, le plus grand nombre d'accès palustre parmi les patients du groupe placebo a pu induire une diminution des leucocytes chez ces derniers.

Table 3 : White blood cells levels in participants on *A. annua* and control groups, d'après Ogwang et al. (2011) (128)

Blood sampling time	Diagnostic marker	Artemisia group Mean \pm SD (n)	Control group Mean \pm SD (n)	Difference (t value)	p value
At baseline	T.WBC	5.76 \pm 1.94 (47)	5.72 \pm 2.02 (49)	0.0899	0.9286
	Lymphocytes	2.45 \pm 0.96 (47)	1.95 \pm 0.83 (49)	1.65	0.1023
	Monocytes	0.67 \pm .68 (47)	0.70 \pm 0.50 (49)	-0.20	0.844
	Granulocytes	2.84 \pm 1.21(47)	3.29 \pm 1.43 (49)	-1.53	0.1306
At 3 months	T.WBC	5.80 \pm 1.77 (33)	6.05 \pm 2.36 (44)	-0.52	0.606
	Lymphocytes	2.37 \pm 0.74(33)	2.35 \pm 1.08(44)	0.084	0.933
	Monocytes	0.54 \pm 0.47(33)	0.72 \pm 0.59(44)	-1.47	0.145
	Granulocytes	2.89 \pm 1.54(33)	3.00 \pm 1.19(44)	-0.34	0.737
At 6 months	T.WBC	5.26 \pm 1.51 (39)	4.71 \pm 1.47 (43)	1.71	0.046*
	Lymphocytes	2.14 \pm 0.72 (39)	1.98 \pm 0.58 (43)	1.13	0.135
	Monocytes	0.49 \pm 0.29 (39)	0.39 \pm 0.18 (43)	1.91	0.029*
	Granulocytes	2.66 \pm 1.03 (39)	2.34 \pm 1.04 (43)	1.39	0.084
At 12 months	T.WBC	6.00 \pm 1.75 (36)	5.21 \pm 1.46 (39)	2.12	0.0187*
	Lymphocytes	2.67 \pm 0.89(36)	2.27 \pm 0.74(39)	2.14	0.0179*
	Monocytes	0.93 \pm 0.42(36)	0.78 \pm 0.29(39)	1.85	0.034*
	Granulocytes	2.41 \pm 1.30(36)	2.17 \pm 0.92(39)	0.94	0.174

Once a week dose of *A.annua* significantly elevated the levels of monocytes by the 6th months of prophylaxis

* Différence statistiquement significative

Bien que la méthodologie de cette étude soit globalement correcte, certains critères d'inclusion sont peu précis. De plus, la notification des cas de paludisme repose sur des critères subjectifs

et l'utilisation plus fréquente des moustiquaires dans le groupe *Artemisia* biaise les résultats. Cependant, cette étude montre une diminution du nombre des accès palustres qui serait expliquée par la stimulation du système immunitaire induite par la plante. Pour autant, le risque de contracter la maladie demeure présent et les effets secondaires de la consommation du végétal ne sont pas connus, le développement possible d'une résistance à l'égard de l'artémisinine n'étant pas à négliger. Enfin, cette étude a été réalisée chez des adultes présentant une immunisation partielle à l'égard de la malaria et de ce fait ne peut être extrapolée chez des individus naïfs.

b) Etude Lagarce *et al.* (2016) (129)

Cette étude rétrospective rapporte deux cas de paludisme grave à *P. falciparum* chez deux Françaises ayant voyagé en Afrique subsaharienne. Les deux jeunes femmes ont déclaré avoir pris une préparation à base d'*A. annua* en prophylaxie du paludisme, durant leur séjour puis à leur retour en France avant leur hospitalisation.

La première patiente de 17 ans avait effectué un voyage au Bénin au cours duquel elle a ingéré une prophylaxie à base d'*Artemisia*. Huit jours après son retour en France, elle présentait une forte fièvre (40°C), des céphalées, des arthromyalgies et des troubles digestifs. Suite à un avis médical, elle a poursuivi son traitement par *A. annua* puis a été hospitalisée en urgence dans une unité de soins intensifs pour un paludisme grave (parasitémie à 12,5%) où elle a été traitée par quinine IV puis atovaquone-proguanil. Aucune allusion n'est faite à l'année de survenue ou encore à la forme de médication (tisanes, gélules) d'*Artemisia* utilisée. Le deuxième cas concerne également une jeune femme, de 18 ans, ayant séjourné au Togo. En parallèle d'une prescription d'atovaquone-proguanil dont on ne sait si elle a été correctement suivie, elle s'est procurée via Internet des capsules d'*A. annua*. Elle a pris ces dernières durant son voyage et dans les 5 j après son retour en France. Trois jours après leur arrêt, elle a présenté une asthénie, des troubles digestifs, puis de la fièvre quatre jours plus tard. La parasitémie à *P. falciparum* a été estimée à 0,34%. Un traitement par quinine lui a été prescrit, mais comme ce dernier était manquant à sa pharmacie habituelle, elle a poursuivi son traitement par capsules d'*Artemisia*. La patiente a ensuite été adressée à l'hôpital dans un état de grande hypotension (60/34 mmHg). Elle a reçu une dose unique de quinine IV avant d'être traitée par artésunate IV 4 j puis artéméther-luméfantine.

Cette étude rapporte deux cas de paludisme grave de voyageurs européens ayant utilisé *A. annua* à des fins prophylactiques. Malgré le caractère rétrospectif et peu précis de cette étude, les complications subies par ces deux patientes sont directement à relier à l'inefficacité de l'*Artemisia* dans la prophylaxie du paludisme.

c) Etude Argemi *et al.* (2019) (130)

Cette étude rétrospective a été présentée à l'occasion des 20^{èmes} Journées Nationales d'Infectiologie qui se sont déroulées à Lyon en juin 2019. Elle a inclus 15 patients porteurs d'un paludisme d'importation (dont 5 graves) à *P. falciparum* au retour d'Afrique et hospitalisés entre 2016 et 2019 après avoir consommé *A. annua* (sous diverses formes) en prophylaxie. Tous ont reçu un traitement curatif conforme aux recommandations qui a permis la guérison dans 100% des cas, bien qu'un patient ait développé une insuffisance rénale chronique. Le tableau suivant détaille les circonstances de l'utilisation d'*Artemisia*, de sa provenance à sa consommation.

Tableau 33 : Etude Argemi *et al.* (2019) : Détails de l'emploi d'*A. annua* en prophylaxie (130)

		Total : n=15 cas
Prescripteur <i>Artemisia</i>	Auto-prescription	11 (73%)
	Conseils médecin traitant	2 (13%)
	Conseils horticulteurs	1 (7%)
	Donnée manquante	1 (7%)
Fournisseur <i>Artemisia</i>	Herboristes / horticulteurs	7 (47%)
	Internet	4 (26%)
	Sur place (paysans)	3 (20%)
	Donnée manquante	1 (7%)
Forme de la préparation	Tisanes	11 (73%)
	Gélules	2 (13%)
	Solution buvable	1 (7%)
	Inconnue	1 (7%)
Observance de la prophylaxie	Totale	7 (47%)
	Partielle	6 (40%)
	Inconnue	2 (13%)

Malgré des données manquantes, les résultats de cette étude montrent que la prophylaxie par *Artemisia* est inefficace. Ainsi, la consommation d'*Artemisia*, quelle que soit la forme, dans la prophylaxie de la malaria est un effet de mode pouvant être à l'origine de lourdes conséquences. Les rares études ayant été conduites montrent l'absence d'efficacité d'*A. annua* ce qui n'est pas surprenant du fait de la très courte demi-vie de l'artémisinine. Dans l'attente d'autres études, les mesures de prophylaxie adaptées reposent sur la chimioprophylaxie et la protection contre les piqûres d'anophèles.

