UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
Année 2008

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 160

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Alexandre SANNER

le 15 décembre 2008

L'ARTEMISININE ET SES DERIVES : APPORTS DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE CHINOISE DANS LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME CHIMIORESISTANT ET PERSPECTIVES CONTEMPORAINES

Examinateurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Alain Gérard		Président
Monsieur le Professeur Philippe Judlin	}	
Monsieur le Professeur Pierre Gillet	}	Juges
Madame le Docteur Joëlle Deibener	}	

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
Année 2008

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Alexandre SANNER

le 15 décembre 2008

L'ARTEMISININE ET SES DERIVES : APPORTS DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE CHINOISE DANS LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME CHIMIORESISTANT ET PERSPECTIVES CONTEMPORAINES

Examinateurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Alain Gérard		Président
Monsieur le Professeur Philippe Judlin	}	
Monsieur le Professeur Pierre Gillet	}	Juges
Madame le Docteur Joëlle Deibener	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT
Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :	
du 1er Cycle :	**M. le Professeur François ALLA**
du 2ème Cycle :	**M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
Filières professionnalisées :	**M. le Professeur Christophe CHOSEROT**
Prospective :	**M. le Professeur Laurent BRESLER**
FMC/EPP :	**M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE - Guy RAUBER – Paul SADOUL - Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET
Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE - Augusta TREHEUX Michel MANCIAUX – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Marie GILGENKRANTZ Simone
GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH - Michel PIERSON - Jacques ROBERT - Gérard DEBRY
Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI - Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT
Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET
Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard VAILLANT - Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET
Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel WEBER - Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET
Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN – Michel STRICKER - Daniel BURNEL
Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE - Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET
Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Bruno CHENUEL
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire (type mixte : biologique)*

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIEWSKI

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2ème sous-section : *(Réanimation médicale)*

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes)*

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie)*

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)*

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie)*

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Denis WAHL

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie)*

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : *(Chirurgie digestive)*

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne)*

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : *(Pédiatrie)*

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET – Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4ème sous-section : *(Endocrinologie et maladies métaboliques)*

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUEL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Docteur François SCHOONEMAN

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*

Docteur Lina BEZDETNAYA épouse BOLOTINE

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4ème sous-section : *(Génétique)*

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50ème Section : RHUMATOLOGIE

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*

Docteur Anne-Christine RAT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT
Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET
Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET
Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER -

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Alain Gérard,

Professeur de réanimation médicale.

Nous vous sommes très reconnaissants de nous faire l'honneur d'accepter de présider ce jury. Nous sommes très sensibles de la confiance que vous nous avez témoigné en acceptant de diriger ce travail.

Nous avons apprécié votre enthousiasme, votre sens de la pédagogie dans l'enseignement de la médecine humanitaire et des maladies infectieuses et tropicales, ainsi que votre écoute et votre disponibilité pour les étudiants saisis par le virus. Vous nous avez donné envie de nous mesurer à la réalité du terrain.

Recevez ici, par ce travail, le modeste témoignage de notre estime et de notre profond respect .

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Philippe Judlin,

Professeur de Gynécologie et d'Obstétrique.

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir juger notre travail.

Nous avons eu le privilège de suivre vos enseignements lors du deuxième cycle de nos études et d'apprendre à votre contact à la Maternité Régionale. Nous vous en sommes tout à fait reconnaissants.

Veuillez recevoir, avec nos remerciements, l'expression de notre gratitude et de notre respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Pierre GILLET,

Professeur de Pharmacologie fondamentale et de Pharmacologie clinique.

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Vous avez su nous faire part de vos connaissances et nous avons apprécié vos enseignements lors du premier cycle de nos études.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre respect.

A notre Juge,

Madame le Docteur Joëlle Deibener,

Praticien Hospitalier, Docteur en médecine.

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir juger notre travail.

Nous sommes tout particulièrement reconnaissants de votre disponibilité, de votre gentillesse et du dévouement que vous portez à vos patients. Nous avons appris beaucoup à votre contact, tant du point de vue humain que théorique.

Que ce travail soit pour vous l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A ma douce, mon loulou, mes parents, mes frères,

A mes grands parents,

Aux Géhin,

Aux zouaves qui ont rendu ces années étudiantes si courtes et festives,

A la petite merveille à venir….

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES :

INTRODUCTION : 18

I) HISTOIRE DU QINGHAO ET DU PALUDISME : 19
1) Histoire naturelle du qinghao 19
2) Géopolitique de la redécouverte du qinghao 21
3) Histoire de la lutte antipaludique et contexte actuel 24
3-1) Période naturaliste 24
3-2) Période moderne 25
3-3) Période contemporaine 26

II) LA MEDECINE TRADITIONNELLE CHINOISE 29
1) Mythe originel de la Médecine traditionnelle chinoise 29
2) Notions de base de médecine traditionnelle chinoise (MTC) 30
2-1) Le Yin et le Yang 31
2-2) Le Qi 32
2-3) Les cinq Mouvements ou cinq Mutations Wu Xing 33
2-4) Les énergies perverses Xie Qi 34
3) Les herbes dans la MTC 35
4) Utilisation d'Artemisia annua dans la MTC 36
5) Tentative d'approche comparée du paludisme en médecine occidentale et chinoise 37

III) LE PALUDISME : l'homme, l'anophèle et le protozoaire pathogène 41
1) L'agent pathogène : Plasmodium sp. 41
2) Le vecteur : l'Anophèle femelle 43
3) Cycle biologique de Plasmodium sp. 45
3-1) Schizogonie 45
3-2) Sporogonie 46
4) L'Homme face à l'infection 47
4-1) Immunité naturelle 47
4-2) Immunité acquise 47
5) Clinique du paludisme 48
5-1) Accès palustre de primo-invasion à *Pl. falciparum* 48
5-2) Accès palustre à fièvre périodique 48
5-3) Fièvre bilieuse hémoglobinurique 50
5-4) Le paludisme grave 50
5-5) Critères de gravité définis par l'OMS 52
6) Diagnostic biologique 53
6-1) Orientation biologique 53
6-2) Diagnostic parasitologique de certitude 53
7) Répartition géographique du paludisme 56
8) Faciès épidémiologique du paludisme 57

IV) LES RESISTANCES DES PARASITES AUX MEDICAMENTS 59
1) La chloroquine 59
1-1) Histoire de sa découverte 59
1-2) Evaluation de la chloroquinorésistance 60
1-3) Groupes de chloroquinorésistance à l'échelle mondiale 60
2) Concept de sélection médicamenteuse 62
3) Facteurs entraînant l'apparition de résistances 62
3-1) Facteurs sociaux 62
3-2) Facteurs pharmacologiques 64
3-3) Facteurs épidémiologiques 64
4) Mécanismes de la résistance aux amino-4-quinoléines 65
5) Autres résistances médicamenteuses 66
6) Les tests de résistance de Plasmodium falciparum à la chloroquine 67
6-1) Les tests *in vivo* 67

6-2) Les tests *in vitro* ... 70
7) Seuils décisionnels de l'OMS ... *70*
7-1) Problématique de la tolérance ... 70
7-2) Recommandations OMS pour le changement de traitement de première intention dans les pays à transmission intense ... 72

V) ARTEMISIA ANNUA : BOTANIQUE, CULTURE et COMPOSITION CHIMIQUE ... 74
1) Répartition géographique ... *74*
3) Localisation de l'artémisinine dans la plante ... *76*
4) La récolte de l'artémisinine ... *77*
4-1) Extraction ... 77
4-2) Variabilité dans la teneur de la plante et quantification ... 77
4-3) Intérêt de l'huile essentielle ... 78
5) Culture in vivo d'Artemisia annua ... *78*
5-1) Caractère photopériodique de la plante et implications ... 78
5-2) Conditions climatiques ... 79
5-3) Qualité du sol ... 80
5-4) Conditions techniques de la production ... 80
6) Composition chimique d'Artemisia annua ... *81*
6-1) Mono terpènes ... 81
6-2) Sesquiterpènes ... 81
6-3) Flavones ... 82
6-4) Stérols ... 82
6-5) Coumarines ... 82
6-6) Autres composés ... 82

VI) L'ARTEMISININE ET SES DERIVES ... 83
1) COMPOSITION CHIMIQUE ET SYNTHESE ... *83*
1-1) Caractéristiques physico-chimiques de l'artémisinine ... 83
1-2) structure chimique ... 83
1-3) Biogenèse ... 84
1-4) Synthèse de l'artémisinine ... 84
1-5) Dérivés de l'artémisinine ... 85
2) MECANISME D'ACTION ANTIPALUDEEN DE L'ARTEMISININE ... *88*
2-1) Activité du parasite chez l'homme ... 89
2-2) Capacité alkylante de l'artémisinine sur l'hème ... 90
2-3) Action sur les autres protéines parasitaires ... 91
2-4) Autres cibles ... 92
3) PHARMACOCINETIQUE ... *92*
3-1) Paramètres pharmacocinétiques de l'artémisinine et de ses dérivés ... 93
3-2) intérêt des différentes voies d'administration ... 95
4) EFFETS INDESIRABLES ET TOXICITE DE L'ARTEMISININE ET DE SES DERIVES ... *96*
4-1) Neurotoxicité ... 96
4-2) Effets indésirables des dérivés de l'artémisinine ... 97
4-3) Les dérivés de l'artémisinine chez la femme enceinte ... 98
4-4) L'allaitement ... 99
4-5) L'artémisinine chez l'enfant ... 100
4-6) Les interactions médicamenteuses ... 100

VII) INTERETS DE L'ARTEMISININE ET DE SES DERIVES ... 101
DANS LE PALUDISME A PL.FALCIPARUM NON COMPLIQUE ... 101
1) Action schizonticide ... *101*
2) Une clairance parasitaire remarquable ... *103*
3) Inhibition de la gamétocytogenèse ... *104*
4) Réduction de la pharmacorésistance des molécules associées ... *104*
5) Problématique des recrudescences ... *106*
6) Pourquoi les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine ? ... *106*
7) Quelle association dans le paludisme non compliqué à Pl.falciparum? ... *107*
8) Considérations sur le développement des résistances aux ACTS ... *109*
9) Evaluation du coût socio-économique du passage aux ACTs ... *110*

VIII) LES PRODUITS DISPONIBLES ET LEUR UTILISATION CLINIQUE DANS LE PALUDISME SIMPLE ET COMPLIQUE 111
1) Monothérapies à base d'artémisinine et de ses dérivés *112*
1-1) Artémisinine 112
1-2) Artéméther 113
1-3) α/β et β-Artééther 115
1-4) Dihydroartémisinine 116
2) Combinaisons à base d'artémisinine *119*
2-1) Artéméther + Luméfantrine 119
2-2) Artésunate + amodiaquine 120
2-3) Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine 122
2-4) Artésunate + Méfloquine 124
2-5) Autres ACTs 125

IX) L'UTILISATION DE THE D'ARTEMISIA ANNUA 128
1) Efficacité clinique *128*
2) Problème de la dose *131*
3) Considérations d'ordre éthique *133*

X) DISTRIBUTION DES ACTS SUR LE GLOBE ET FACTEURS AFFECTANT LEUR DEPLOIEMENT 135
1) Place des ACTs sur le marché mondial des antipaludéens *135*
1-1) Adoption et déploiement des ACTs par les pays endémiques 135
1-2) Evolution de la demande et de la production sur la période 2001-2007 137
1-3) Marché global en traitement antipaludéen à l'échelle mondiale et part des ACTs par secteur 137
1-4) Quelle planification pour les ACTs ? 139
2) Facteurs affectant le déploiement des ACTs *139*
2-1) Production d'*Artemisia annua* 139
2-2) Durée de conservation des ACTs et implications 141
2-3) Prix de vente des ACTs 141
2-4) Financement des ACTs 144
2-5) Contrefaçon médicamenteuse 145
2-6) Politiques nationales et internationales, exemples de déploiement contrarié des ACTs sur le terrain 146

XI) PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT ET D'UTILISATION DES DERIVES DE L'ARTEMISININE DANS LES PATHOLOGIES NON PALUDEENNES 148
1) Activité antischistosomiale *148*
2) Activité antivirale *149*
2-1) sur le virus de l'hépatite B 149
2-2) sur le virus de l'hépatite C 149
2-3) sur le virus CMV 149
3) Activité immunologique *150*
3-1) Activité immunosuppressive 150
3-2) Effet de l'artémisinine sur le système immunitaire 150
4) Activité anticancéreuse *150*

CONCLUSION **152**

BIBLIOGRAPHIE **153**

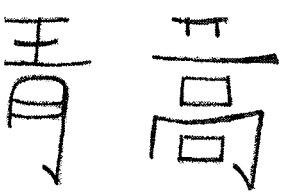
ANNEXE 1 : CALENDRIER DE SUIVI DE BASE DES TESTS IN VIVO DE L'OMS **179**

ANNEXE 2 : CLASSIFICATION DES REPONSES AUX TRAITEMENTS **180**

INTRODUCTION :

Version optimiste, ce pourrait être une histoire de mondialisation heureuse. Comment une plante, le Qinghao soit *Artemisia annua* ou armoise annuelle, connue en Chine depuis plus de deux millénaires, va peut-être soulager l'Afrique et ses enfants du paludisme, et potentiellement révolutionner les thérapies anticancéreuses...si les bailleurs de fonds internationaux, les gouvernements des pays concernés par ce fléau et les multinationales du médicament s'impliquent pleinement, ce qui reste en suspens. Car l'histoire de la malaria concerne les indigents, dans une spirale liant pauvreté et maladie qui s'auto entretiennent, avec des avancées scientifiques dont les pays en développement et anciennes colonies ne voient guère la couleur.

Exhumée de la pharmacopée traditionnelle chinoise revisitée au cœur de la Révolution Culturelle de Mao, l'armoise annuelle, une plante commune largement répandue sur le globe, vit dans les années 1970 une renaissance avec l'isolement du principe actif responsable de son activité antipaludique : le qinghaosu ou artémisinine. Initialement confinée à la sphère d'influence de Pékin, sa diffusion connaît un essor conjecturel: la réduction de l'arsenal thérapeutique avec l'apparition des résistances aux antipaludiques conventionnels projette ce composé et ses dérivés sur le devant de la scène. Aujourd'hui, cette molécule est à l'origine d'une multitude de publications et de travaux internationaux mais le végétal, dont on a révélé le « mystère », n'a pas éveillé le même intérêt chez les occidentaux et les laboratoires pharmaceutiques, les infusions chères à la Médecine Traditionnelle Chinoise suscitant le mépris chez les tenants des sciences « modernes ». L'ethnopharmacologie dont cette plante met en lumière la richesse s'avère pourtant si fondamentale....et les sociétés orientales si riches d'enseignements.



Qinghao en caractères chinois simples [1]

I) HISTOIRE DU QINGHAO ET DU PALUDISME :

1) Histoire naturelle du qinghao : [1-2]

Les tradipraticiens chinois ont utilisé dès 200 avant JC les propriétés fébrifuges des herbes *Artemisia annua* et *Artemisia apicea*, ce sans distinguer les deux espèces et en leur attribuant initialement le même nom, qinghao, soit littéralement l'herbe (hao) bleu-verte (qing).
Les premières traces de son utilisation ont été mises à jour dans une tombe de la dynastie Han dans la province du Hunan : un manuscrit datant de 168 avant JC y expose l'utilisation du qinghao pour le traitement d'une cinquantaine de maladies dont les hémorroïdes en recommandant d'utiliser l'urine comme solvant ; cette pratique est probablement due à la qualité bactériologique supérieure de l'urine vis-à-vis de l'eau au regard des conditions sanitaires précaires de l'époque. L'urine permettait par ailleurs une meilleure extraction de l'artémisinine de la plante.

La première mention manuscrite de l'emploi du qinghao dans le traitement des fièvres figure dans un livre de médecine intitulé Zhou Hou Bei Ji Fang (traité de prescription urgente) de 340 après JC : l'auteur Ge Hong y recommande l'ingestion de jus de qinghao lorsque le patient est confronté à des « fièvres intermittentes », cette notion renvoyant de manière générale aux syndromes fébriles et non spécifiquement aux accès palustres. Cette même période consacre l'emploi de feuilles de qinghao en fumigations, c'est-à-dire brûlées dans et à proximité des habitations pour leurs vertus insecticides.

Shen Gua (1031-1095), un des plus grands intellectuels chinois de l'histoire, est le premier à avoir distingué les deux espèces d'*Artemisia* d'un point de vue botanique : il nota qu'une espèce déploie des feuilles bleu-vertes qui conservent leur teinte émeraude à l'automne alors que l'autre espèce aux feuilles d'un vert vif jaunissent ; il suggère alors que les anciens faisaient principalement usage de la première variété.

C'est Li Shizhen (1518-1593) qui après un travail de compilations des ouvrages anciens et sur les bases de son étude personnelle attribua à chacune de ces deux espèces un nom (dans le célèbre recueil Ben Cao Gangmu) : l'herbe bleu-verte soit le qinghao et l'herbe jaune pâle soit le huanghuahao. Les botanistes actuels leur ont accordé respectivement les dénominations d'*Artemisia apicea* et *Artemisia annua*, ce qui suggère que la distinction opérée par les deux

sages était judicieuse. Mais la science moderne à l'aide de techniques d'extraction de l'artémisinine de ces deux plantes a relevé des concentrations supérieures en principe actif au sein d'*Artemisia annua* (huanghuahao) ce qui contredit l'intuition d'une plus grande efficacité antimalarique d'*Artemisia apicea*, le qinghao de Li Shizhen.

Durant les dynasties Han (environ 200 avant JC-200 après JC) à Tang (environ 600-900 après JC), le qinghao soit probablement *Artemisia apicea* est employé en application locale pour traiter « les poux, les hémorroïdes, les furoncles ainsi que les plaies de tout ordre ». Il est également préconisé dans les « chaleurs persistantes des os et des articulations » et dans les « états de fatigue dus à la chaleur/fièvre ». Ces termes renvoient aux symptômes accompagnant les accès palustres. De plus, il était stipulé que la préparation de qinghao « faisait briller les yeux » et « provoquait la pousse des cheveux ». Sous la dynastie Tang son usage est étendu aux « convulsions aigues » qui se manifestent au cours du neuropaludisme.
Au 12ème siècle, le qinghao est recommandé en première intention pour « éliminer la chaleur/fièvre des os résultant de la fatigue ». Enfin, en 1798 dans l'ouvrage Wen Bing Tiao Bian une décoction l'associe à du *Carapax Trionycis* pour combattre le paludisme.

La médecine traditionnelle chinoise a donc consacré depuis plus de 2000 ans le qinghao dans le traitement des symptômes en relation avec la malaria et il est à noter que la pharmacopée chinoise actuelle recense près de soixante espèces d'*Artemisia* encore utilisées aujourd'hui dans de multiples indications. Ainsi l'ethnopharmacologie qui est « l'étude scientifique interdisciplinaire de l'ensemble des matières animale, végétale ou minérale et des savoirs et pratiques s'y rattachant que les cultures vernaculaires mettent en œuvre pour modifier les états des organismes vivants à des fins thérapeutiques, préventives ou diagnostiques » [3] trouve à travers cet historique une illustration prégnante de son intérêt dans la recherche de nouvelles thérapeutiques notamment antiplasmodiales. La nature représente une source quasiment inépuisable lorsqu'on mesure que seuls 15% des plantes de la planète ont été étudiées sur le plan phytochimique et 6% pour leurs activités biologiques [3]. Sa complexité et son originalité sont parfois telles que la chimie de synthèse s'avère impossible ou non rentable comme dans le cas de la quinine ou de l'artémisinine dont la production actuelle reste tributaire de l'agriculture. L'ethnopharmacologie constitue donc un champ d'investigation de premier ordre qui a étrangement été oblitéré avec l'avènement des sciences modernes, l'homme se détournant de la nature et de ses ressources.

Ge Hong

2) Géopolitique de la redécouverte du qinghao :

L'histoire de la redécouverte de l'armoise annuelle s'inscrit au cœur de la révolution culturelle chinoise (1966-1976), un mouvement initié et voulu par Mao Zedong marqué par de brutaux changements politiques et la crainte féroce de la répression notamment dans les milieux scientifiques. D'une part l'héritage culturel chinois était considéré comme source d'obscurantisme et un frein au progrès de la nation, d'où une volonté farouche de l'éradiquer, les campagnes de rééducation politique en étant un exemple immédiat, dans le même temps le chef spirituel le qualifiait de « salle aux trésors » [4] à même de servir le peuple si adapté aux besoins de la société contemporaine. Ce mouvement de rejet des systèmes traditionnels avait déjà été initié par le gouvernement nationaliste du Guomindang qui aspirait à une modernisation, à la reconnaissance de la science occidentale. Ainsi de nombreux praticiens furent formés à la médecine occidentale (xiyi) et de retour en Chine contribuèrent à l'essor d'une médecine moderne mais également de la médecine traditionnelle (zhongyi). Sous l'impulsion de Mao, ces scientifiques (pharmacologues, chimistes) formés à l'ouest furent amenés à travailler en collaboration ave des tradipraticiens et des historiens afin d'exhumer de la matière médicale chinoise ancestrale les remèdes et techniques les plus pertinents. Cette configuration originale de la recherche en République communiste de Chine a conduit à la redécouverte et à la réappropriation de la pharmacopée au travers de l'étude des ouvrages de référence historique, les *Bencao* ou « Livres des Herbes » vieux de deux millénaires pour les plus anciens.

La ferveur nationaliste en Chine trouve alors un écho tout particulier lorsqu'au cœur de la guerre du Vietnam le gouvernement de Hanoi se tourne vers son voisin et allié pour faire face à l'efficacité déclinante des dérivés de la quinine responsable d'une véritable hécatombe sur

les champs de bataille. Les américains confrontés au même problème sollicitent leurs instituts de recherche : la mefloquine et l'halofantrine sont mises au point au Walter Reed Institute de Boston. Les chinois alors occupés à revisiter la pharmacopée traditionnelle s'orientent vers le *Changshan*, une drogue recensée dans le *Bencao* le plus récent pour ses vertus antipaludéennes et utilisée du temps de la République (1911-1949) [5]. Le qinghao est étudié mais les chercheurs concluent alors à une absence de propriété antipaludique de la plante compte tenu de la non solubilité de l'artémisinine dans l'eau ou l'éther, composé qu'ils ne parviennent donc pas à extraire. Mais l'étude de l'ouvrage « Traité de prescription urgente » rédigé par le sage Ge Hong (284-363 après JC) s'avère décisive : il est en effet le premier intellectuel à recommander l'utilisation du qinghao dans le traitement des « fièvres intermittentes » et la description qui en est faite dans son « Traité de prescription urgente » se révèle centrale quant à l'extraction du principe actif : « prenez une poignée (d'Artemisia annua ou apicea), trempez là dans deux sheng (deux fois 0.2 litres d'eau), broyez les feuilles et buvez la préparation ainsi obtenue » [1].

A partir de ces conseils, l'équipe du professeur Tu Youyou développe une technique d'extraction à basse température et isole en novembre 1971 le principe actif du qinghao, l'artemisinine. Le mode opératoire préconisé par Ge Hong, à savoir le recours à une infusion de feuilles fraîches et non séchées de qinghao, a trouvé plus tard sa justification scientifique : l'émulsion ainsi obtenue présente une concentration supérieure en artémisinine. L'utilisation de la plante brute préparée suivant ce procédé pourrait constituer une avancée non négligeable dans le traitement du paludisme dans les pays en développement, d'autant que son caractère rustique la rend cultivable sous de nombreuses latitudes.

En août 1972 une première publication clinique rapporte que 21 patients de Pékin atteints de paludisme ont été traités avec des extraits de qinghao, ce avec succès pour 90% d'entre eux. A cette époque la structure de l'artémisinine n'est pas encore connue et c'est en 1973 que l'équipe du professeur Tu Youyou aboutit à la synthèse de la dihydroartémisinine pour prouver que le principe actif (su en chinois) a un groupe cétone : elle ignore alors que cette dihydroartémisinine se révèle bien plus efficace sur les plasmodies que le composant naturel, l'artémisinine ou qinghaosu.

D'autres dérivés de l'artémisinine sont rapidement synthétisés dans les villes de Shanghai et Guangzhou et des entreprises pharmaceutiques à Kunming (Kunming Pharmaceutical

Corporation) et Guiling passent à la production agricole d'armoise annuelle. Ces mêmes firmes sont encore aujourd'hui les principaux pourvoyeurs en dérivés de l'artémisinine et donc incontournables pour les laboratoires occidentaux.

Mais la découverte chinoise se perd dans l'océan du mépris occidental pour la médecine traditionnelle dans un contexte d'extrême méfiance à l'égard de Mao. Le qinghaosu diffuse uniquement dans la sphère d'influence de Pékin : Vietnam, Cambodge et sud de la Chine où 20 millions de malades souffrent alors du paludisme. Ces nouveaux médicaments ne passent pas à l'Ouest également du fait de l'efficacité des traitements déjà disponibles jusqu'à la fin des années 1980. « A l'époque le paludisme était beaucoup mieux contrôlé que maintenant. Quand on voit la notoriété actuelle de l'artémisinine, on ne peut imaginer à quel point nous en ignorions tout à l'époque » témoigne Gilles Roche directeur du programme Impact Malaria chez Sanofi-Aventis.

Au cours des années 1990, la prise de conscience de l'aggravation des résistances s'opère et les laboratoires occidentaux dont l'image a été largement écornée par leur refus du développement de médicaments génériques notamment dans le traitement du sida tentent de se racheter une moralité en s'intéressant à un marché considéré comme insolvable car africain. L'OMS consacre définitivement cette nouvelle classe d'antipaludiques en novembre 2001 en affirmant que « le plus grand espoir mondial de fournir un traitement au paludisme vient de Chine ».