PARTIE IV : *Artemisia* : entre promotion et réfutation

1) Promotion

a) Arguments d'ordre éthique et humanitaires

Convaincus de l'efficacité de l'*Artemisia annua*, d'ardents défenseurs de cette plante – issus ou non du milieu médical – se battent pour faire reconnaître sa supériorité par rapport aux traitements pharmacologiques. Ce mouvement, initié il y a une douzaine d'années par des médecins et chercheurs, s'appuie sur les essais cliniques analysés plus haut (13,121,122, 125,131)). Au Luxembourg, P. Lutgen, retraité de l'industrie de la chimie, est impliqué dans l'ONG nommée Belherb (Réseau belgo-luxembourgeois pour la valorisation des herbes médicinales (13)). Dans le reportage *Malaria Business*, il accuse des délégués de l'OMS et de l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers d'avoir fait barrage à ses demandes de financement auprès du Ministre de la Coopération luxembourgeois. Il obtient un rendez-vous au siège de l'OMS à Genève en 2012 (124). Un mois plus tard, l'OMS publie sur son site un communiqué dans lequel elle désapprouve l'utilisation d'*A. annua*, sous n'importe quelle forme, dans le traitement ou la prévention du paludisme. Elle invoque les mauvais résultats des deux essais décrits plus hauts, l'hétérogénéité de la teneur en artémisinine des plantes et la possible apparition de résistance en raison des doses subcuratives (126,127,132). Mais ces arguments ne suffisent pas à dissuader les partisans de la médecine traditionnelle qui montent au créneau en dénonçant la collusion entre l'OMS et l'industrie pharmaceutique (124). Dans *Malaria Business*, le Dr J. Munyangi révèle qu'en 2013, ses travaux de recherche ont été suspendus et ses échantillons d'*Artemisia* confisqués (124). Il prétend avoir été empoisonné durant l'étude réalisée en 2015 en RDC (131). En 2019, après avoir été détenu à deux reprises, fouetté et frappé avec des crosses de fusil, il quitte son pays pour la France (133). Le chercheur se dit victime des firmes pharmaceutiques (124). Malgré les messages officiels incitant à la prudence,

les études et expérimentations autour de cette plante se multiplient sous l'impulsion de dizaines d'associations européennes. En France, suite au livre d'A. Poussin dans lequel il attribue à *A. annua* sa survie lors d'un trek en Afrique, L. Cornet-Vernet fonde « La Maison de l'*Artemisia* » en 2012 (figures 27 et 28) (124). Son but est d'encourager la culture et l'utilisation de l'*Artemisia* en Afrique subsaharienne pour lutter contre le paludisme, en créant des succursales sur ce continent (11). Son rêve, tel qu'elle le décrit dans *Malaria Business*, est que chaque famille africaine dispose d'un plant d'*A. afra*, dont la culture est plus facile que sa cousine asiatique, afin de consommer de la tisane et de pouvoir éradiquer le paludisme à terme (124).

L. Cornet-Vernet et P. Lutgen font partie des auteurs de l'essai mené en RDC en 2015 (13).



Figure 27 : Page d'accueil du site internet « La Maison de l'*Artemisia* » (11)

Études cliniques

L'efficacité de la tisane ou des comprimés (feuilles et tiges) est dans toutes les études de l'ordre de 98% de taux de guérison*.

* 5g infusé 15mn dans un litre d'eau bouillante à boire sur la journée pendant 7 jours

Nous ne recommandons pas la prise d'*Artemisia annua* ou *afra* en préventif pour les voyageurs allant dans des pays impaludés. Aucune étude clinique n'a été réalisée sur cette catégorie de personnes. Nous travaillons de façon humanitaire pour les populations démunies qui vivent avec le paludisme depuis leur naissance.

ÉTUDES PUBLIÉES

Essai clinique paludisme randomisé en double aveugle sur 957 patients :

Efficacité des tisanes d'*Artemisia annua* ou *afra* comparée à la combinaison ACT (Artesunate-Amodiaquine/ASAQ) dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* dans la zone de santé de Kalima, Maniema, Congo (RDC).

Sous *Artemisia* le taux de guérison parasitaire est de 99,5%.
Il est de 79,5% sous ACT.

[Phytomedicine, Volume 57, April 2019, Pages 49-56](#)

Figure 28 : Promotion d'*A. annua* et *A. afra* par « La Maison de l'*Artemisia* » (11)

En ce qui concerne la partie supérieure de la figure 28, les auteurs n'ont pas pris en compte les résultats des deux études réfutant l'efficacité des infusions d'*Artemisia* en tant que traitement curatif (126,127). Même dans leur étude, les auteurs n'ont pas relevé de tels taux de guérison (13). A propos de la figure du bas, le taux de guérison parasitologique de 99,5% pour les deux espèces d'armoise et celui obtenu avec la CTA ne correspondent pas non plus à ceux de l'étude (13).

C'est surtout depuis la publication de cette étude que la campagne de promotion autour d'*Artemisia* a pris de l'ampleur (13). La diffusion en 2017 du documentaire *Malaria Business* (figure 29) y a également beaucoup contribué. Ce film prétend que « l'*Artemisia* n'est dangereuse que pour ceux qui font de la malaria un business ». Il oppose les défenseurs de l'*Artemisia*, « âmes charitables » face à « l'inertie des institutions et aux intérêts de l'industrie pharmaceutique » (124).



Figure 29 : *Malaria Business* (2017) : affiche du film (124)

La campagne de promotion a entraîné des personnalités non médicales comme Juliette Binoche et Cédric Villani qui ont organisé une conférence sur *Artemisia* à l'Assemblée Nationale le 13

novembre 2018 (134). A noter que L. Cornet-Vernet a également publié un livre intitulé *Artemisia : une plante accessible à tous pour éradiquer le paludisme* (135).

b) Arguments en faveur d'une polythérapie naturelle

Jusqu'à 37 métabolites ont été identifiés dans les tisanes d'armoise annuelle (92). Les partisans de phytothérapie attribuent les vertus antipaludiques d'*Artemisia* non pas à l'artémisinine seule, mais à l'ensemble des molécules qui agiraient en synergie ou à la présence de composés pouvant augmenter la biodisponibilité et l'efficacité de l'artémisinine. Les molécules fréquemment citées sont les flavonoïdes. S'ils semblent être dépourvus d'effet direct sur l'hémine, ils favoriseraient l'interaction de l'artémisinine avec cette porphyrine (136). Certains auteurs ont également postulé que plusieurs composés d'*A. annua* dont les flavonoïdes auraient des propriétés amphiphiles, réhaussant ainsi la faible solubilité de l'artémisinine dans l'eau (103).

Mais le mécanisme qui leur est le plus souvent prêté est la synergie d'activité antimalarique, tel que le rapporte plusieurs études (90,137). L'une des plus notables, réalisée en 1992, a montré que certains flavonoïdes (tableau 34), bien que sans effet sur *P. falciparum* lorsque chacun d'entre eux était administré seul à de faibles concentrations (5µM), potentialisaient sélectivement l'activité de l'artémisinine *in vitro*. Le chrysosplénol D qui est le plus abondant dans l'absinthe chinoise s'est révélé être le plus puissant (138). Une autre étude, publiée 5 ans plus tôt, a montré que la casticine à la concentration de 5 µmol/L induisait une réduction de trois à cinq fois la CI₅₀ de l'artémisinine (139).

Tableau 34 : Activité antiplasmodiale (*P. falciparum*) *in vitro* de différents composés d'*A. annua* seuls ou en association (140), d'après Liu. et al., (1992) (138)

	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ du composé + artémisinine (nM)
Artémisinine	0,03	
Artémétine	26	26
Casticine	24	26
Chrysoplénétine	23	16
Chrysosplénol-D	32	15
Cirsilinéol	36	22,5
Eupatorine	65	30

Certaines études ont montré que l'armoise annuelle comporte, en-dehors de l'artémisinine, de nombreux autres composés à activité antipaludique qui ne se limitent pas aux flavonoïdes. C'est également le cas de certains terpènes, acides phénoliques ou coumarines, mais leur interaction avec l'artémisinine demeure nettement moins connue (90). Une étude de 2017 a évalué l'activité antipaludique d'une thérapie combinée à base d'artémisinine et de 3 composants importants d'*A. annua* (artéannuine B, acide artéannuique et scopolétine) après 4 j de traitement par voie orale sur des modèles murins. Les résultats ont mis en évidence une réduction accrue de la parasitémie (93%) chez les rongeurs traités par les 4 molécules par rapport à ceux traités par l'artémisinine seule à faible dose (31%). Les auteurs ont évoqué une synergie d'activité entre les différents composants, concluant qu'*A. annua* constitue une combinaison thérapeutique naturelle à l'égard du paludisme. Cependant, cette étude menée chez des rongeurs est difficilement transposable à l'homme. De plus, les 4 molécules, composés hémi-synthétiques purifiés, ont été administrées à des doses précises et constantes, ce qui est impossible à réaliser en pratique avec les tisanes (141).

Les partisans de phytothérapie s'appuient sur ces arguments pour montrer que l'*Artemisia* constitue une polythérapie renfermant plusieurs principes actifs synergiques. De ce fait, ces tisanes ne généreraient pas de résistances (142). Pour L. Cornet-Vernet, l'effet antipaludique d'*A. afra*, pourtant dénuée d'artémisinine, « est bien la preuve que d'autres molécules de la plante agissent ensemble » (131).

2) Réfutation

a) Position des autorités de santé

Face à la promotion de l'*Artemisia* relayée par la presse et les célébrités, l'Académie nationale de médecine réplique dans un communiqué le 19 février 2019 (15). De son côté, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP), dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire du 21 mai 2019, alerte sur les risques de l'utilisation des préparations d'*A. annua*. Il note une nette augmentation de l'emploi des tisanes en prophylaxie chez les voyageurs (16). L'Institut de médecine tropicale d'Anvers établit le même constat et rapporte une augmentation des cas de paludisme chez des voyageurs belges n'utilisant que cette tisane comme prophylaxie (143). De plus, le HCSP rappelle qu'entre 2015 et 2017 (16), l'Agence nationale du médicament (ANSM) est intervenue dans le but d'interdire à la vente trois produits à base d'*A. annua* proposés via Internet ou des associations (144-146). *A. annua* et *A. afra* sont prohibées en France (124). Elles ne figurent ni sur les listes A et B des plantes médicinales, ni sur la liste des plantes autorisées dans les

compléments alimentaires (147-149). Par conséquent, il est impossible de se les procurer aussi bien en pharmacie que dans des herboristeries (124). *A. afra* a montré un effet hypotenseur et surtout une potentielle toxicité cardiaque (62). Par ailleurs, l'OMS maintient ses positions par rapport à sa publication de 2012 et déclare en 2019 ne pas soutenir la promotion ou l'utilisation du végétal *Artemisia* sous quelque forme que ce soit pour la prévention ou le traitement du paludisme (61). Les arguments évoqués ci-dessous concernent principalement *A. annua* et accessoirement *A. afra*, qui, rappelons-le, est dépourvue d'artémisinine.

b) Arguments des autorités de santé

1. Variations de teneur en artémisinine dans les préparations obtenues

Cet aspect a été abordé dans la partie II. Ces variations sont liées à des facteurs inhérents et des facteurs extrinsèques aux armoises.

2. Absence de consensus sur le mode de préparation

Les recommandations chinoises les plus anciennes reposaient sur le trempage et l'essorage (voire le pilonnage) de la plante entière fraîche dans de l'eau ou de l'urine (150). Une étude de 2010 a révélé que le jus obtenu après broyage de la plante fraîche contenait 20 fois plus d'artémisinine qu'après infusion de feuilles séchées. Cependant, l'infusion présentait une efficacité d'extraction de l'artémisinine optimisée (54%) par rapport au jus (15%), l'aspect de celui-ci ne donnant guère envie d'y goûter (150). La pharmacopée chinoise traditionnelle recommande l'emploi d'*A. annua* sous la forme d'une infusion réalisée à partir de 4,5 à 9 g de parties aériennes séchées pour traiter les accès palustres (140). Sa version contemporaine préconise l'utilisation de 6 à 12 g de cette plante en décoction pour cette même indication et de 20 à 30 g pour une action analgésique et antipyrétique (10). Si les tisanes de feuilles séchées d'*Artemisia* sont les plus populaires, certains proposent la poudre de feuilles séchées dans des capsules ou des comprimés, ou des lavements par voie rectale en cas de trouble de la conscience (151). Certains conseillent l'utilisation de l'ensemble des parties aériennes séchées, d'autres ne mentionnent que les feuilles. Il n'existe pas non plus de consensus sur la durée d'infusion ou de décoction qui varie de 10 à moins de 30 min selon les sources. Le protocole d'1 L de tisane par jour pendant 7 j est le plus fréquemment recommandé, en buvant 3 X 0,33 L par jour ou 4 X 0,25 L (13,140). Il a été montré que l'eau à 100°C ajoutée à 9 g de feuilles séchées et infusées 10 min produit 24 +/- 5 mg/L d'artémisinine, soit un taux d'extraction de 26%. Faire bouillir le

mélange 2 à 5 min a permis d'augmenter le rendement en artémisinine, alors qu'une durée plus longue (10 min) a entraîné une réduction de l'extraction (tableau 35) (152).

Tableau 35 : Etude Van der Kooy et Verpoorte (2011) : Concentrations et rendements en artémisinine à partir de 9 g de feuilles séchées d'*A. annua* en tisane (152)

Température (°C)	Temps de contact (min)	Concentration en artémisinine (mg/L)	Rendement en artémisinine (%)
100	10	24 +/- 5	26
100	1 au point d'ébullition	47 +/- 7	52
100	2 au point d'ébullition	75 +/- 0,5	82
100	5 au point d'ébullition	75 +/- 2	82
100	10 au point d'ébullition	72 +/- 0,1	79

D'autres études ont également évalué le rendement de feuilles séchées d'*A. annua*. Les tisanes ont été préparées à partir d'infusions ou de décoctions de la plante selon les méthodes suivantes (tableau 36) (153).

Tableau 36 : Etude Răth *et al.* (2004) : Artémisinine obtenue à partir de feuilles séchées d'*A. annua* en tisane (153)

Méthode	Quantité de feuilles du végétal (g)	Concentration en artémisinine (mg/L)	Rendement en artémisinine (%)
A : infusion	5	58	83
Ajout d'1 L d'eau bouillante, repos à température ambiante, filtration	9	88	71
B : décoction	5	37	53
Feuilles bouillies pendant 30 min dans 1 L d'eau, repos à température ambiante, filtration	9	38	30
C : infusion-agitation-pressage	5	60	86
Ajout d'1 L d'eau bouillante, agitation brève du mélange, fermeture du récipient pendant 10 min. Filtration, pressage délicat des feuilles puis repos à température ambiante	9	95	76

Concernant la dégradation de l'artémisinine dans ces tisanes, les études de stabilité indiquent que la molécule ne se dégrade pas à température ambiante pendant 24 h ou 48 h, validant leur préparation une fois par jour (152,154). En revanche, l'influence des caractéristiques de l'eau utilisée sur le rendement et la stabilité n'a pas été évaluée, tout comme l'extraction par l'urine, employée auparavant (61).

3. Concentrations infrathérapeutiques

Les deux études précédentes confirment que les tisanes, quelles que soient leurs méthodes de formulation, produisent des teneurs inconstantes en artémisinine n'atteignant pas 100 mg/L, dose quotidienne nécessaire pour un enfant de 10 kg et 1/5^{ème} de la dose quotidienne pour un adulte. Chez ce dernier, il faudrait boire 5 L de tisane par jour pour obtenir un effet équivalent (61,132). Rappelons aussi que l'artémisinine a une activité antipaludique intrinsèque plus faible que ses dérivés hémi-synthétiques et qu'elle est auto-inductrice de son propre métabolisme, nécessitant une augmentation des doses. Dans la dernière étude, les auteurs ont comparé les paramètres pharmacocinétiques de l'artémisinine entre la méthode C (1 L de tisane préparée à partir de 9 g d'A. annua) chez 14 individus en bonne santé et la prise de comprimés de 500 mg d'artémisinine en se basant sur des études antérieures. L'artémisinine était absorbée plus rapidement sous forme de thé mais la biodisponibilité était similaire. Les concentrations maximales et l'aire sous la courbe (AUC) après la prise de tisane étaient en moyenne respectivement égales à 40% et 16% de celles après la prise de comprimés. Ces valeurs reflètent la faible teneur d'artémisinine contenue dans la tisane qui dans le cas présent était de 19% de la dose contenue dans un comprimé de 500 mg (153).

Ainsi, la consommation d'1 L de tisane par jour durant une semaine en cas d'accès palustre expose à des doses subcuratives. C'est principalement cette raison qui a conduit l'OMS à réfuter l'efficacité de ces tisanes (61,132).

4. Risque d'apparition de résistance

Un autre argument de taille est le risque de développement de résistance à l'artémisinine et à terme aux CTA et à l'artésunate (voir partie II).

5. Inadéquation d'une utilisation en prophylaxie

La très courte demi-vie de l'artémisinine rend impropre l'utilisation de l'*Artemisia* en prévention de la malaria (61).

6. Inefficacité des composés de l'*Artemisia* in vitro

Tous les flavonoïdes n'ont pas un effet synergique à l'égard de l'artémisinine. En 2013, une étude a mis en évidence une diminution de l'activité de l'artémisinine par la casticine. En réalité, c'est le ratio entre les deux molécules qui détermine le type d'interaction. Une synergie est observée lorsque la casticine est présente en quantité 10 à 1000 fois plus importante que l'artémisinine (155). Or, dans la plante *A. annua*, la casticine est environ 10 fois moins dosée que l'artémisinine, d'où une exclusion du renforcement de l'activité antipaludique par ce flavonoïde (156). Par ailleurs, selon une étude récente, le flavonoïde le plus abondant dans la plante n'est pas le chrysofétyl-D mais la casticine, entravant donc légèrement l'activité antiplasmodiale de l'artémisinine (157). D'autres composés de la plante ont également une action antagoniste avec l'artémisinine (155).