La première utilisation à grande échelle en Afrique d'un dérivé de l'artémisinine a lieu au Kwazulu-Natal (Afrique du Sud) où le Ministère de la Santé recommande dès 2000 le recours à des thérapies combinées artéméther-luméfantrine sur la base de travaux thaïlandais [6]. Elle confirme les attentes : la région a en effet connu de 1995 à 2000 une dramatique augmentation de la morbi-mortalité palustre liée à une réinvasion du vecteur *Anopheles funestus* hautement anthropophile et résistant aux pyréthrinoïdes ainsi qu'à des résistances croissantes de *Plasmodium falciparum* à la sulfadoxine-pyriméthamine ; en l'espace d'un an l'emploi des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (Artemisinin based Combined Therapies en anglais) et la réintroduction concomitante du DDT (pulvérisations intradomiciliaires) permettent une chute des décès et des admissions de 89 %, deux ans plus tard les décès liés au paludisme grave ont diminué de 97 % [7].

Aujourd'hui de Novartis à Sanofi-Aventis en passant par Glaxo-Smith-Kline, tous les géants de l'industrie pharmaceutique commercialisent ou annoncent la mise à disposition d'ACTs. Ils rivalisent d'annonces tendant à démontrer leur volonté de renoncer à faire du profit dans ce domaine avec des partenariats financés sur des fonds publics qui sont montés.

Parallèlement la production de qinghao se révèle stratégique à un moment où la demande de traitements fait plus que décupler : la récolte chinoise est déterminante pour les laboratoires. Ainsi Novartis produisait-il 100 000 traitements en 2000 contre 60 millions en 2005 sur la base d'une association avec l'OMS pour produire le Coartem® à prix coûtant. Ses besoins pour 2005 de l'ordre de 30 tonnes d'artéméther le rendent tributaire de la firme KPC chinoise qui fournit le gros de la matière première, implications géopolitiques immédiates en perspective. Selon le Beijing News du 24 novembre 2004, « la plante pourrait rapporter des milliards aux laboratoires et paysans chinois » [8]. Mais l'armoise annuelle verdit déjà au Kenya, au Nigéria, en Tanzanie et au Rwanda et pour la première fois dans l'histoire de l'industrie pharmaceutique un grand groupe privé, Sanofi-Aventis, s'est associé à une organisation non gouvernementale, la Drugs for Neglected Diseases Initiative créée en 2003 par Médecins sans Frontières, pour produire et distribuer un médicament ACT baptisé ASAQ® [9]. Ce nouveau produit n'étant par ailleurs pas breveté, les laboratoires du monde entier peuvent le synthétiser et faire ainsi jouer les lois de la concurrence économique pour un moindre coût répercuté sur les populations locales. Vers une mondialisation heureuse ?

3) Histoire de la lutte antipaludique et contexte actuel:

3-1) Période naturaliste :

L'écorce de quinquina, le premier atout décisif dans la lutte contre le paludisme, provient de l'Amérique du Sud où, ironie du sort, la maladie n'existait peut-être pas à l'époque précolombienne : il est en effet possible que *Pl.vivax* et/ou *Pl.malariae* aient été présents chez les Amérindiens à cette époque mais *Pl.falciparum* semble y avoir été introduit par les esclaves africains [10]. Cette écorce au moment de sa découverte par les moines jésuites au XVII^{ème} siècle était déjà connue des indigènes du Pérou et d'Equateur pour ses vertus antipaludéennes [11]. Nouvelle ironie de l'Histoire : elle constitua rapidement une arme

majeure de l'expansion coloniale notamment en Afrique considérée alors comme le pays des fièvres, tombeau de l'homme blanc. Son usage se répandit aux XVIII^{ème} et XIX^{ème} siècles dans les administrations coloniales et les armées en Amérique du Sud, Asie et Afrique, aux Etats-Unis en prophylaxie pour les ouvriers des chemins de fer. Le quinquina puis la quinine isolée par Pelletier et Caventou en 1820 resta pratiquement le seul traitement antimalarique jusqu'à la Seconde Guerre Mondiale.

Mais le halo mystérieux qui entourait les fièvres n'était pas dissipé. En 1880, Alphonse Laveran découvrait l'agent pathogène de la malaria, le *Plasmodium*, et dans la décennie qui suivait le cycle du parasite était élucidé par Ross en Inde et par Grassi et al. en Italie. Les connaissances sur la biologie des parasites et des vecteurs, ainsi que sur l'épidémiologie et la chronologie de la maladie avancèrent à pas de géant : l'anophèle fut formellement incriminée dans la transmission des plasmodies en 1900 par Manson [12].

En Europe et en Amérique du Nord, l'augmentation du niveau de vie et l'amélioration de l'habitat entraînaient dès la fin du XVIII^{ème} une régression spontanée des fièvres. Mais le paludisme restait très vivace dans les péninsules et les îles méditerranéennes : Italie, Balkans, Corse, Sardaigne, Sicile et Chypre. La lutte s'organisa dès lors en fonction des nouvelles connaissances et la suppression du maillon intermédiaire, l'anophèle, devint l'objectif de tous les hygiénistes car elle devait permettre d'éliminer la maladie. Associée au traitement et à la prévention par la quinine, la lutte antilarvaire par drainage et traitement chimique des gîtes obtint des résultats notables en Europe du Sud, aux Pays-Bas, aux Etats-Unis et en Afrique du Nord mais les essais en Afrique sub-saharienne et dans le monde tropical en général furent loin d'être concluants.

3-2) Période moderne :

Il fallut attendre 1945 et la fin de la Seconde Guerre Mondiale pour que la lutte antipaludique trouve un nouveau souffle avec la découverte des insecticides de synthèse et notamment du DDT (1939-1936 par Müller). Parallèlement, à partir de 1936 et surtout de 1940, lorsque les sources d'approvisionnement en quinquina d'Indonésie tombèrent aux mains des Japonais, la recherche de nouveaux médicaments de synthèse s'intensifia conduisant à la découverte de la chloroquine et de l'amodiaquine. A partir de 1955, pendant la période euphorique de l'éradication impulsée par la 8ème assemblée mondiale de la santé à Mexico, la plupart des

pays sur tous les continents, sauf l'Afrique tropicale, bénéficièrent de programme de lutte à base de pulvérisations intradomiciliaires de DDT ; le malathion notamment fournissant une alternative aux traitements des foyers résistants au DDT (premiers cas décrits en 1951 en Grèce). Le paludisme fut éradiqué dans un certain nombre de pays mais surtout les surfaces impaludées et la prévalence de la maladie chez leurs habitants diminuèrent de plus de 70% [11]. Cependant, dès 1962, il apparaissait dans les zones pilotes d'Afrique de l'Ouest que l'arrêt de la transmission du paludisme était impossible par les moyens alors disponibles [13]. Mais l'Afrique n'ayant pas été incluse dans le Programme mondial d'éradication, ces observations trouvèrent peu d'échos dans les organisations internationales et le projet d'étude Garki initié par l'OMS ne fit que reconnaître cette impossibilité vingt années plus tard en 1980.

En 1969, au Congrès international de Médecine tropicale et du paludisme de Téhéran, Gabaldon, un des pères de l'éradication, confessa l'utopie d'un tel objectif et son impuissance à le réaliser dans son propre pays, le Venezuela. Cette annonce fit l'effet d'une bombe et amena l'OMS à revoir sa politique: une stratégie de « contrôle » fut adoptée (anglicisme se traduisant par « lutte » en français). Parallèlement, la résistance aux médicaments, en particulier la chloroquine, commença à poser des problèmes dès les années 1960 sur les frontières Colombie-Venezuela et Thaïlande-Cambodge avant de se généraliser à partir de 1980. Durant les vingt années qui suivirent, les programmes d'éradication furent donc progressivement abandonnés et remplacés par des programmes de lutte mal définis en terme d'objectifs et de limites de contrôle de la maladie. Entre 1970 et 1985, au cœur de ces tergiversations, on assista au doublement du nombre des cas de paludisme jusqu'à atteindre plusieurs millions annuels hors d'Afrique. Seule la recherche de nouveaux médicaments fut positive avec la découverte de l'halofantrine, de la méfloquine et du qinghaosu.

3-3) Période contemporaine :

En 1992, un programme mondial de lutte contre le paludisme fut proposé à la conférence ministérielle d'Amsterdam : il était basé sur une stratégie adaptée à l'épidémiologie, à l'écologie et aux capacités socio-économiques des différents pays, en s'attelant au diagnostic et à la prise en charge structurelle et médicamenteuse des malades, la prophylaxie des groupes à risque (femmes enceintes en particulier), la protection individuelle et la lutte antivectorielle, ainsi qu'à la prévention et à la lutte contre les épidémies. Le programme Roll Back Malaria

lancé en 1998 et en œuvre actuellement constitue en quelque sorte une réactivation des principes de la lutte antiplasmodiale édictés en 1992. Il est encore trop tôt pour évaluer aujourd'hui les résultats de ce nouveau programme dont l'instauration se révèle difficile pour des raisons financières, un obstacle chronique, par manque de personnel qualifié et motivé, et de la tiédeur de la volonté politique, souvent affirmée mais moins fréquemment concrétisée, ce à tous les échelons des gouvernements et administrations locaux aux bailleurs de fonds internationaux. L'initiative de Bamako qui prônait dès 1987 une participation financière de la collectivité à travers le recouvrement du coût des soins de santé primaire (forfait à débourser par médicament délivré généralement) a tenté de revitaliser les systèmes de soins et d'assurer leur pérennité en impliquant les populations locales dans le contrôle, la gestion et l'éducation pour la santé. Reste que certains médicaments non génériqués, donc chers mais pourtant essentiels, demeurent inaccessibles pour ces communautés qui se mobilisent.

Un partenariat entre l'OMS, l'UNICEF, la Banque Mondiale, USAID parmi d'autres organisations non gouvernementales et entreprises privées a donc vu le jour en 1998 : le programme Roll Back Malaria affichait dès 2000 une politique volontariste avec l'objectif de diminuer de moitié d'ici 2010 le nombre de décès dû au paludisme : cette annonce faite à Abuja (Nigéria) le 25 avril 2000 durant le Sommet international pour faire reculer le paludisme a ainsi entériné l'utilisation dans les pays en développement confrontés au paludisme de quatre associations médicamenteuses à base d'artémisinine, avec dès 2001 des recommandations onusiennes à l'appui. La déclaration d'Abuja invitait par ailleurs les pays signataires à organiser une veille sanitaire pour disposer de données statistiques sur la morbi-mortalité du paludisme aux échelons locaux et nationaux, à réduire voir supprimer les droits de douane sur les moustiquaires, insecticides et antipaludéens (droits s'élevant parfois jusqu'à 50% du prix d'achat comme au Nigéria, Sénégal, ...), à promouvoir la recherche d'un vaccin contre le *Plasmodium*, ainsi qu'à explorer les pharmacopées traditionnelles pour en exhumer d'éventuelles thérapeutiques. C'est cet effort, cette politique, qui doit aujourd'hui se concrétiser sur le terrain.

Ces vingt cinq dernières années l'OMS a demandé aux scientifiques du monde entier d'apporter leur concours au développement de nouveaux produits de lutte contre le paludisme ; la réduction de l'arsenal thérapeutique du fait des résistances faisant peser une lourde hypothèque sur l'avenir de ce combat. Seule la recherche de nouveaux médicaments a été concluante avec les dérivés du qinghaosu tandis que l'élaboration d'un vaccin reste à ce jour

en suspens. Mais les progrès considérables en biologie moléculaire avec le séquençage du génome humain, du génome des *Pl.falciparum* et d'*An. gambiae* suscitent de grands espoirs comme fils conducteurs pour le développement de molécules cibles et d'insecticides, les mécanismes de résistance sont de mieux en mieux connus et l'isolement de moustiques transgéniques réfractaires aux plasmodies ouvrent des perspectives à long terme. En attendant les miracles éventuels des *high techs*, l'urgence de la situation requiert d'utiliser au mieux les thérapeutiques déjà disponibles et d'intégrer rapidement les nouveautés thérapeutiques. Parallèlement la médecine traditionnelle dont l'étude a permis la mise au point des ACTs demande à être sérieusement évaluée, d'une part parce qu'elle recèle probablement d'autres molécules candidates comme l'arbuste *Quassia amara* de Guyane ou les racines de *Cochlospermum tinctorium* du Burkina Faso, d'autre part parce qu'elle constitue le principal mode de recours aux soins des populations victimes de la malaria : on estime en effet que 80% de la population mondiale utilise la médecine traditionnelle [3] et que 75% de la population ne se soigne que par des remèdes traditionnels [14]. Certains de ces remèdes comme le *Strychnos myrtoides* utilisé à Madagascar ont d'ailleurs la propriété d'augmenter l'effet des médicaments conventionnels tels que la chloroquine ou possèdent une activité prophylactique vis-à-vis du paludisme comme la « bière indienne » fabriquée à base de racines d'*Ampelozizyphus amazonicus* et utilisée par l'armée brésilienne, ou le « malaria congo » (*Geissospermum spp.*) en Guyane.