Seuls sont considérés comme comportant une activité antiplasmodiale les composés ayant une CI_{50} à l'égard de *P. falciparum* de l'ordre de 10^{-9} g/ml (61). Ainsi, la CI_{50} de l'artémisinine pure est de 5,48 ng/ml. Les autres composés ont des CI_{50} de l'ordre de 10^{-6} g/mL, ce qui signifie que pour avoir une activité antiplasmodiale équivalente à celle de l'artémisinine, leur concentration devrait être 1000 fois plus importante que celle-ci (158). Or, l'artémisinine et les autres composés à activité antipaludique sont présents dans le thé à des concentrations du même ordre de grandeur pour tous, soit en $mg.L^{-1}$ (155).

Des flavonoïdes tels que la casticine et l'artémétine sont retrouvés dans des infusions d'*A. annua*, mais à des doses nettement plus faibles que l'artémisinine. De plus, contrairement à cette dernière, les flavonoïdes se dégradent rapidement dans le thé sur 24 h (156).

Bien que certains chercheurs aient proposé l'administration des feuilles elles-mêmes du végétal plutôt que des tisanes réalisées à partir de la plante, plusieurs études remettent en question le fait que les autres composés puissent jouer un quelconque rôle dans l'activité antipaludique de l'absinthe chinoise, quelle que soit la formulation (156). En effet, certaines d'entre elles

démontrent que l'efficacité des préparations à base d'*A. annua* est corrélée à la teneur d'artémisinine, comme celle dans laquelle le jus obtenu par pilonnage de l'absinthe chinoise fraîche était 20 fois plus concentré en artémisinine que les tisanes préparées à partir de feuilles séchées. Si les deux types de préparation présentaient une activité contre *P. falciparum in vitro*, seul le jus obtenu par broyage a permis l'élimination des parasites chez les souris infectées (150).

Une étude de 2013 a également rejeté l'existence d'une synergie avec l'artémisinine. Les chercheurs ont préparé des infusions à partir de 16 plantes d'*A. annua* et de 2 plantes d'*A. afra*, puis ont déterminé la concentration en artémisinine de chacune des préparations, avant d'évaluer leur efficacité *in vitro* contre *P. falciparum* en mesurant la CI_{50} . Ils ont constaté que les formulations avec la plus faible teneur en artémisinine étaient les moins actives contre *P. falciparum*. Les chercheurs ont également observé que les CI_{50} des échantillons de thé n'étaient pas différentes de manière significative des CI_{50} de l'artémisinine pure de ces mêmes échantillons. Par ailleurs, les extraits formulés à partir d'*A. afra*, plante dépourvue d'artémisinine, n'ont montré aucune activité antipaludique à des concentrations pourtant élevées. L'artémisinine semble donc être l'unique composé doté d'une activité antiplasmodiale (158).

Une étude de 2019 (tableau 37) a comparé l'activité anti *P. falciparum in vitro* de l'artémisinine et des flavonoïdes à partir d'extraits de feuilles d'*A. annua*. Pour ce faire, les chercheurs ont sélectionné trois types de souche du végétal : l'une était de type sauvage; l'une était porteuse d'une mutation perturbant l'enzyme CHI-1 impliquée dans la synthèse des flavonoïdes; la dernière enfin, porteuse de mutations sur une des deux étapes de la biosynthèse de l'artémisinine, la première perturbant l'amorpha-4,11-diène synthase (ADS), enzyme-clé dans la production de la molécule (voir figure 17), la deuxième impliquant une mutation de CYP71AV1 intervenant dans la deuxième phase de la biosynthèse.

Tableau 37 : Etude Czechowski *et al.* (2019) : Teneur des quatre souches d'*A. annua* en artémisinine, flavonoïdes et CI₅₀ associées (157)

	Artémisinine (mg/ml)	Flavonoïdes (mg/ml)	CI ₅₀ (ng/ml)
<i>A. annua</i> sauvage	5,0	0,7	16
Mutation CHI-1	5,0	0	26
Mutation ADS	0,06	0,7	350
Mutation CYP71AV1	0	1	4220

A propos des extraits de feuille comportant la mutation CHI-1, nous constatons une réduction de l'activité antiplasmodiale de 1,6 fois par rapport au type sauvage. Sans doute à cause de la suppression de la synergie de certains flavonoïdes. La mutation sur l'enzyme ADS entraîne une perte de formation de l'artémisinine de plus de 98% ainsi qu'une diminution de l'activité antipaludique de 22 fois par rapport au type sauvage. Enfin, les mutants CYP71AV1 qui produisaient exclusivement des flavonoïdes engendraient une perte d'activité antiplasmodiale de plus de 260 fois par rapport à la souche non mutée. La bioactivité *in vitro* des flavonoïdes contre *P. falciparum* semble donc négligeable comparé à l'artémisinine, seul composé de la plante ayant une véritable action antipaludique (157).

Ainsi, la promotion de l'*Artemisia* est portée par des partisans de phytothérapie et des médias nationaux dénonçant la recherche systématique du profit des industries pharmaceutiques avec la complicité de l'OMS. Cependant, à ce jour, aucune expérimentation dûment conduite n'a montré la supériorité du végétal dans la prise en charge du paludisme. Au contraire, son utilisation sous quelque forme que ce soit, expose les malades à des complications graves et met en péril l'efficacité des traitements à base d'artémisinine actuellement utilisés.

THÈSE SOUTENUE PAR Pierre GAIRARD

**TITRE : ARTEMISIA ET PALUDISME : UNE PHYTOTHÉRAPIE
CONTROVERSÉE**

CONCLUSION :

Le paludisme reste à ce jour la première endémie parasitaire mondiale. La pluralité de ses espèces pathogènes, sa transmission vectorielle, la complexité de son cycle et l'induction d'une immunogénicité partielle alliées à la difficulté d'accès au diagnostic et aux soins dans certaines régions du globe font de la malaria une maladie dont l'élimination constitue un véritable défi.

L'*Artemisia* et le paludisme ont une histoire commune depuis l'Antiquité. *Artemisia annua*, plante asiatique de la famille des Astéracées est utilisée selon la médecine traditionnelle chinoise dans les fièvres périodiques depuis le IV^{ème} siècle après JC. Ce n'est qu'au cours de la guerre du Viêt Nam qu'elle a livré ses secrets en permettant en 1972 la découverte de l'artémisinine, antipaludique de structure complètement nouvelle, d'action rapide et intense. L'absinthe chinoise est actuellement largement cultivée à travers le monde afin de permettre la production des dérivés de l'artémisinine, classe d'antimalariques constituant aujourd'hui le traitement de première intention des accès palustres simples et graves. Sa cousine africaine, *Artemisia afra*, cultivée à moins grande échelle car dépourvue d'artémisinine, est toujours employée sous forme d'infusion pour traiter le paludisme selon la tradition.

En Occident où la médecine naturelle a le vent en poupe, des partisans de phytothérapie s'appuient sur plusieurs études cliniques ayant montré une meilleure efficacité des tisanes d'*Artemisia* par rapport aux médicaments antipaludiques dans le traitement du paludisme. La campagne de promotion autour de l'*Artemisia* a pris une dimension supplémentaire suite à la publication d'une étude menée en République démocratique du Congo en 2015 sur près de 1000 patients et ayant rapporté une supériorité des infusions des deux armoises sur une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine. Le sujet a ensuite bénéficié du soutien de célébrités non médicales, de l'édition d'un livre et de la diffusion d'un reportage, tout en ayant été relayé par la presse grand public. Cependant, comme nous l'avons décrit, les études sur lesquelles se basent les défenseurs de phytothérapie comportent de nombreuses failles, tant sur le plan éthique que méthodologique. Tandis qu'aucune d'entre elles n'applique à la lettre les critères objectifs d'évaluation de l'efficacité des traitements antipaludiques, certaines masquent des biais et incohérences qui auraient dû aboutir au rejet de leur édition.

L'OMS, de même que les instances françaises de santé, désapprouvent l'emploi de l'*Artemisia*, sous quelque forme que ce soit dans le traitement préventif ou curatif du paludisme. Face à cette position et à l'interdiction d'*A. annua* dans certains pays comme la France ou la Belgique, les défenseurs de phytothérapie dénoncent les intérêts des firmes pharmaceutiques et la collusion de l'OMS avec celles-ci. Les autorités de santé évoquent des éléments tangibles : les variations de teneur en artémisinine dans les préparations à base d'*Artemisia*, les doses subcuratives en cette molécule et sa trop courte demi-vie pour une utilisation prophylactique, le risque d'apparition de complications graves du paludisme et l'apparition d'une résistance aux dérivés de l'artémisinine pouvant engendrer la perte des antipaludiques actuels.

Des arguments qui ne convainquent pas les défenseurs de médecine naturelle qui affirment que du fait de la diversité des molécules contenues dans les infusions, les deux espèces d'armoise sont des polythérapies renfermant de nombreux principes actifs agissant en synergie et rendant impossible l'apparition de résistances. Un rôle surtout attribué aux flavonoïdes, molécules aux propriétés antioxydantes abondamment retrouvées chez les absinthes chinoise et africaine. C'est cette dernière espèce qui a permis aux partisans de médecine naturelle d'émettre cette allégation, sachant qu'elle est exempte d'artémisinine. Néanmoins, à ce jour, les études réalisées *in vitro* chez *A. annua* et *A. afra* n'ont pas rapporté l'existence de composés à activité antiplasmodiale à des concentrations suffisantes pour exercer un effet antipaludique, en-dehors de l'artémisinine.

Dans l'attente d'essais cliniques dûment conduits en vertu du protocole en vigueur et décrits avec transparence, des formulations à base d'*Artemisia annua* et *Artemisia afra* ne sauraient être conseillées dans la prise en charge préventive ou curative du paludisme.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 07/05/2020

LE DOYEN


Michel SEVE



LA DIRECTRICE DE THESE :
Pre M. CORNET



LA TUTRICE UNIVERSITAIRE :
Pre M. CORNET



BIBLIOGRAPHIE

1. Paludisme : traitement. In: Vidal Recos Recommandations en pratique. 2015. p. 1888 901.
2. Organisation mondiale de la santé. Rapport sur la tuberculose dans le monde 2019 [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_fr.pdf
3. OMS. OMS | Dix faits sur le paludisme [Internet]. 2016 [cité 28 févr 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/features/factfiles/malaria/malaria_facts/fr/index1.html
4. WHO | World malaria report 2018 [Internet]. WHO. World Health Organization; 2018 [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/report/en/>
5. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales, réussir les ECNi, chapitre 5 : p. 46-76, collections les ouvrages des collèges, 6^{ème} édition octobre 2019, Elsevier Masson
6. La lettre de l'Institut Pasteur. Paludisme, du terrain au laboratoire. sept 2010;(70):1 4.
7. Hsu E. The history of qing hao in the Chinese materia medica. Trans R Soc Trop Med Hyg. juin 2006;100(6):505 8.
8. Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. Nat Med. 11 oct 2011;17(10):1217 20.
9. Martin Danis et Marc Gentilini. Paludisme. In: Médecine Tropicale. Lavoisier; 2012. p. 191 231.
10. WHO | WHO monograph on good agricultural and collection practices (GACP) for *Artemisia annua* L. (archived) [Internet]. WHO. 2006 [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9241594438/en/>
11. La maison de l'Artemisia - Cette plante peut sauver des millions de vie [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <http://maison-artemisia.org/>
12. Artemisia annua - Anamed [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.anamed-edition.com/fr/artemisia.html>
13. Munyangi J, Cornet-Vernet L, Idumbo M, Lu C, Lutgen P, Perronne C, et al. Artemisia annua and Artemisia afra tea infusions vs. artesunate-amodiaquine (ASAQ) in treating Plasmodium falciparum malaria in a large scale, double blind, randomized clinical trial. Phytomedicine. 1 avr 2019;57:49 56.
14. The use of non-pharmaceutical forms of Artemisia [Internet]. 2019 [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail/the-use-of-non-pharmaceutical-forms-of-artemisia>

15. Académie Nationale de Médecine. Communiqué - Proposition d'un traitement du paludisme par des feuilles d'Artemisia [Internet]. 2019. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2019/02/Communique-19-fevrier-2019.pdf>
16. HCSP. Recommandations sanitaires 2019 pour les voyageurs (à l'attention des professionnels de santé) [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2019 mars [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=719>
17. Marc Gentilini, Jean-Pierre Nozais. Histoire du paludisme. In: Paludisme. Ellipses; 1991. p. 17 21.
18. Jean-Charles Gantier. Paludisme et maîtrise des populations anophéliennes. Insectes n°110. 1998;5 10.
19. Pierre Ambroise-Thomas. La petite et la grande histoire du paludisme [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2007 [cité 7 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/la-petite-et-la-grande-histoire-du-paludisme/>
20. Premier cas de paludisme depuis 1972 en Corse. Le Figaro [Internet]. 7 sept 2006 [cité 28 févr 2020]; Disponible sur: https://www.lefigaro.fr/sciences/2006/09/07/01008-20060907ARTFIG90031-premier_cas_de_paludisme_depuis_en_corse.php
21. Paludisme. Données épidémiologiques - Base de données EFICATT - INRS [Internet]. 2019 [cité 28 févr 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Paludisme§ion=donneesEpidemiologiques
22. Malaria Atlas Project [Internet]. 2010 [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://malariaatlas.org/explorer/#/>
23. Cox-Singh et al. Clin Infect Dis, 2008; 45 : 165.
24. Santé publique France. Liste des maladies à déclaration obligatoire [Internet]. 2019 [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>
25. Notre carte mondiale du paludisme [Internet]. Treated.com. 2016 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://fr.treated.com/blog/notre-carte-mondiale-du-paludisme>
26. WHO. Chapitre 7 : Paludisme [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www9.who.int/ith/chapters/ITH_chapter_7fr.pdf
27. Agence nationale de Santé publique. Recommandations sanitaires 2019 pour les voyageurs (à l'attention des professionnels de santé). 21 mai 2019;83.
28. Pierre Aubry et Bernard-Alex Gauzère. Paludisme - Actualités 2019 [Internet]. 2020. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf>

29. Carnevale P, Robert V, éditeurs. 5. La transmission vectorielle des plasmodies humaines. In: Les anophèles : Biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2017 [cité 6 juill 2019]. p. 146 86. (Didactiques). Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/10391>
30. ICI.Radio-Canada.ca ZS-. Éliminer les femelles anophèles pour lutter contre la malaria [Internet]. Radio-Canada.ca. Radio-Canada.ca; [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/671168/paludisme-malaria-chromosomes-anophele-moustique-femelles>
31. Carnevale P, Robert V, éditeurs. 9. Prospective en fonction de l'évolution du climat. In: Les anophèles : Biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2017 [cité 28 févr 2020]. p. 299 311. (Didactiques). Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/10395>
32. OMS | Le paludisme chez les femmes enceintes [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/pregnancy/fr/
33. Prevention C-C for DC and. CDC - Malaria - FAQs [Internet]. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: [http://www.cdc.gov/malaria/about/\[fr-fr\]-faqs.html](http://www.cdc.gov/malaria/about/[fr-fr]-faqs.html)
34. Carnevale P, Robert V, éditeurs. 4. Les principales espèces vectrices. In: Les anophèles : Biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2017 [cité 6 juill 2019]. p. 87 145. (Didactiques). Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/10390>
35. Paludisme. Base de données EFICATT - INRS [Internet]. 2019 [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Paludisme&action=pathologies
36. X. Iriart ; A. Berry. Plasmodium knowlesi: A new Plasmodium implicated in human malaria. What is the risk for travellers? [Internet]. 2012 mars [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/280861178_Plasmodium_knowlesi_A_new_Plasmodium_implicated_in_human_malaria_What_is_the_risk_for_travellers
37. Emergence forte du paludisme à Plasmodium knowlesi en Malaisie [Internet]. VIDAL. 2014 [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/14393/emergence_forte_du_paludisme_a_plasmodium_knowlesi_en_malaisie/
38. Paludisme. In: ECN Pilly - Maladies infectieuses et tropicales - 2016 (4ème édition). ALINEA Plus; 2016. p. 213 20.
39. R. Courseau - C. Ourghanlian - D. Sismeiro - M. Louis. Paludisme. In: Infectiologie - InterPharma (2ème édition). 2015. p. 201 13.