Affiche de la Journée Mondiale contre le Paludisme, avril 2004

II) LA MEDECINE TRADITIONNELLE CHINOISE :

1) Mythe originel de la Médecine traditionnelle chinoise :

Les traces de la médecine traditionnelle chinoise (MTC) se perdent dans les temps mythologiques et la légende rapporte que Huang Di, « l'Empereur Jaune », s'imposa comme seigneur suprême de l'univers ; il en occupa le centre, laissant à Yan Di, « l'Empereur Ardent », le sud [15].

On dit que…Yan Di avait un corps d'homme et une tête de bœuf, sa bienveillance l'amena à enseigner aux hommes comment cultiver les cinq céréales, ce qui lui valut le titre de Shen Nong, « le Divin Laboureur ». Il utilisait un fouet magique pour savoir si une plante était vénéneuse ou non et pour déterminer la nature intrinsèque de celle-ci ; il pouvait donc le cas échéant envisager sa prescription pour traiter telle ou telle maladie ; il lui arrivait même de goûter une plante pour en tester les effets : son corps transparent lui permettait de découvrir la partie de l'organisme lésée par le poison et sa clairvoyance lui fournissait l'herbe appropriée pour en guérir. Un jour vint cependant où le poison eut raison de son savoir….

On reconnaît à son rival Huang Di des qualités de thérapeute parmi une multitude d'avancées techniques et scientifiques qu'on lui prête ainsi qu'à ses ministres. A l'un le pilon et le mortier, à l'autre l'arc mais aussi le char, le bateau, le miroir, le tambour et même la gamme chromatique ou encore l'arithmétique. Ce serait l'un d'entre eux Wu Peng qui aurait fondé la médecine.

La tradition a également conservé le nom de trois médecins de cette époque mythique : Yu Fu qui se serait distingué comme chirurgien, Lei Cong et Qi Bo deux célèbres acolytes de Huang Di.

Quoi qu'il en soit de l'historicité de Huang Di et de Shen Nong, et à fortiori de leur science, l'un et l'autre ont donné leur nom à deux grands ouvrages fondamentaux de la Médecine Chinoise : le « Huang Di Nei Jing », «Classique de l'Interne (sous-entendu de Médecine Interne) de l'Empereur Jaune », encore traduit par « Canon de la Médecine » et le « Shen Nong Ben Cao Jing », ou « Compendium de Matière Médicale du Divin Laboureur » [2], ouvrages auxquels se réfèrent encore de nos jours toutes les écoles d'acupuncture et de phytothérapie chinoise car ils ont été la source d'inspiration de nombreux traités médicaux ultérieurs.

2) Notions de base de médecine traditionnelle chinoise (MTC) : [16-17-18]

La MTC vieille de cinq millénaires ne peut être résumée dans le chapitre qui suit, l'exposé qui en est fait a pour seul objectif de l'introduire au lecteur et de replacer le qinghao dans son contexte culturel originel, de sorte que nous ne ferons que l'effleurer.

La tradition chinoise (du latin *tradere* transmettre), doctrine transmise de siècle en siècle originellement par la parole et l'exemple et enrichie des enseignements taoïste et confucianiste, s'appuie sur un postulat selon lequel il existe un Grand Ordre du Monde, Immuable, s'incarnant en l'Homme comme en toute chose, pivot de solidarité entre le monde humain et le monde cosmique permettant au Sage, qui sait observer, d'extrapoler les lois du macrocosme en méditant sur son propre microcosme et vice versa. C'est cette conception cosmologique du Monde qui caractérise la pensée traditionnelle chinoise dans laquelle à l'idée d'un Être Suprême se substitue celle d'un Principe unique, universel mais non personnalisé : le Dao (Tao dans l'ancienne écriture phonétique). Le Dao est donc en quelque sorte le symbole de l'Unité Primordiale, de l'Harmonie Universelle, du juste milieu. C'est la Voie du Sage que les taoïstes refusent de nommer, de définir, pour ne pas en limiter le sens, la subtilité. De par sa nature immanente, en deçà de la manifestation, le Dao ne peut donc être abordé que par ses effets à travers la Dualité du Monde manifesté, dualité fondamentale exprimée en chinois par les qualificatifs Yin et Yang.

Idéogramme du Tao [19]

La MTC s'appuie donc sur des théories fondamentales qui sont à la base de la philosophie et de la culture chinoise, elle participe en quelque sorte à une tentative d'expliquer le fonctionnement de l'univers, de la nature et de l'homme, la cosmogonie d'un peuple. Elle s'appuie sur les concepts d'énergie ou Qi, les cinq mouvements ou Wu Xing, le Yin et le Yang et l'interrelation immuable qu'entretient chaque être, chaque chose dans l'univers.

2-1) Le Yin et le Yang :

陰 [阴] 陽 [阳] Idéogrammes du Yin et du Yang [19]

Les idéogrammes chinois pour le Yin et le Yang symbolisent les côtés ombragé et ensoleillé d'une même colline, ainsi le premier est-il froid, obscur, passif, caché, lourd, se rattachant à tout ce qui est féminin et le second chaud, clair actif, visible, léger, masculin. Rien n'est jamais entièrement Yin ou Yang, tout est relatif, interdépendant comme le jour qui ne peut être envisagé que par rapport à la nuit : si le Yang croît, le Yin décroît (et inversement) et chacun porte en lui les germes de l'autre. Pour donner un exemple relatif à la thermodynamique plus accessible à l'occidental, Yang désignerait la tendance à la plus grande agitation de la matière, au rayonnement, contrastant avec le Yin qui désignerait les états froids, immobiles, denses et ordonnés. Caractères constamment en balance et en interaction, Yin et Yang sont opposés et complémentaires dans tout phénomène dont ils permettent de relativiser l'existence et la fonction, dynamique du Dao de la vie en perpétuelle mutation.

C'est autour de la dialectique créée par cette bipolarité et cette balance énergétique que s'articule le diagnostic en MTC. Lorsque le Yin et leYang sont réciproquement équilibrés au sein du corps humain, le patient est en bonne santé, propre à entretenir une vie de bonne qualité dont une moindre vulnérabilité à la maladie. Cette bonne santé conforme au Principe, à l'Ordre du Monde lui permet d'échapper à l'énergie perverse le Xie ou de l'éliminer au plus vite grâce à une parfaite connaissance de Soi et surtout des défenses, Wei, parfaitement adaptées. Le traitement s'attache donc à reconquérir cette harmonie intérieure, cette homéostasie, mais aussi à la préserver.

La médecine dans son anatomie, sa physiologie, sa pathologie s'appuie sur cette dualité-complémentarité Yin-Yang en décrivant des parties Yang du corps (le haut, le dos, la gauche, l'extérieur) par rapport à d'autres Yin (le bas le ventre, la droite, l'intérieur). Devant toute manifestation de la maladie, le médecin aura à déterminer si elle est due à une anomalie du Yin ou du Yang (par carence, excès, stagnation, ...).

2-2) Le Qi :

Ce concept pourrait être traduit par énergie, souffle, dynamisme, il correspond en fait à la force qui naît de la confrontation du Yin et du Yang, un principe d'animation de la Matière « c'est quelque chose d'invisible qui est toujours en mouvement » (Pr Wu Dun Xu) [18]. Si le Qi est à l'origine UN, il se particularise, prend des qualités, des couleurs, des noms différents selon les circonstances de temps et de lieu où il se manifeste. C'est ainsi que l'on parle de Qi Yin ou Qi Yang selon qu'il est respectivement d'origine ou de qualité Terrestre ou Céleste. De même, lorsqu'il est grand ou intense on l'appelle Tai, moindre ou moyen Shao, terminal ou extrême Jue. Quant à l'être humain Ren, représentant emblématique de toute la création, il est considéré par les Chinois comme une combinaison des Qi du Ciel et de la Terre tel un véritable nœud de Qi dont la mort consacrerait la dissociation. Dans la Trinité chinoise Ciel-Homme-Terre où l'Homme-Ren est médian, médiateur, les Qi Yang du Ciel vont descendre féconder la Terre, les Qi Yin de la Terre vont répondre à l'action du Ciel et monter vers lui. Ces Qi qui traversent l'Homme sont caractérisés au niveau du corps en trois modalités Yin et trois modalités Yang par des trajets longitudinaux appelés méridiens Mai. On distinguera donc six grands axes énergétiques : Tai Yin, Shao Yin, Jue Yin et Tai Yang, Shao Yang, Jue Yang. Chaque axe est la continuité de deux méridiens, l'un relié au pied Zu, l'autre relié à la main Shou, ce qui donne douze méridiens dits principaux ou ordinaires, véritable charpente énergétique de l'Homme chargée de sa cohésion structurale, de toutes les communications, de toutes les régulations, impliquée dans sa propre régénération permanente et dans sa synchronisation aux rythmes cosmiques. Sur ces méridiens viennent résonner toutes les fonctions de l'organisme en particulier celles des viscères pour lesquels les Chinois ont précisé des liaisons ou relations privilégiées: méridien relié à un organe (foie, cœur, rate, ...), à une entraille (vessie, intestin, vésicule, ...), à une fonction (maître cœur, triple réchauffeur à l'origine du Qi authentique Zhen Qi reliant l'Homme à ses origines) ou à une réserve d'énergie (vaisseau gouverneur, vaisseau conception). Certains endroits de ces trajets sont accessibles à un point d'acupuncture où l'énergie se concentre : le thérapeute peut ainsi en faciliter la circulation, régulariser le Yin-Yang et les perturbations d'un organe en relation avec un méridien donné.

2-3) Les cinq Mouvements ou cinq Mutations Wu Xing :

Ce sont cinq types de dynamisme, de nature, de qualité qui servent à étudier les caractéristiques spécifiques de toute manifestation physique et psychique. Ils vont permettre de situer l'énergie dans ses métamorphoses, de comprendre les relations qui peuvent s'établir entre les différentes manifestations de la nature et d'anticiper leurs évolutions. Ils sont le bois, le feu, la terre, le métal et l'eau et complètent avec le Yin et le Yang la théorie énergétique.

Tableau des principales correspondances énergétiques des cinq mouvements

BOIS	FEU	TERRE	METAL	EAU
est	sud	centre	ouest	nord
vent	chaleur	humidité	sécheresse	froid
jeune Yang	Yang plein	équilibre	jeune Yin	Yin plein
croissance	luxuriance	plénitude	moisson	repos
foie	coeur	rate	poumons	reins
vésicule	Intestin grêle	estomac	gros intestin	vessie
acide	amer	doux	piquant	salé
vue	goût	toucher	odorat	ouïe
bleu-vert	rouge	jaune	blanc	noir
colère	joie	réflexion	tristesse	peur
cris	rire	chant	sanglot	plainte
printemps	été	5ème saison	automne	hiver

Ces cinq éléments entretiennent entre eux des relations selon deux modalités : l'engendrement et le contrôle. L'engendrement les relie selon un lien de causalité : l'eau engendre le bois, le bois engendre le feu, le feu engendre la terre, la terre engendre le métal, le métal engendre l'eau. Le contrôle les relie selon un lien d'obligation : le bois contrôle la terre, la terre contrôle l'eau, l'eau contrôle le feu, le feu contrôle le métal, le métal contrôle le bois. Ce bel équilibre est fragile et dès qu'un des cinq mouvements est déficient ou excessif, le cycle harmonieux se détraque et les manifestations morbides apparaissent, l'engendrement ne se fait plus et le contrôle devient tyrannie. Par exemple un excès de chaleur sur le foie (organe du bois) engendrera un goût amer (manifestation du feu), une humidité excessive qui envahit la rate

(manifestations de la terre) conduira à une crainte excessive du froid (manifestations de l'eau) suivant le principe de contrôle.

La MTC distingue parmi les viscères deux catégories à envisager comme des entités fonctionnelles plus qu'anatomiques: les organes Yin qui sont des viscères pleins et les entrailles Yang qui sont des viscères creux sujets à des alternances vide/plein. Ils sont ainsi couplés suivant des associations Yin-Yang du type :

- foie (Yin)-vésicule biliaire (Yang)
- rate (Yin)-estomac (Yang)

Chaque organe ou entraille a des fonctions physiologiques et psychologiques propres : par exemple la vésicule biliaire stocke et sécrète la bile, sa fonction mentale est la prise de décision, ses perturbations provoquent des troubles digestifs, une lassitude. Mais par ailleurs toute perturbation du foie s'accompagne d'un déséquilibre du couple Yin-Yang correspondant....

2-4) Les énergies perverses Xie Qi :

Elles représentent les mouvements susceptibles d'entraîner des maladies et figurent des éléments climatiques déplacés (froid en été, chaleur en hiver) ou particulièrement intenses pour leurs saisons auxquels un organisme déficient sera réceptif.
On distingue :

- le vent qui provoque des symptômes d'apparition brusque tels que tremblements, convulsions, raideurs, affections des poumons, de la peau et des muscles.
- Le froid qui contracte et fige : contractures, paralysies, ...
- La canicule : lèvres sèches, soif, transpirations, agitation,....
- L'humidité : elle perturbe les mouvements de l'énergie et provoque des sensations de lourdeur, des sécrétions troubles. La rate est la plus souvent atteinte avec des selles pâteuses, des éruptions suintantes. L'humidité se mêle à la chaleur et au froid principalement.
- La tiédeur, la chaleur, le feu sont des degrés d'atteinte de la chaleur et se manifestent par des rougeurs, fièvres, soif, agitation jusqu'à des troubles de la conscience et des saignements caractéristiques du feu.

Par analogie climatique les manifestations d'origine interne seront donc classées suivant ces termes.

3) Les herbes dans la MTC :

La MTC utilise les techniques d'acupuncture et ses dérivés (moxibustions, ventouses, ...), la thérapie par les massages (kinésithérapie), des exercices respiratoires combinés aux mouvements et à la méditation imprégnés des philosophies taoïste, confucianiste ou bouddhiste (Qi-Gong, Tai Chi Chuan), la diététique et la pharmacopée pour l'élaboration de médicaments à base de minéraux, animaux ou végétaux, les herbes représentant la principale matière première.

Dans la MTC, les plantes sont classées suivant :

- leur nature : fraîche, froide (nature du Yin), neutre, tiède ou chaude (nature du Yang) selon l'effet thermique obtenu sur l'organisme du patient,
- la direction du mouvement énergétique qu'elles engendrent soit un mouvement ascendant, descendant, entrant ou sortant,
- la saveur en relation avec les cinq éléments et les flux énergétiques, avec des effets physiques propres à chacune des cinq saveurs :
    - ✓ douce tonifiante,
    - ✓ acide, collectrice, astringente,
    - ✓ salée assouplissante, humidificatrice
    - ✓ amère qui assèche (l'humidité) et disperse (au sens de purger un toxique, une fièvre), descendante et entrante
    - ✓ piquante, disperse, stimule le Qi, montante et sortante.

Les différents produits d'une préparation seront donc utilisés suivant leur nature et saveur afin d'obtenir par exemple une élimination des énergies perverses tel qu'un excès de chaleur interne en recourant à une plante froide (*Artemisia annua, Coptis chinensis*, ...) ou une tonification de l'énergie saine dans une optique préventive, et combinés suivant les différents rôles qui leur sont attribués dans la prescription : ainsi « l'empereur » sera l'élément fondamental de la préparation avec le premier rôle thérapeutique et sera prescrit à sa dose maximale, le « ministre » renforcera l'empereur et jouera sur un des aspects de la maladie, le « conseiller » renforcera les deux premiers en opérant sur les aspects seconds du problème et en contrôlant ou atténuant leurs effets, l' « ambassadeur » orientera la prescription vers la zone à traiter en harmonisant l'action de chacun des produits. La prescription d'un remède

unique « ordonnance simple » convient quant à elle à une maladie mettant en jeu un seul mécanisme pathologique, ce qui est rare dans la pratique.

Ces préparations pourront se présenter sous la forme de poudres, décoctions, pilules, comprimés, sirops, extraits, onguents, ... et mêlées à des adjuvants comme le vinaigre, le miel, le gingembre, le sel ou le vin également à même d'en modifier leur nature ou saveur d'où l'extrême complexité dans leur maniement.

A noter que lorsque un praticien de MTC consulte un patient, il collecte des informations basées sur l'interrogatoire, l'observation, l'olfaction, l'audition et la palpation (notamment du pouls radial) qui le conduisent à déterminer le syndrome ou Zheng correspondant, lui-même nuancé en fonction des symptômes présents. Ce syndrome peut renvoyer à des maladies différentes d'un point de vue occidental et une même maladie peut correspondre à des syndromes différenciés dans la MTC. De sorte qu'une préparation similaire sera employée dans des pathologies différentes et qu'une même maladie pourra être traitée avec des préparations distinctes.

4) Utilisation d'*Artemisia annua* dans la MTC :

Yeung décrit dans une courte monographie les propriétés d'*Artemisia annua* comme telles : « plante amère piquante et froide, indiquée dans les cas d'humidité chaleur sur les méridiens du foie et de la vésicule biliaire » [12], ce qui constitue en médecine chinoise le diagnostic du paludisme dans sa forme commune (voir le comparatif symptômes occidentaux-syndromes chinois de la malaria plus loin). Un autre exemple de son emploi dans le traitement de la malaria est fourni par la préparation classique Qing Hao Bie Jia Tang retrouvée dans le texte du Wen Bing Tiao Bian de 1798 après JC [12]: *Artemisia annua, Carapax Trionycis, Folium Mori, Pollen, Rhizoma Anemarrhenae*, et *Cortex Moutan* y sont associées. *Artemisia annua* évacue la chaleur des méridiens et diminue la température, *Carapax Trionycis* (carapace de tortue d'eau) nourrit le Yin et contribue également à diminuer la fièvre ; l'association de ces deux ingrédients a pour effet d'éliminer la chaleur sans blesser le Yin. Ils constituent donc les éléments empereur de la préparation mais *Artemisia annua* agit aussi comme ambassadeur en harmonisant ces actions. *Cortex Moutan* et *Rhizoma Anemarrhenae* renforcent l'action des deux précédents jouant en cela le rôle d'éléments ministres alors que *Folium Mori* et *Pollen* opèrent en tant que conseillers. Cette décoction est recommandée dans le traitement du

paludisme de type Shao Yang où la chaleur domine; elle requiert une posologie de qinghao de 1,5 à 3 Qian (1 Qian=3.125g) portée à ébullition avec les autres ingrédients et réduite à deux verres pris en deux fois avant la crise fébrile.

Ge Hong le célèbre sage chinois avait lui apprécié les vertus curatrices du qinghao dans le traitement du paludisme au stade de montée de vent du foie, à rapprocher du Paludisme pestilentiel Zhang Nüe (dans la classification moderne de MTC) qui sévit dans les régions montagneuses et marécageuses du sud de la Chine et que nous sommes tentés d'imputer à *Pl. falciparum*. L'action du qinghao infusé s'apparente ici à une détoxification.

Les indications thérapeutiques du qinghao en MTC recouvrent également le traitement des maladies fébriles ou Wen Bing, des dysenteries chroniques (graines d'*Artemisia* utilisées en hiver et jeunes pousses au printemps d'après le recueil Ben Cao Shi Yi), le traitement de la gale et du prurit,....

Nous arrêtons là cette sélection de recettes thérapeutiques dont le foisonnement et la complexité sont tels qu'elles se révèlent inaccessibles au novice, occidental de surcroît. Il est néanmoins essentiel de noter que le qinghao est employé dans la MTC au sein de préparations individuelles, non standardisées, en fonction des présentations cliniques de chaque patient. Il est ainsi toujours associé à un ingrédient qui complète ou modifie son action de sorte qu'il est adapté aux besoins d'un individu.

5) Tentative d'approche comparée du paludisme en médecine occidentale et chinoise :

Symptômes occidentaux [20-21-22-23]	Syndromes chinois [16-17-24]
Accès de primo-invasion du sujet non-immun : fièvre continue ou irrégulière, parfois rémittente, symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) et pseudo grippaux (céphalées, myalgies, arthralgies), à phase prodromique	Atteinte du Tai Yang : fièvre, crainte du vent/froid, raideur du cou, céphalées, courbatures, pouls superficiel
	Atteinte de la couche du qi : fièvre, crainte légère du froid, céphalées, transpiration légère, mal de gorge, gorge rouge

	Chaleur humidité sur la rate : manque d'appétit, lourdeur, nausées, vomissements, douleurs abdominales, selles molles et nauséabondes, céphalées, urines peu abondantes.
	Chaleur humidité sur le foie et la vésicule biliaire : fièvre, urines peu abondantes, douleurs de la poitrine et des hypochondres, jaunisse, goût amer, nausées, vomissements, perte de l'appétit
Phase d'état typique de l'accès de primo-invasion : triade frissons-chaleur-sueurs avec frissons et malaise intense pendant 1 à 2 heures puis fièvre d'ascension rapide à 40°C chez un malade au faciès congestif pendant 1 à 4 heures suivie de sueurs profuses accompagnant la défervescence thermique suivant un rythme de répétition des accès : ✓ tous les deux jours pour la fièvre tierce à *Pl. vivax* (très régulier dans la synchronisation des accès) et *Pl. ovale* (avec un accès typique d'emblée sans prodromes), *Pl. falciparum* plus rarement responsable d'une fièvre tierce avec plutôt une fièvre rémittente, continue ou irrégulière (fièvre tierce plus fréquemment chez le sujet prémuni) ✓ tous les trois jours pour la fièvre quarte à *Pl. malariae* Obnubilation ou agitation, ictère hémolytique à bilirubine libre et pâleur anémique peuvent être observées. Evolution par rechutes pour *Pl.vivax, ovale* et *malariae* et vers l'aggravation pour *Pl.falciparum* avec l'accès pernicieux.	Shao Yang [25] : Symptômes moitié en surface (Biao) moitié en profondeur (Li) par atteinte de la zone charnière Ban Biao Ban Li avec sensation de chaud et froid alternés, sueurs, douleurs des hypochondres et de la poitrine, nausées, goût amer, gorge sèche, vertiges, vision trouble, pouls tendu et fin, enduit blanc et glissant d'un seul côté de la langue ; *Dans classification contemporaine de MTC, aboutissement moderne des théories traditionnelles exposées ici, l'accès typique de primo-invasion renvoie au Paludisme orthodoxe ou Zheng Nüe :* *Début marqué par baillements, lassitude, courbatures puis frissons=combat du pervers Xie dans le Yin avec intériorisation des Qi* *fièvre=combat du Xie dans le Yang, superficialisation des Qi puis extériorisation* *sueurs=Xie retourne en profondeur* *avec vertiges et lassitude qui persistent à la fin de l'accès qui se répète tous les deux jours.* *Correspondance la plus probable avec un paludisme à Pl.vivax pour cette entité*

Accès pernicieux à *Pl.falciparum* favorisé par terrain non immun (jeune âge), grossesse, dénutrition, installation d'emblée ou après signes décrits plus haut : neuropaludisme avec fièvre à 40-42°C, coma profond, convulsions surtout chez enfant, syndrome méningé, décès survenant en 2-3 jours.	Montée de vent du foie : forte température, convulsions, rigidité de la nuque, tremblement des membres, opisthotonos, coma *Zhang Nüe ou Paludisme pestilentiel endémique des régions marécageuses et montagneuses de Chine : son Xie est décrit comme virulent, toxique,...pernicieux, avec obnubilation, confusion, coma.*
Parfois progression plus lente du coma avec somnolence, précoma avec visage pâle et subictère, coma avec hypotonie généralisée et aréflexie ostéo-tendineuse ou formes non comateuses avec syndrome confusionnel fébrile. Autres signes de gravité: ✓ collapsus circulatoire ou choc (forme algide associée à infections et température basse) ✓ oligurie, insuffisance rénale avec créatininémie>265 µmol/l et diurèse<400 mL ✓ saignements spontanés ✓ détresse respiratoire ✓ ictère clinique ✓ hémoglobinurie ✓ acidose pH<7,25 ✓ hypoglycémie<2,2 mmol/l ✓ anémie avec Hb<5g/dl	Feu du foie : irritabilité, acouphènes, surdité, vertiges, visage et yeux rouges, goût amer, rêves abondants, constipation, urines foncées, hématémèse, hémoptysie, épistaxis

Fièvre bilieuse hémoglobinurique : hémolyse intravasculaire disséminée chez un sujet vivant en zone d'endémie à *Pl.falciparum* et multitraité par quinine (halofantrine, méfloquine) avec ictère, fièvre élevée et hémoglobinurie macroscopique, douleurs lombaires, splénomégalie, évolution vers insuffisance rénale aigue et choc.	
Paludisme viscéral évolutif chez enfants de 2 à 5 ans vivant en zone d'endémie soumis à des infections répétées non traitées ou à *Plasmodium* résistant : forme subaigüe ou chronique du paludisme associant une altération de l'état général, fièvre modérée fluctuante, splénomégalie modérée constante, subictère, anémie.	*Lao Nüe ou Paludisme épuisement, cachectisant avec pérennisation du pervers Xie : pâleur, lassitude, vertiges, affaiblissement progressif, fièvre désarticulée anarchique, tuméfactions sous costales (hépatosplénomégalie), oedèmes, langue pâle et grosse, pouls fin et faible.*
Splénomégalie palustre hyperimmune : PVE avec réaction hyperimmune aberrante à des infections palustres répétées et prolongées chez un sujet adulte vivant en zone d'endémie, volumineuse splénomégalie, fièvre inconstante, parasitémie indétectable, sérologie antipalustre avec IgM très élevées.	Stase de sang du foie : vomissement de sang, épistaxis, règles douloureuses avec caillots, douleurs abdominales, masses dans l'abdomen. *Nüe Mu (Mère Paludéenne) associant les signes cliniques du Lao Nüe avec une hépatosplénomégalie monumentale*

III) LE PALUDISME : l'homme, l'anophèle et le protozoaire pathogène [20-21-22-23] :

Le paludisme, mot issu de la racine latine *paludis* signifiant marais, représente un des rares fléaux de santé publique ayant traversé les siècles sans jamais perdre de son activité. Il constitue aujourd'hui la première endémie parasitaire mondiale avec 350 à 500 millions de cas annuels, la moitié de la population du globe exposée, et tue entre 1 et 3 millions d'individus par an, généralement pauvres parmi les plus pauvres, jeunes et africains : 75 % des décès frappent ainsi des enfants âgés de moins de 5 ans vivant en Afrique sub-saharienne et ce continent assume 90 % de la mortalité mondiale par paludisme. Les femmes enceintes s'avèrent par ailleurs plus vulnérables à la survenue d'accès graves et paient un lourd tribut à la maladie, de même que les bébés qu'elles portent avec des avortements spontanés ou des accouchements prématurés, des complications et des séquelles compromettant le développement des nourrissons, affectant ainsi le devenir de la société dans son ensemble. Une sorte de cercle vicieux lie les pays les plus pauvres et cette parasitose : les problèmes socio-économiques empêchent l'éradication du paludisme et celui-ci met un frein au développement du pays. Le chiffre de 12 milliards de dollars de coûts directs et indirects sur l'économie africaine par an est souvent évoqué. Présente dans les régions tempérées jusqu'au milieu du XX^{ème} siècle, l'éradication de la malaria (de l'italien « mauvais air ») a été permise par des progrès humains et techniques considérables, refusés hier et aujourd'hui aux colonies de l'Occident, de sorte que le sort actuel des individus confrontés à ce fléau implique le bon vouloir des riches à les assister dans cette lutte. A ce tableau tragique s'ajoute depuis les années 1970 une recrudescence de la maladie en raison des phénomènes de résistance des agents pathogènes aux antipaludiques et des vecteurs aux insecticides, la mortalité palustre reprenant son ascension funeste dans les années 1990 après quelques décennies de baisse.