40. WHO | Guidelines for the treatment of malaria. Third edition [Internet]. WHO. 2015 [cité 29 févr 2020]. Disponible sur:
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
41. HCSP. Recommandations de prévention du paludisme pour les voyageurs [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2015 mars [cité 29 févr 2020]. Disponible sur:
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=503>
42. SPILF. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation - Mise à jour 2017 des RPC 2007 [Internet]. 2017. Disponible sur:
<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2017-palu-texte-final.pdf>
43. Évaluation des actes de diagnostic biologique des infections à Plasmodium - HAS [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/argumentaire_paludisme.pdf
44. Delaunay P, Estran-Pomares C, Marty P. Diagnostic du paludisme :Frottis sanguin, Goutte épaisse, Tests antigéniques [Internet]. Journée Nationale de Formation des Infirmières en Infectiologie; 2008 juin 5; Marseille. Disponible sur:
<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI08/Inf/PALU-%20IDE2008-delaunay.pdf>
45. Sandrine Houzé. TDR du paludisme [Internet]. Disponible sur:
http://www.pathexo.fr/docfiles/houze_tdr_paludisme.pdf
46. OMS | Les tests de diagnostic rapide [Internet]. WHO. World Health Organization; 2018 [cité 1 mars 2020]. Disponible sur:
http://www.who.int/malaria/areas/diagnosis/rapid_diagnostic_tests/fr/
47. WHO | Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy [Internet]. WHO. 2009 [cité 4 mars 2020]. Disponible sur:
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241597531/en/>
48. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? [Internet]. 2017 [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)
49. HCSP. Utilisation de la primaquine en traitement radical contre le paludisme à P. vivax et P. ovale en France [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2018 mai [cité 6 juill 2019]. Disponible sur:
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=670>
50. Bellet V. Les vaccins antipaludiques [Internet]. 2016 sept 28; Laboratoire de parasitologie et mycologie médicale - Faculté de pharmacie, Montpellier. Disponible sur:
<https://docplayer.fr/50692858-Les-vaccins-antipaludiques-virginie-bellet-28-09-2016.html>
51. Graves P, Gelband H. Vaccines for preventing malaria (SPf66). Cochrane Database Syst Rev. 19 avr 2006;(2):CD005966.

52. OMS | Questions et réponses sur le programme de mise en œuvre de la vaccination antipaludique (MVIP) [Internet]. WHO. 2019 [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/media/malaria-vaccine-implementation-qa/fr/>
53. Vandoolaeghe P, Schuerman L. [The RTS,S/AS01 malaria vaccine in children aged 5-17 months at first vaccination]. *Pan Afr Med J.* 2018;30:142.
54. Olotu A, Urbano V, Hamad A, Eka M, Chemba M, Nyakarungu E, et al. Advancing Global Health through Development and Clinical Trials Partnerships: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Assessment of Safety, Tolerability, and Immunogenicity of PfSPZ Vaccine for Malaria in Healthy Equatoguinean Men. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(1):308-18.
55. Les premiers moustiques OGM dans la nature - 24 Heures au Bénin [Internet]. 2019 [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.24haubenin.info/?Les-premiers-moustiques-OGM-dans-la-nature>
56. Target Malaria [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://targetmalaria.org/>
57. Des moustiques OGM contre le paludisme : le projet qui fait débat au Burkina. 29 juin 2018 [cité 8 juill 2019]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/afrique/article/2018/06/29/des-moustiques-ogm-contre-le-paludisme-le-projet-qui-fait-debat-au-burkina_5323380_3212.html
58. Third World Network. Les moustiques génétiquement modifiés au Burkina Faso [Internet]. 2018. Disponible sur: http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/Moustiques_g_n_tiquement_modifi_s_au_Burkina_Faso_final_FR.pdf
59. Un champignon *Metarhizium* génétiquement modifié (OGM) pour lutter contre les moustiques vecteurs du paludisme au Burkina Faso [Internet]. Quoi dans mon assiette. 2019 [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: <https://quoidansmonassiette.fr/champignon-genetiquement-modifie-ogm-metarhizium-lutter-contre-moustiques-paludisme-burkina-faso/>
60. Hien TT, White NJ. Qinghaosu. *Lancet Lond Engl.* 6 mars 1993;341(8845):603-8.
61. OMS. The use of non-pharmaceutical forms of Artemisia [Internet]. 2019 [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail/the-use-of-non-pharmaceutical-forms-of-artemisia>
62. Liu NQ, Van der Kooy F, Verpoorte R. Artemisia afra: A potential flagship for African medicinal plants? *South Afr J Bot.* 1 avr 2009;75(2):185-95.
63. Max Rombi, Dominique Robert. Qing Hao (Armoise annuelle). In: 120 plantes médicinales - Composition, Mode d'action et intérêt thérapeutique. Alpen; 2007. p. 383-6.
64. Arhome. HE Armoise annuelle - Oshadhi [Internet]. 2013 [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://arhome.ch/huiles-essentielles/oshadhi-huile-essentielle-armoise-annuelle>

65. Mountain Herb Estate. Wormwood - African [Internet]. 2004 [cité 15 mars 2020].
Disponible sur: <http://www.herbgarden.co.za/mountainherb/herbinfo.php?id=118>
66. Hsu E. The history of qing hao in the Chinese materia medica. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* juin 2006;100(6):505 8.
67. Hsu E. Reflections on the ‘discovery’ of the antimalarial qinghao. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2006;61(6):666 70.
68. Lise Loumé. Prix Nobel de médecine 2015 : le fabuleux destin de Youyou Tu. *Sci Avenir* [Internet]. 5 oct 2015 [cité 10 mars 2020]; Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/prix-nobel-de-medecine-le-fabuleux-destin-de-youyou-tu_29518
69. Mazier D, Thellier M. [Youyou Tu, from Mao Zedong to the Nobel Prize]. *Med Sci MS.* janv 2016;32(1):106 9.
70. Cui L, Su X. Discovery, mechanisms of action and combination therapy of artemisinin. *Expert Rev Anti Infect Ther.* oct 2009;7(8):999 1013.
71. Le Monde. Une plante chinoise contre le paludisme. *Le Monde.fr* [Internet]. 25 nov 2005 [cité 10 mars 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2005/11/25/une-plante-chinoise-contre-le-paludisme_714282_3244.html
72. Nosten F, van Vugt M, Price R, Luxemburger C, Thway KL, Brockman A, et al. Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of Plasmodium falciparum malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study. *Lancet Lond Engl.* 22 juill 2000;356(9226):297 302.
73. Médecins sans frontières. Contre le paludisme, il est temps de passer aux ACT! [Internet]. 2004. Disponible sur: <https://www.msf.fr/sites/default/files/2004-04-15-MSF.pdf>
74. Pilloy J. La lutte contre le paludisme - Le marché de l’artémisinine et des dérivés. *Med Trop (Mars).* 2006;(66):554 7.
75. OMS. Traitement du paludisme - tour d’horizon [Internet]. World Health Organization; 2018 [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/areas/treatment/overview/fr/>
76. ANSM-CNR La Pitié-Salpêtrière. MALACEF (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable - ATU nominative [Internet]. 2015. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/181a21647b7ed15764e3a7f184e4a380.pdf
77. Michel Ratsimbason. Pharmacopée traditionnelle et paludisme [Internet]. Mars 2007 présenté à: Conférence de la 5e édition du Cours international « Atelier Paludisme »; 01:58:00 UTC [cité 26 mai 2019]; Institut Pasteur de Madagascar. Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/atelier-paludisme/fac-2007-michel-ratsimbason>

78. Department of Agriculture, Forestry and Fisheries. Medicinal plants of South Africa [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.daff.gov.za/Daffweb3/Portals/0/Brochures%20and%20Production%20guidelines/Brochure%20Medical%20Plants%20Of%20South%20Africa.pdf>
79. Thring TSA, Weitz FM. Medicinal plant use in the Bredasdorp/Elim region of the Southern Overberg in the Western Cape Province of South Africa. *J Ethnopharmacol.* janv 2006;103(2):261-75.
80. Van der Kooy F, Verpoorte R, Marion Meyer JJ. Metabolomic quality control of claimed anti-malarial *Artemisia afra* herbal remedy and *A. afra* and *A. annua* plant extracts. *South Afr J Bot.* avr 2008;74(2):186-9.
81. Weathers PJ, Arsenault PR, Covello PS, McMickle A, Teoh KH, Reed DW. Artemisinin production in *Artemisia annua*: studies in planta and results of a novel delivery method for treating malaria and other neglected diseases. *Phytochem Rev Proc Phytochem Soc Eur.* juin 2011;10(2):173-83.
82. Segura V. Génétique et amélioration d'*Artemisia annua* L. pour une production durable d'antipaludiques à base d'artémisinine. *médecine/sciences.* août 2010;26(8-9):701-3.
83. SECAAR, Service Chrétien d'Appui à l'Animation Rurale. *Artemisia annua* - Fiche technique de culture (Madagascar-Cameroun) [Internet]. Disponible sur: http://www.secaar.org/documents/documentation/SA6_ARTE.pdf
84. La maison Artemisia. Maison de l'Artemisia : culture des *Artemisia annua* et *afra* - YouTube [Internet]. 2017 [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=sRFD7xNmHic&t=698s>
85. Raphaëlle Dormieu. Sur l'Île-d'Yeu, l'*Artemisia afra* cultivée biologiquement contre la malaria [Internet]. 2017 [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <https://positivr.fr/artemisia-afra-malaria-paludisme-ile-yeu/>
86. Jean Bruneton. Lactones sesquiterpéniques - Principales plantes à lactones sesquiterpéniques - Armoise annuelle (*qinghao*). In: *Pharmacognosie - Phytochimie, Plantes médicinales* - 5^{ème} édition. Lavoisier; 2016. p. 933-8.
87. Bilia AR, Santomauro F, Sacco C, Bergonzi MC, Donato R. Essential Oil of *Artemisia annua* L.: An Extraordinary Component with Numerous Antimicrobial Properties. *Evidence-Based Complement Altern Med ECAM.* 2014;2014:159819.
88. Propriétés huile essentielle Armoise annuelle / *Artemisia annua* - Myrtéa Formations [Internet]. [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: <https://myrtea-formations.com/index.php?mod=aromatheque&act=fiche&ind=336>
89. Ferreira JFS, Benedito VA, Sandhu D, Marchese JA, Liu S. Seasonal and Differential Sesquiterpene Accumulation in *Artemisia annua* Suggest Selection Based on Both Artemisinin and Dihydroartemisinic Acid may Increase Artemisinin in planta. *Front Plant Sci.* 2018;9:1096.