1) L'agent pathogène : *Plasmodium sp.* :

C'est en 1880 que le médecin militaire français Alphonse Laveran découvre le parasite responsable du paludisme, ce qui lui valut le Prix Nobel de médecine en 1907 : protozoaire du genre *Plasmodium*, il appartient au Phyllum des Chromalveolata, sous-Phyllum des Apicomplexa, classe des Haematozoea, ordre des Haemosporida. Cellules polarisées avec

dans la région antérieure un système apical caractéristique, les *Plasmodium* sont des endoparasites, c'est-à-dire que leur multiplication a lieu à l'intérieur des cellules de l'hôte. Environ 120 espèces de cet agent ont été recensées et se rencontrent chez des mammifères tels que les rongeurs, les singes, des oiseaux ou encore des reptiles. Chez l'homme, 5 espèces sont responsables de la malaria :

- *Plasmodium falciparum* responsable de la fièvre tierce maligne (cycle érythrocytaire de 48 heures), la seule espèce qui tue et la plus largement répandue à travers le monde. Dans les régions équatoriales, il est transmis toute l'année avec cependant des recrudescences saisonnières. Dans les régions tropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide. Sa transmission s'interrompt pour des températures inférieures à 18 °C, et des altitudes de l'ordre de 1500 mètres en Afrique, 2500 mètres pour l'Asie et l'Amérique. On n'observe pas de rechutes tardives avec ce parasite, l'évolution se faisant d'un seul tenant après une incubation de 7 à 12 jours. Plus de 90 % des accès palustres à *Pl.falciparum* surviennent dans les 2 mois qui suivent le retour du pays d'endémie.
- *Plasmodium vivax* responsable de la fièvre tierce bénigne mais aux complications parfois graves chez l'enfant du fait notamment des anémies. Très largement répandu en Asie et en Amérique du Sud, jadis présent en Europe, il est beaucoup plus rarement observé en Afrique. La majorité des sujets originaires d'Afrique de l'Ouest possèdent des érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif ne présentant pas de récepteur membranaire nécessaire à l'infection par *Pl.vivax*. La période d'incubation est de 11 à 13 jours avec des rechutes (reviviscences) possibles pendant 3 à 4 ans.
- *Plasmodium ovale* qui sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest et dans certaines régions du Pacifique, responsable d'une fièvre tierce bénigne comme *Pl.vivax* dont il est très proche. Schématiquement, on considère que *Pl.ovale* remplace *Pl.vivax* là où ce dernier n'existe pas. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut durer 4 ans. Son évolution bénigne peut être émaillée de rechutes tardives (reviviscences) pendant 5 ans. Cette espèce est la plus rare.
- *Plasmodium malariae* qui touche l'Afrique et l'Asie de manière sporadique et qui se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours), une périodicité différente des symptômes (cycle érythrocytaire de 72 heures responsable de la fièvre quarte) et sa capacité à entraîner des reviviscences très tardives jusqu'à 20 ans après le retour d'une zone d'endémie. Son évolution est généralement bénigne mais peut comporter des complications rénales (néphrite quartane).

- *Plasmodium knowlesi* dont des travaux récents ont considérablement accru l'importance épidémiologique [26]: ce parasite présent chez les macaques des forêts d'Asie du Sud-est avait jusque là été incriminé dans quelques cas de zooanthroponose (transmission de l'animal à l'homme) mais le groupe Kuching [27] a montré que les infections à *Pl.knowlesi* sont largement répandues en Malaisie (Bornéo), avec une distribution probablement étendue aux régions boisées du Sud-est asiatique. Très proche de *Pl.malariae* au microscope, à la fréquence sous-estimée du fait de ces similitudes, *Pl.knowlesi* s'en différencie par un cycle de réplication de 24 heures, des parasitémies parfois majeures et une évolution potentiellement létale. De nombreux développements devraient suivre compte tenu des implications thérapeutiques et épidémiologiques.

2) Le vecteur : l'Anophèle femelle :

En 1898, le médecin anglais Ronald Ross et le microbiologiste Robert Koch identifient le genre Anopheles comme vecteur du paludisme chez l'homme. Ross confie à son journal avoir découvert « la graine meurtrière de la malaria ». Ils confirment en cela l'intuition de leurs aïeux liant la maladie aux marécages.

Les vecteurs du paludisme sont donc des insectes appartenant à l'ordre des Diptères, sous-ordre des Nématocères. Les anophèles appartiennent à la famille des Culicidae (moustiques) qui comprend près de 3000 espèces. Le genre Anopheles compte environ 500 espèces avec une répartition ubiquitaire, dont une soixantaine sont vectrices du *Plasmodium* et une vingtaine de réelle importance épidémiologique.

Seule la femelle, hématophage, transmet la maladie. Elle ne pique qu'à partir du coucher du soleil avec un maximum d'activité entre 23 H et 6 H, d'où l'impact que peut avoir une simple moustiquaire sur la transmission de la malaria. Son espérance de vie est de 3 à 12 semaines. Elle reste près de son lieu de naïssance (moins de 300 mètres) mais peut parcourir jusqu'à 3 kilomètres pour trouver une proie, guidée par le CO2 et l'odeur corporelle émise, facteur d'attractivité propre. Ce repas de sang s'avère nécessaire à la maturation des œufs par les femelles. La succion s'effectue soit directement à partir d'un capillaire soit à partir d'un micro-hématome, avec dans le même temps inoculation de salive du moustique contenant les sporozoïtes infectant. C'est l'absorption des gamétocytes présents chez l'hôte qui a permis leur évolution sexuée (sporogonie) jusqu'à ce stade de sporozoïtes. La femelle alterne ainsi repas sanguin et ponte. Les œufs libérés sur des gîtes larvaires différents selon les espèces

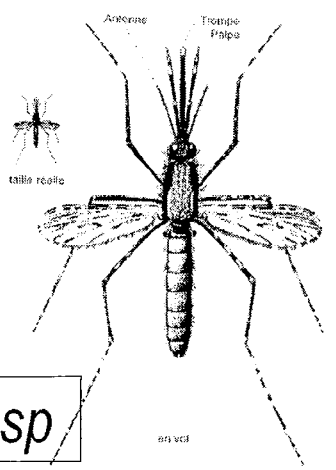
vont devenir larves, nymphes puis adultes (ou stade imago) sur une durée de 8 à 20 jours suivant la température du milieu.

En Afrique sub-saharienne, les principales espèces d'anophèles vectrices sont regroupées dans 4 complexes :

- Le complexe *A.gambiae* ou *A.gambiae s.l.* (sensu lato) qui comporte les espèces les plus dangereuses, car les plus efficaces dans la transmission, en Afrique tropicale. *A.gambiae s.s.* (sensu stricto) et *A.arabiensis* sont les 2 espèces les plus répandues sur le continent africain ; anthropophiles, elles se nourrissent dans les habitations où elles vivent préférentiellement. Les eaux saumâtres du littoral atlantique et de l'Océan Indien fournissent à *A.merus* et *A.melas* des gîtes larvaires, les marécages d'eau minérale géothermale abritent *A.bwambae*, ...
- Le complexe *A.funestus* avec la seule espèce anthropophile de ce groupe A.funestus s.s. dont les gîtes larvaires ombragés sont des collections d'eau claire, profondes et permanentes. *A.leesoni* et *A.rivolurum* sont elles zoophiles.
- Le complexe *A.nili* qui se développe sur le bord des rivières à courant rapide
- Le complexe *A.moucheti* retrouvé dans le bloc forestier d'Afrique Centrale, dans les fleuves à courant lent.

La qualité de ces lieux de pontes, les facteurs climatiques, la nature des sols et de la végétation présente, la présence de prédateurs des larves (poissons) ainsi que les activités humaines (irrigation, drainage, déforestation, ...) vont influer sur la qualité de reproduction du moustique, celui-ci s'adaptant aux changements environnementaux mais aussi aux insecticides si besoin.

Vue supérieure d'une anophèle [22]



Anopheles sp

Tous les moustiques:
- 6 pattes,
- 2 ailes,
- un appareil piqueur

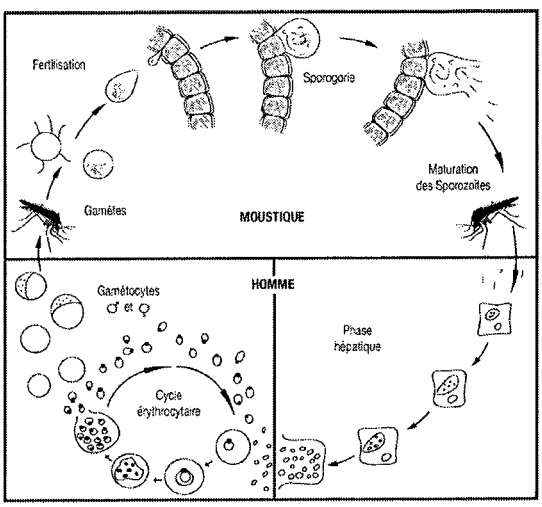
3) Cycle biologique de *Plasmodium sp. :*

Ce cycle est hétéroxène, la phase de multiplication asexuée ou schizogonie se déroule chez un vertébré (homme) et la phase de multiplication sexuée ou sporogonie chez un vecteur invertébré (anophèle femelle).

3-1) Schizogonie :

Chez l'homme le cycle est lui-même divisé en 2 phases :

- la phase hépatique ou pré-érythrocytaire (exo-érythrocytaire) : elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique.
- la phase sanguine ou érythrocytaire : elle correspond à la phase clinique de la maladie.



Cycle du *Plasmodium*

3-1-1) Schizogonie pré-érythrocytaire :

Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang. Beaucoup sont détruits par les macrophages mais certains parviennent à gagner les hépatocytes. Ils se transforment en schizontes pré-érythrocytaires ou « corps bleus » (formes multinucléées) qui, après quelques jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang (10 000 à 30 000 mérozoïtes en fonction des espèces). La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes.

Dans les infections à *Pl. vivax* et *Pl. ovale*, une schizogonie hépatique retardée (hypnozoïtes) peut entraîner la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après la piqûre du moustique, expliquant ainsi les reviviscences tardives observées avec ces 2 espèces. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *Pl. falciparum* (évolution d'un seul tenant) et ils n'ont pas été mis en évidence non plus dans l'infection à *Pl. malariae*.

3-1-2) Schizogonie érythrocytaire :

Très rapidement les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges. La pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte et sa maturation en trophozoïte puis en schizonte prend 48 ou 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication. Cette partie du cycle correspond à la phase clinique : la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile, c'est l'accès palustre. En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme (on dit qu'il deviennent synchrones), tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 48 heures (fièvre tierce de *Pl. falciparum, Pl. vivax* ou *Pl. ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *Pl. malariae*). En pratique cependant, on observe que la fièvre tierce due à *Pl. falciparum* est rarement synchrone. Après un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours, accompagnée d'une différenciation sexuée : ils se transforment en gamétocytes mâles et femelles dont l'évolution se fait chez l'anophèle.

3-2) Sporogonie :

Les gamétocytes, ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes mâles et femelles qui fusionnent en un œuf libre, mobile, appelé ookinète. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infestantes prêtes à être inoculées avec la salive du moustique, lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique des *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques :

entre 9 et 20 jours pour *Pl. falciparum* (entre, respectivement, 30°C et 20°C), un peu plus rapide pour *Pl. vivax* à températures équivalentes, plus long pour *Pl. malariae*.