90. Weathers PJ, Towler M, Hassanali A, Lutgen P, Engeu PO. Dried-leaf *Artemisia annua*: A practical malaria therapeutic for developing countries? *World J Pharmacol.* 9 déc 2014;3(4):39-55.
91. Zhang L, Jing F, Li F, Li M, Wang Y, Wang G, et al. Development of transgenic *Artemisia annua* (Chinese wormwood) plants with an enhanced content of artemisinin, an effective anti-malarial drug, by hairpin-RNA-mediated gene silencing. *Biotechnol Appl Biochem.* mars 2009;52(Pt 3):199-207.
92. van der Kooy F, Sullivan SE. The complexity of medicinal plants: The traditional *Artemisia annua* formulation, current status and future perspectives. *J Ethnopharmacol.* oct 2013;150(1):1-13.
93. Huiles essentielles Absinthe africaine (Lanyana) | Myrtéa - Oshadhi France [Internet]. [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: <https://myrtea-oshadhi.com/index.php?mod=detailproduit&idprod=13>
94. OMS. Recommendations for quality requirements when plant-derived artemisinin is used as a starting material in the production of antimalarial active pharmaceutical ingredients [Internet]. 2014. Disponible sur: http://apps.who.int/phint/pdf/b/10.4.6.Recommendations-for-quality-requirements-when-plant-_.pdf
95. Ikram NKBK, Simonsen HT. A Review of Biotechnological Artemisinin Production in Plants. *Front Plant Sci.* 15 nov 2017;8:1966.
96. Catherine Bourgain et Kevin Jean. L'Artémisinine, emblème du meilleur des mondes de la biologie de synthèse | Sciences Citoyennes [Internet]. 2016 [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://sciencescitoyennes.org/lartemisinine-embleme-du-meilleur-des-mondes-de-la-biologie-de-synthese/>
97. David-Bosne S, Clausen MV, Poulsen H, Møller JV, Nissen P, le Maire M. Reappraising the effects of artemisinin on the ATPase activity of PfATP6 and SERCA1a E255L expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Nat Struct Mol Biol.* janv 2016;23(1):1-2.
98. E. Pichard. Actualités en médecine tropicale - Gericco 2012 [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/gericco/2012/2012-GERICCO-Pichard.pdf>
99. OMS. Directives pour le traitement du paludisme. Genève; 2006. 282 p.
100. VIDAL. EURARTESIM 320 mg/40 mg cp pellic - Synthèse [Internet]. 2020 [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/eurartesim-112514.htm>
101. VIDAL. RIAMET 20 mg/120 mg cp - Synthèse [Internet]. 2020 [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/riamet-18327.htm>
102. White NJ. Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs in vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 1997;41(7):1413-22.

103. de Ridder S, van der Kooy F, Verpoorte R. *Artemisia annua* as a self-reliant treatment for malaria in developing countries. *J Ethnopharmacol.* déc 2008;120(3):302-14.
104. Woodrow CJ, Haynes RK, Krishna S. Artemisinin. *Postgrad Med J.* févr 2005;81(952):71-8.
105. Pandey N, Pandey-Rai S. Updates on artemisinin: an insight to mode of actions and strategies for enhanced global production. *Protoplasma.* janv 2016;253(1):15-30.
106. Robert A, Bonduelle C, Laurent SA-L, Meunier B. Heme alkylation by artemisinin and trioxaquinones. *J Phys Org Chem.* août 2006;19(8-9):562-9.
107. Cécile Pérol. Paludisme : le mode d'action du principal traitement remis en question [Internet]. Université Paris-Sud. 2016 [cité 28 août 2019]. Disponible sur: <http://www.actu.u-psud.fr/fr/recherche/actualites-2016/paludisme-le-mode-d-action-du-principal-traitement-remis-en-question.html>
108. Guo Z. Artemisinin anti-malarial drugs in China. *Acta Pharm Sin B.* mars 2016;6(2):115-24.
109. Thétiot-Laurent S. Trioxanes antiparasitaires: mécanisme d'action et nouvelles molécules biologiquement actives. [Internet]. [Toulouse]: Paul Sabatier; 2006. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00567140/document>
110. ANSM. ATU nominative Malacef (Artésunate) 60mg, poudre et solvant pour solution injectable [Internet]. 2013. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/aa3e6590065b857c53dac25959c5f863.pdf
111. ANSM. Interactions médicamenteuses et cytochromes [Internet]. 2017 [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
112. OMS. Status report on artemisinin resistance and ACT efficacy [Internet]. 2018 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274362/WHO-CDS-GMP-2018.18-eng.pdf?ua=1>
113. Sciences et Avenir. Paludisme : la propagation inquiétante de la résistance au traitement [Internet]. Sciences et Avenir. 2017 [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/paludisme-la-resistance-au-traitement-se-propage_110785
114. 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.* mars 2016;200(3):477-90.
115. OMS. Retrait des monothérapies à base d'artémisinine par voie orale [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [cité 14 mars 2020]. Disponible sur:

http://www.who.int/malaria/areas/treatment/withdrawal_of_oral_artemisinin_based_motherapies/fr/

116. Soline Roy- AFP Agence. Paludisme: une inquiétante résistance aux médicaments en Asie [Internet]. Le Figaro santé. 2019 [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/article/paludisme-une-inquietante-resistance-aux-medicaments-en-asie/>
117. OMS. Strategy for Malaria Elimination in the Greater Mekong Subregion (2015–2030) [Internet]. 2015. Disponible sur: https://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/10945/9789290617181_eng.pdf
118. OMS. Evaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme à plasmodium falciparum non compliqué. 2004 [cité 4 mars 2020]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68595>
119. André Gillibert, Stéphane Jauréguiberry, Yves Hansmann, Xavier Argemi,, Jordi Landier, Eric Caumes, Jean Gaudart. Comment on “A. annua and A. afra infusions vs. Artesunate-amodiaquine (ASAQ) in treating Plasmodium falciparum malaria in a large scale, double blind, randomized clinical trial” Munyangi et al., 2019 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02320716/document>
120. de Wit M, Funk AL, Moussally K, Nkuba DA, Siddiqui R, Bil K, et al. In vivo efficacy of artesunate-amodiaquine and artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria: an open-randomized, non-inferiority clinical trial in South Kivu, Democratic Republic of Congo. *Malar J.* 6 sept 2016;15:455.
121. 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.* 1 janv 2015;9(2):692-702 702.
122. 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.* août 2017;32:37 40.
123. Byakika-Kibwika P, Nyakato P, Lamorde M, Kiragga AN. Assessment of parasite clearance following treatment of severe malaria with intravenous artesunate in Ugandan children enrolled in a randomized controlled clinical trial. *Malar J.* 30 oct 2018;17(1):400.
124. Bernard Crutzen. Malaria business : les laboratoires contre la médecine naturelle ? [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=W6TgP5RIsDQ&t=135s>
125. Mueller MS, Karhagomba IB, Hirt HM, Wemakor E. The potential of *Artemisia annua* L. as a locally produced remedy for malaria in the tropics: agricultural, chemical and clinical aspects. *J Ethnopharmacol.* déc 2000;73(3):487 93.