4) L'Homme face à l'infection :

Même si le paludisme entraîne le décès d'un très grand nombre d'individus chaque année, la mortalité reste faible (<1%) par rapport au nombre présumé d'accès palustres survenant sur une même période. La réponse clinique à l'infection est extrêmement variable allant de l'infection asymptomatique à la survenue d'un accès grave pouvant entraîner la mort du patient. Ce phénomène de protection vis-à-vis des complications du parasite répond à un état de prémunition modulé par l'immunité.

4-1) Immunité naturelle :

Bien qu'encore imparfaitement connus, il existe très probablement des facteurs génétiques conférant à certains sujets une immunité naturelle, au moins partielle. On évoque des facteurs érythrocytaires : trait drépanocytaire (sujet AS), groupe sanguin Duffy négatif, et des facteurs non érythrocytaires : groupe HLA, polymorphisme de la réponse immune, facteurs ethniques ....

4-2) Immunité acquise :

Elle joue incontestablement un rôle essentiel dans le paludisme. Cette immunité s'acquiert progressivement en situation d'exposition continue. Cette immunité n'est pas stérilisante (elle n'empêche pas d'être de nouveau contaminé) et ne permet pas de se débarrasser totalement du parasite. En revanche elle empêche progressivement la survenue de formes cliniques graves. Cela explique que, en zone de transmission intense, les jeunes enfants paient le plus lourd tribut à la maladie (à partir de l'âge de 4 mois-1 an lorsque la protection maternelle transmise s'amenuise). Progressivement le risque d'accès grave diminue alors que le sujet tolère des parasitémies de plus en plus importantes tout en restant cliniquement asymptomatique. En zone de transmission intense, il est ainsi exceptionnel qu'un sujet adulte décède du paludisme. Cette immunité est donc « non stérilisante », fonction de l'espèce, et ne se développe qu'après une longue période d'exposition ininterrompue. Elle est transmissible (nouveau-nés). En revanche elle n'est jamais totale et jamais définitive. Un sujet transplanté en zone tempérée

pendant 2 ou 3 ans perd progressivement sa protection. Lorsqu'il retourne dans son pays, il est redevenu vulnérable, au même titre un sujet « neuf » récemment arrivé en zone d'endémie. Cette situation est fréquemment observée dans les hôpitaux français où, chaque année, de nombreux accès palustres sont diagnostiqués chez des sujets africains, vivant en France depuis plusieurs années, et qui sont retournés dans leur pays pour des vacances.

5) Clinique du paludisme :

5-1) Accès palustre de primo-invasion à *Pl. falciparum* :

C'est la forme clinique la plus souvent observée en France métropolitaine car elle atteint un sujet neuf, non immunisé, comme les voyageurs. En zone d'endémie, elle est observée chez les jeunes enfants.

- Incubation :

Elle correspond à la durée de la phase hépatocytaire (7 à 12 jours pour *Pl. falciparum*) et est totalement asymptomatique.

- Invasion :

Elle est marquée par l'apparition d'une fièvre brutale, continue, souvent accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées, et parfois troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et même parfois diarrhée). On parle « d'embarras gastrique fébrile ». L'examen clinique est à ce stade souvent normal, le foie et la rate ne sont pas palpables. Ultérieurement le foie peut augmenter de volume et devenir un peu douloureux ; la rate devient palpable au bout de quelques jours, les urines sont rares, foncées et peuvent contenir des protéines. On observe parfois un bouquet d'herpès labial. Ce tableau clinique est donc totalement non spécifique, avec de multiples diagnostics différentiels à la clé.

5-2) Accès palustre à fièvre périodique :

Cette forme clinique correspond à la description de la triade classique de l'accès palustre : « frissons, chaleur, sueurs » survenant tous les 2 ou 3 jours. En pratique, elle n'est observée de

manière typique que dans les infestations à *Pl. vivax*, *Pl. ovale* et *Pl. malariae*, faisant suite à un accès de primo-invasion non traité, mais pouvant survenir longtemps après l'épisode fébrile initial. L'accès est souvent précédé d'une phase prodromique, toujours identique chez un même patient, qui associe lassitude et troubles digestifs. L'accès débute classiquement le soir et dure une dizaine d'heures, associant successivement :

- stade de frissons : agité de frissons violents, le malade se blottit sous ses draps alors que sa température atteint 39°C. La rate augmente de volume, la tension artérielle diminue. Cette phase dure environ une heure.
- stade de chaleur : la température peut dépasser 40°C, la peau est sèche et brûlante et le malade rejette ses draps. Cette phase s'accompagne de céphalées et de douleurs abdominales ; elle dure 3 à 4 heures. La rate diminue de volume.
- stade de sueurs : ce sont des sueurs profuses qui baignent le malade. Le malade émet des urines foncées, la température s'effondre brusquement, avec même parfois une phase d'hypothermie. La tension artérielle remonte. Ce stade dure 2 à 4 heures et s'accompagne d'une sensation de bien-être, d'euphorie, concluant la crise.

Cette crise typique correspond à la schizogonie érythrocytaire. Le rythme des accès est donc fonction de l'espèce :

- fièvre tierce avec clocher thermique survenant à J1, J3, J5 ... Elle correspond à une schizogonie de 48 heures. En pratique elle peut être régulière et correspondre à une infection par *Pl. vivax* ou *Pl. ovale* (fièvre tierce bénigne). Elle peut être irrégulière et faire suite à un accès de primo-invasion à *Pl. falciparum* (fièvre tierce maligne). Dans ce dernier cas, il faudra toujours redouter l'évolution, toujours possible, vers un accès grave.
- fièvre quarte avec clocher thermique survenant à J1, J4, J7 ... Elle correspond à une schizogonie de 72 heures et elle est donc observée exclusivement au cours des infections à *Pl. malariae*. Quelle que soit l'espèce en cause, la répétition de ces accès s'accompagne d'une anémie et d'une splénomégalie progressivement croissantes. Cela explique que tout paludisme, même du à une espèce autre que *Pl. falciparum*, peut à terme avoir des répercussions graves, notamment chez les enfants.

5-3) Fièvre bilieuse hémoglobinurique :

La fièvre bilieuse hémoglobinurique est un syndrome lié à l'impaludation à *Pl.falciparum* et à la quinine ainsi qu'aux autres amino-alcools proches que sont l'halofantrine et la méfloquine. Elle correspond à une hémolyse intra-vasculaire aigüe cliniquement typique, à différencier d'un accès palustre grave car nécessitant une prise en charge spécifique. Elle survient classiquement chez un patient caucasien, expatrié en Afrique sub-saharienne depuis plus de 2 ans, chroniquement impaludé en zone d'endémie, et prenant itérativement et irrégulièrement des antipaludiques de la famille des amino-alcools depuis plusieurs années. Elle associe une fièvre (inconstante), des urines porto, un ictère, des nausées et vomissements, une oligo-anurie et une anémie marquée. Elle contre-indique définitivement les amino-alcools, les dérivés de l'artémisinine offrant une alternative thérapeutique en cas de parasitémie positive.

5-4) Le paludisme grave :

Le paludisme à *Pl. falciparum* du sujet non immun (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte, expatrié, voyageur) est potentiellement mortel. Le décès, quand il survient, est secondaire à la défaillance aiguë d'une ou de plusieurs grandes fonctions, et ce, parfois, même si la mise en place d'un traitement étiologique s'avère efficace. Seule l'instauration rapide d'une réanimation adaptée peut alors sauver le malade. Parmi ces défaillances, on regroupe sous le terme de neuropaludisme toutes les manifestations neurologiques dues à l'atteinte cérébrale au cours de l'accès palustre : troubles de la conscience, prostration et convulsions.

- Le début peut être progressif ou brutal :

L'accès pernicieux à début progressif est marqué par l'installation d'une fièvre irrégulière, d'un syndrome algique diffus, associé à des troubles digestifs. L'examen clinique peut déjà révéler une composante neurologique faisant évoquer l'évolution vers un paludisme grave. L'accès pernicieux à début brutal se traduit par une triade symptomatique (fièvre, coma, convulsions) à laquelle s'ajoute fréquemment une détresse respiratoire. Il est fréquent chez le jeune enfant en zone d'endémie (moins de 5 ans) et peut entraîner la mort en quelques heures.

- Phase d'état :

La fièvre est le plus souvent très élevée et le tableau neurologique se complète, pouvant associer :

- ✓ Troubles de la conscience : ils sont constants mais d'intensité variable, allant de la simple obnubilation au coma profond. Le coma est généralement calme, sans rigidité de nuque (ou très discrète), sans photophobie, accompagné d'une abolition du réflexe cornéen.
- ✓ Convulsions : nettement plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, elles peuvent être inaugurales. Elles peuvent être généralisées ou localisées, espacées dans le temps ou au contraire réaliser un état de mal convulsif. Elles peuvent parfois être pauci-symptomatiques (clonies des lèvres, des muscles faciaux, mouvements oculaires rapides, salivation excessive). Elles doivent être distinguées des convulsions hyperthermiques : pour être retenues elle doivent être répétées dans le temps ($\geq$ 2 / 24 heures) avec une phase post-critique > 15 minutes.
- ✓ Troubles du tonus : le malade est généralement hypotonique. La raideur et l'opisthotonos peuvent se voir dans les formes très évoluées et sont de mauvais pronostic. Les réflexes ostéo-tendineux sont variables, parfois très vifs, exceptionnellement abolis (de mauvais pronostic).
- ✓ Autres signes cliniques associés : les signes neurologiques peuvent dominer le tableau clinique ou être associés à d'autres manifestations viscérales. Pratiquement tous les organes peuvent être atteints, notamment les reins, les poumons (risque d'œdème pulmonaire), le foie … Le tableau est parfois celui d'une défaillance multiviscérale. Parfois, sans signe neurologique évident, on observe des formes graves avec anémie profonde (chez l'enfant) ou insuffisance rénale aiguë (chez l'adulte)

- Evolution :

Non traité, le neuropaludisme est mortel en deux ou trois jours. Avec une prise en charge adaptée, la mortalité reste lourde (10 à 30 %). Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait généralement sans séquelle, sauf chez l'enfant (5 à 10 % de séquelles définitives avec les conséquences socio-économiques qui en découlent). Le pronostic global repose essentiellement sur la rapidité du diagnostic.

5-5) Critères de gravité définis par l'OMS :

L'OMS a défini des critères de gravité du paludisme. La présence d'un seul de ces critères, clinique ou biologique, associé à la présence de *Pl. falciparum* dans le sang, fait porter le diagnostic d'accès palustre grave. Mais il est important de noter que ces critères, élaborés en zone d'endémie, n'ont pas été validés sur une population non-immune (cas de la majorité des paludismes d'importation observés en France) et notamment pas chez les enfants voyageurs. Ces critères ont été revus et actualisés en 2000.

Critères de gravité définis par l'OMS [28]

Troubles de la conscience	Score de **Glasgow modifié** ≤ **9** chez l'adulte et enfant de plus de 5 ans Score de **Blantyre** ≤ **2** chez le petit enfant
Convulsions répétées	≥ 2 / 24 heures (malgré la correction de l'hyperthermie)
Prostration	Extrême faiblesse ou chez l'enfant : « Impossibilité, de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis »
Détresse respiratoire	Définition clinique
Ictère	Clinique ou biologique (bilirubine > 50 µmol/L)
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouges foncées ou noires Hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette Absence d'hématurie microscopique
Collapsus circulatoire	TAS < 80 mmHg chez l'adulte TAS < 50 mmHg chez l'enfant
Œdème pulmonaire	Définition radiologique
Saignement anormal	
Anémie grave	Adulte : Hb < 7 g/dL ou Hte < 20 % Enfant : Hb < 5 g/dL ou Hte < 15%
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/L

Acidose métabolique	pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/L
Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Hyperparasitémie	> 4% / sujet non immun
Insuffisance rénale	Créatininémie > 265 µmol/L après réhydratation ou diurèse < 400 mL/24h chez l'adulte (< 12mL/kg/24h chez l'enfant)

6) Diagnostic biologique :

6-1) Orientation biologique :

- Thrombopénie : la thrombopénie, définie comme un taux de plaquettes sanguines inférieur à 150 000 / mm^3 est une anomalie fréquente au cours du paludisme, indépendamment de l'espèce plasmodiale en cause et du tableau clinique. Elle est d'intensité variable, mais parfois sévère (< 50 000 / mm^3). C'est un très bon signe d'orientation mais sa valeur pronostique est faible.
- Anémie : une anémie hémolytique est un bon signe d'orientation mais elle peut manquer, surtout au début d'un accès de primo-invasion. L'anémie sera plus souvent présente chez un sujet présentant des accès de reviviscence.

6-2) Diagnostic parasitologique de certitude :

C'est un diagnostic d'urgence qui repose sur la mise en évidence des formes érythrocytaires de *Plasmodium* sur un prélèvement de sang périphérique. Le résultat doit être obtenu dans un délai maximal de 2 heures avec un contact direct entre le médecin prescripteur et le biologiste. Le prélèvement d'une ou deux gouttes de sang recueilli sur une lame porte-objet de microscope se fait au doigt, au lobe de l'oreille ou au talon chez l'enfant. Il permet la réalisation d'une goutte épaisse, technique de référence, et du frottis mince.