126. 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.* mai 2004;98(5):318 21.
127. Blanke CH, Naisabha GB, Balema MB, Mbaruku GM, Heide L, Müller MS. Herba *Artemisiae annuae* tea preparation compared to sulfadoxine-pyrimethamine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in adults: a randomized double-blind clinical trial. *Trop Doct.* avr 2008;38(2):113 6.
128. Ogwang P, Ogwal J, 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.* 10 oct 2012;11(3):445 53.
129. 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.* mai 2016;23(5).
130. Xavier Argemi, Cedric Etienne, Jean-Philippe Alberti, Olivier Ruyer, Audrey Barrelet, Pascal Delaunay, Christian Chidiac, Alexandre Bleibtreu, Nathalie Colin de Verdière, Christophe Rapp. Paludisme d'importation à *P. falciparum* associé à la consommation d'*Artemisia* à visée prophylactique : une alerte de santé publique. 20èmes Journées Nationales d'Infectiologie; 2019 juin; Lyon.
131. Vanessa Boy-Landry. *Artemisia* et paludisme : la santé entre les mains des Africains. *parismatch.com* [Internet]. 28 sept 2018 [cité 5 janv 2020]; Disponible sur: <https://www.parismatch.com/Actu/Sante/Artemisia-et-paludisme-la-sante-entre-les-mains-des-Africains-1577250>
132. OMS. WHO Position Statement - Effectiveness of Non-Pharmaceutical Forms of *Artemisia annua* L. against malaria [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.who.int/malaria/position_statement_herbal_remedy_artemisia_annua_1.pdf?fbclid=IwAR0V6ZXXxqPnrWC7kj5Y6fvUlv2m80V5Ae4IvdjcumIvrFg7xROVY0rtc6c
133. Paludisme : un chercheur congolais se réfugie en France, s'estimant inquieté pour ses travaux. *Le Monde.fr* [Internet]. 8 juill 2019 [cité 7 mars 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/afrique/article/2019/07/08/paludisme-un-chercheur-congolais-se-refugie-en-france-s-estimant-inquiete-pour-ses-travaux_5486788_3212.html
134. Echanges sur la lutte contre le paludisme - Assemblée nationale, Paris [Internet]. 2018 [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=MIWQE10jxdA&t=538s>
135. Lucile Cornet-Vernet et Laurence Couquiaud. *Artemisia*: une plante pour éradiquer le paludisme. *Actes sud.* 2018. 192 p. (Domaine du possible).
136. Bilia AR, Lazari D, Messori L, Taglioli V, Temperini C, Vincieri FF. Simple and rapid physico-chemical methods to examine action of antimalarial drugs with hemin: its application to *Artemisia annua* constituents. *Life Sci.* 4 janv 2002;70(7):769 78.

137. Ferreira JFS, Luthria DL, Sasaki T, Heyerick A. Flavonoids from *Artemisia annua* L. as antioxidants and their potential synergism with artemisinin against malaria and cancer. *Mol Basel Switz.* 29 avr 2010;15(5):3135-70.
138. Liu KC, Yang SL, Roberts MF, Elford BC, Phillipson JD. Antimalarial activity of *Artemisia annua* flavonoids from whole plants and cell cultures. *Plant Cell Rep.* nov 1992;11(12):637-40.
139. Elford BC, Roberts MF, Phillipson JD, Wilson RJ. Potentiation of the antimalarial activity of qinghaosu by methoxylated flavones. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987;81(3):434-6.
140. Merlin Willcox, Gerard Bodeker, Geneviève Bourdy, Vikas Dhingra, Jacques Falquet, Jorge F.S. Ferreira, Bertrand Graz, Hans-Martin Hirt, Elisabeth Hsu, Pedro Melillo de Magalhães, Damien Provendier, and Colin W. Wright. *Artemisia annua* as a Traditional Herbal Antimalarial [Internet]. 2004. Disponible sur: https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/divers19-12/010035455.pdf
141. Li J, Zhang C, Gong M, Wang M. Combination of artemisinin-based natural compounds from *Artemisia annua* L. for the treatment of malaria: Pharmacodynamic and pharmacokinetic studies. *Phytother Res PTR.* juill 2018;32(7):1415-20.
142. Paludisme : la Maison de l'Artemisia répond à l'Académie de médecine [Internet]. *FemininBio.* [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.femininbio.com/sante-bien-etre/actualites-nouveautes/paludisme-maison-l-artemisia-repond-a-l-academie-medecine-95977>
143. Institut de Médecine Tropicale d'Anvers. La tisane à base d'Artemisia n'est pas un traitement préventif reconnu contre le paludisme [Internet]. 2018 [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.itg.be/F/Article/la-tisane-a-base-d-artimisia-nest-pas-un-traitement-preventif-reconnu-contre-le-paludisme>
144. Dominique Martin. Décision du 11 avril 2017 portant suspension de la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, de la distribution, de la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, de l'importation, de l'exportation, de la publicité du produit dénommé AAE 300 de la société OLILU [Internet]. 2017. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8dfde579bac76ba09cd492d030e7bbec.pdf
145. Dominique Martin. Décision du 22 avril 2015 portant suspension de la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, de la distribution, de la fabrication, de la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, de l'importation, de l'exportation, de la publicité du produit dénommé Artémisia de la société EXSENCE- OGNOPS [Internet]. 2015. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cf4068c6bec65e8be1bfd4b5ea42e539.pdf
146. François Hébert. Décision du 18 février 2015 portant suspension de la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, de la distribution, de la fabrication, de la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, de l'importation, de l'exportation, de la

publicité du produit dénommé Artémisia de la société ORONAT et mis à disposition notamment par l'association Bretagne-Outdoor - ANSM [Internet]. 2015. Disponible sur:

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7a0cfb5e22405248379f9cddc11dc12a.pdf

147. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dc6398f1f676936f296909ec52fc2213.pdf
148. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/78540b2fd3d810d6b18e245c4e7c16a2.pdf
149. Legifrance. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029254516&categorieLien=id>
150. Wright CW, Linley PA, Brun R, Wittlin S, Hsu E. Ancient Chinese Methods Are Remarkably Effective for the Preparation of Artemisinin-Rich Extracts of Qing Hao with Potent Antimalarial Activity. *Molecules*. févr 2010;15(2):804-12.
151. Anamed. *Artemisia annua* [Internet]. 2020 [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.anamed-edition.com/en/artemisia.html>
152. van der Kooy F, Verpoorte R. The content of artemisinin in the *Artemisia annua* tea infusion. *Planta Med*. oct 2011;77(15):1754-6.
153. R ath 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*. févr 2004;70(2):128-32.
154. 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*. mars 2012;62:79-86.
155. Suberu JO, Gorka AP, Jacobs L, Roepe PD, Sullivan N, Barker GC, et al. Anti-plasmodial polyvalent interactions in *Artemisia annua* L. aqueous extract--possible synergistic and resistance mechanisms. *PloS One*. 2013;8(11):e80790.
156. Weathers PJ, Towler MJ. The flavonoids casticin and artemetin are poorly extracted and are unstable in an *Artemisia annua* tea infusion. *Planta Med*. juin 2012;78(10):1024-6.

157. 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.* 2019;10:984.
158. Mouton J, Jansen O, Frédérich M, van der Kooy F. Is artemisinin the only antiplasmodial compound in the *Artemisia annua* tea infusion? An in vitro study. *Planta Med.* avr 2013;79(6):468 70.



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Pierre GAIRARD

ARTEMISIA ET PALUDISME : UNE PHYTOTHÉRAPIE CONTROVERSÉE

RÉSUMÉ : Le paludisme demeure la première endémie parasitaire mondiale. De par leur action parasiticide rapide et intense sur *Plasmodium* spp., les dérivés de l'artémisinine sont les antimalariques recommandés officiellement en première ligne de traitement. Leur courte demi-vie impose de les associer à un antipaludique de longue durée d'action pour constituer les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine qui sont devenues le traitement oral de référence des formes simples depuis 2004. Au sein des zones impaludées où la médecine traditionnelle, pratique séculaire et peu onéreuse, reste ancrée dans les mœurs, *Artemisia annua* et *Artemisia afra*, plantes de la famille des Astéracées, sont employées notamment sous forme de tisane dans le traitement du paludisme. *A. annua* a permis l'extraction de l'artémisinine et sa culture permet toujours l'hémisynthèse des dérivés de l'artémisinine, alors qu'*A. afra* en est dépourvue. En Occident où la médecine naturelle est en vogue, des partisans de phytothérapie se battent pour promouvoir les vertus de l'*Artemisia*, en dépit des désapprobations des organisations de santé. L'argument principal avancé par ces défenseurs de phytothérapie est que ces deux plantes, *A. annua* et *A. afra*, seraient de puissantes polythérapies, synergiques et complémentaires, écartant ainsi tout risque de développement de résistance à l'artémisinine. Dans ce manuscrit, nous détaillons les limites des études cliniques et pharmacologiques avancées comme preuves de l'efficacité de ces plantes dans le traitement préventif et curatif du paludisme.

MOTS CLES : Paludisme, *Artemisia*, Tisane, Phytothérapie, Artémisinine

FILIERE : Officine