- Goutte épaisse : Cette technique très ancienne reste la méthode de référence. Elle consiste à examiner quelques µl de sang après hémolyse des globules rouges et coloration selon la méthode de Giemsa. C'est une excellente technique mais de réalisation un peu délicate et qui nécessite une bonne expérience pour la lecture.

- Frottis mince :

  La lame est colorée selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa ou par du Giemsa après fixation à l'alcool. Les parasites, colorés en rouge (noyau) et bleu (cytoplasme) sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges (pas d'hémolyse dans cette technique). Le diagnostic positif et la détermination de l'espèce infectante s'en trouvent facilités. Par contre la quantité de sang examinée est plus faible que sur une goutte épaisse et cette méthode peut être mise en défaut en cas de parasitémie faible (sensibilité théorique 20 à 30 fois moindre qu'avec la goutte épaisse). Cette méthode, en raison de sa simplicité, constitue l'examen de première intention mais doit être immédiatement complétée d'une autre technique en cas de négativité.

- Autres techniques :

  Pour tenter de simplifier et d'améliorer le diagnostic biologique du paludisme, d'autres techniques ont été développées dont les tests rapides par immunochromatographie sur bandelette.

- Tests de diagnostic rapide immunochromatographiques :

  Le principe de ces tests est la détection de protéines spécifiques de *Plasmodium* (antigènes ou enzymes), en chromatographie sur un support solide. Certains de ces tests permettent maintenant d'affirmer un diagnostic positif (présence de *Plasmodium*) et d'orienter le diagnostic d'espèce : *Pl. falciparum* et/ou autre espèce. Ces tests rapides, très simples d'utilisation et conditionnés en emballages unitaires, sont très pratiques et ont une bonne sensibilité (surtout pour *Pl. falciparum*). L'intérêt de leur utilisation à large échelle en zone d'endémie est actuellement en discussion mais leur coût unitaire élevé reste un obstacle. L'armée a d'ailleurs recours à ces techniques sur le terrain.

- QBC Malaria® (Quantitative Buffy Coat) :

  Il s'agit d'une technique basée sur une centrifugation en tube capillaire et un marquage non spécifique des parasites par un fluorochrome (acridine orange). Il s'agit d'une technique de concentration, très facile à maîtriser, donnant une sensibilité équivalente à celle de la goutte épaisse (mais ne permettant pas un diagnostic d'espèce). En revanche, elle nécessite un matériel spécifique. L'arrêt de sa commercialisation est annoncé.

- Biologie moléculaire :

  Des techniques de biologie moléculaire ont été développées pour le diagnostic du paludisme. Leur sensibilité est excellente et elles permettent un diagnostic d'espèce. Elles peuvent donc constituer une aide au diagnostic dans certains cas difficiles. Mais leur temps de réalisation et leur coût ne permettent pas, à l'heure actuelle, de les envisager en diagnostic de routine.

- Sérologie :

  La sérologie n'est d'aucun apport pour le diagnostic de l'accès palustre ; une sérologie positive signe uniquement un contact préalable avec le parasite. Les indications de la sérologie sont :

✓ le diagnostic rétrospectif d'un accès palustre (exemple : patient traité en zone d'endémie sans argument biologique de certitude)
✓ le diagnostic d'un paludisme viscéral évolutif ou d'une splénomégalie malarique hyperréactive.
✓ le contrôle des donneurs de sang
✓ les enquêtes épidémiologiques.

7) Répartition géographique du paludisme :

Les facteurs entomologiques de l'anophèle, les caractéristiques biologiques du protozoaire, les conditions climatiques, l'Homme et son habitat, ses activités, constituent autant de facteurs influençant la répartition géographique de la maladie à l'échelle d'un village, d'un pays, d'un continent, ou de la planète. Sont ici dégagées les grandes lignes.

- Europe :

Le paludisme a été éradiqué en Europe, y compris aux Açores, aux Canaries, à Chypre, dans les Etats de l'Europe de l'Est et dans la partie européenne de la Turquie.

- Afrique :

Le paludisme est très largement répandu dans toute l'Afrique sub-saharienne où coexistent *Pl. falciparum* (nettement prédominant), *Pl. ovale* et de manière plus sporadique *Pl. malariae*. Le *Pl. vivax* peut être retrouvé en Afrique de l'Est. Il existe une transmission, faible, en Afrique du Nord (Algérie et Maroc), essentiellement due à *Pl. vivax*, ainsi qu'au Cap-Vert et à l'Ile Maurice. L'Ile de la Réunion est indemne ; en revanche la transmission est intense à Madagascar où coexistent les 4 espèces.

- Amérique :

Le paludisme a été éradiqué en Amérique du Nord. La transmission se poursuit en Amérique centrale (*Pl. vivax* essentiellement) mais les Caraïbes sont indemnes à l'exception de Haïti et d'une partie de la République Dominicaine. Il faut donc noter qu'il n'y a pas de paludisme dans les 2 départements d'Outre-Mer français que sont la Martinique et la Guadeloupe.

En Amérique du Sud, la transmission est essentiellement due à *Pl. falciparum* (avec présence de souches très résistantes aux amino-4-quinoléines dans tout le bassin amazonien) et à *Pl. vivax*. Le paludisme sévit toujours en Guyane française mais essentiellement sur les fleuves et en forêt. Les villes, notamment Cayenne, Kourou et Saint-Laurent du Maroni sont indemnes. D'une manière générale toutes les grandes villes américaines sont indemnes sauf en Amazonie. Rappelons qu'il n'y a plus de transmission au dessus de 2500 mètres.

- Asie :

Toute l'Asie du Sud-Est (Myanmar, Chine du Sud, Thaïlande, Vietnam, Cambodge, Laos) est touchée par une transmission due à *Pl. falciparum* (avec présence, dans certaines régions de souches multirésistantes) et à *Pl. vivax*. Les autres régions et la péninsule indienne sont atteintes par *Pl. vivax* et *Pl. falciparum* mais sont moins concernées par le phénomène de multirésistance. A la différence de l'Afrique, où la transmission est beaucoup plus homogène, la transmission en Asie se fait sous forme de foyers disséminés en milieu rural dans les zones de collines boisées. Toutes les grandes villes asiatiques sont épargnées (sauf les villes indiennes).

- Océanie :

La transmission est hétérogène. Certaines îles sont atteintes (Nouvelle Guinée, Iles Salomon, Vanuatu) ; d'autres en sont totalement dépourvues : Polynésie Française, Nouvelle-Calédonie, Wallis et Futuna, Fidji, Hawaï ... L'Australie et la Nouvelle Zélande sont indemnes.

- Proche et Moyen Orient :

Toutes les villes sont indemnes ainsi que Bahreïn, Israël, Jordanie, Liban, Koweït, Katar. Le risque est faible (Pl. vivax) dans les autres états (Syrie, Turquie, Emirats Arabes Unis et Oman).

8) Faciès épidémiologique du paludisme:

Les conditions de température, d'altitude et de précipitations, les caractères du vecteur, l'immunité des populations concernées et leur interaction réciproque vont conditionner la transmission du paludisme pour un environnement donné, d'où la notion de stabilité du paludisme qui en découle avec :

- Le paludisme à transmission instable, avec une vie de l'anophèle courte, peu de prémunition, une forte mortalité à tout âge, des formes neurologiques majoritaires pour les accès graves à *Pl. falciparum.*

- Le paludisme à transmission stable, avec une circulation anophélienne pérenne, une anophèle anthropophile et à espérance de vie longue, une prémunition rapide se mettant en place durant les 5 premières années de vie, avec des infections à *Pl. falciparum* non compliquées chez l'adulte mais une mortalité infantile importante avant l'acquisition de cette prémunition (6 mois-5 ans). Ce paludisme stable existe dans toute l'Afrique intertropicale sauf dans le centre des grandes villes ou à une altitude supérieure à 1500 m, avec une intensité de circulation du vecteur, du parasite, et des résistances médicamenteuses éventuelles responsable d'une transmission (nombre de piqûres infectantes par homme par an) importante ou intense comme en Afrique Centrale, à faible comme en zone sahélienne.
- Le paludisme à transmission intermédiaire, assez intense, saisonnière, avec une immunité passive puis acquise progressivement, une mortalité concentrée chez l'enfant de 6 mois à 10 ans, des accès plus fréquents chez l'adulte et plus souvent compliqués qu'en zone de transmission stable.

Ces modalités de transmission impliquent ainsi de lourdes conséquences épidémiologiques, de santé publique et de planification de la lutte contre le vecteur (insecticides, moustiquaires, assainissement de l'environnement, ...) ou la maladie. L'interaction complexe et dynamique de l'Homme, l'anophèle et le *Plasmodium* remet perpétuellement en question les stratégies engagées par ce premier pour se soustraire à ce cycle, de sorte qu'aujourd'hui la maladie ne faiblit pas, car entrée en résistance.

IV) LES RESISTANCES DES PARASITES AUX MEDICAMENTS :

L'apparition de la chimiorésistance des plasmodies aux molécules antipaludiques a considérablement modifié les attitudes thérapeutiques des praticiens au cours de ces quarante dernières années et contraint la recherche au développement d'alternatives particulièrement entre 1962 et 1970 avec l'émergence de souches de *Pl. falciparum* résistantes à la chloroquine probablement issues de quatre foyers indépendants : le premier est identifié dans le Sud-Est asiatique en 1957, deux autres foyers en Amérique du Sud (Venezuela et Colombie), et le dernier en Papouasie-Nouvelle Guinée [29]. Elles sont apparues en Afrique vers la fin des années 1970 au Kenya et en Tanzanie, ont progressé lentement de proche en proche, touchant l'Afrique centrale et l'Afrique du Sud entre 1982 et 1985, puis l'Afrique de l'Ouest en 1986 où sa diffusion semble s'être stabilisée [11]. L'augmentation de la résistance à la chloroquine allait pratiquement toujours de pair avec une augmentation significative de la mortalité. Au Sénégal, une étude conduite de 1984 à 1995 dans trois populations rurales situées au Sahel, en savane et en zone de forêt montrait un risque de décès palustre chez les enfants de 0 à 9 ans multiplié respectivement par 2,1 2,5 et 5,5 avant et après l'émergence de la résistance à la chloroquine dans chacune de ces collectivités [30]. Parallèlement, ces résistances ont fortement grèvé les budgets des pays touchés en multipliant par plus de dix le coût des médicaments de première intention (chloroquine vs combinaisons à base d'artémisinine) et ont privé les gouvernements de leur unique recours prophylactique, aucun produit n'ayant vraiment remplacé la chloroquine dans cet usage jusqu'à maintenant.

1) La chloroquine :

1-1) Histoire de sa découverte :

La chloroquine est le chef de file des amino-4-quinoléines. Elle est née entre les deux guerres de recherches allemandes menées à partir du cycle de la mépacrine dans le but de trouver des substituts à la quinine et qui aboutirent en 1934 à la synthèse de la résochine puis de la rontochine, molécules qui se révélèrent trop toxiques. Au sortir de Pearl Harbor en 1941 et du fait du passage de Java sous occupation japonaise où se concentrait alors la production mondiale de quinquina, les Alliés durent rapidement s'affranchir de la quinine et lancèrent un

vaste programme de criblage impliquant des hôpitaux, universités, industries et armées. De nombreux composés furent synthétisés et plus de 14 000 testés pour leur activité antiplasmodiale, l'atébrine fut sélectionnée en 1943 puis la chloroquine en 1945, pourtant déjà découverte avant la guerre mais délaissée dans un premier temps.

1-2) Evaluation de la chloroquinorésistance :

La chloroquinorésistance est caractérisée par la persistance de parasites asexués dans les hématies du patient infecté 7 jours après le début d'un traitement bien conduit par la chloroquine à 25 mg/kg pendant 3 jours [21].

L'évaluation de la résistance en fonction de la parasitémie permet de définir trois seuils de résistance et la notion de sensibilité :

- ✓ stade S: disparition des parasites sans recrudescence jusqu'au jour 14 ou 28 selon le protocole appliqué,
- ✓ stade RI: disparition des parasites au 7ème jour suivie d'une recrudescence,
- ✓ stade RII: diminution de la parasitémie à un taux inférieur à 25 % de celui du 1er jour d'étude,
- ✓ stade RIII: diminution de la parasitémie à un taux supérieur ou égal à 25 % de celui du 1er jour.

Cette réponse parasitologique au traitement s'inscrit dans le cadre des tests *in vivo* que nous développons plus loin dans ce chapitre mais il est souvent nécessaire d'en affiner la définition pour permettre une distinction plus claire des différents stades de résistance en fonction du protocole d'étude choisi.

Les résistances ainsi définies permettent de répartir les pays touchés par la malaria en trois groupes A, B et C ou 1, 2 et 3 en fonction de la fréquence de chloroquinorésistance rencontrée et d'adapter en conséquence la politique médicamenteuse d'un point de vue curatif ou prophylactique dans le cadre du conseil aux voyageurs. Il est à noter que depuis 2005, l'OMS a modifié sa classification avec quatre types de prévention du risque Paludisme (I, II, III, IV) qui sont définis en combinant le risque de paludisme et le niveau de chimiorésistance.

1-3) Groupes de chloroquinorésistance à l'échelle mondiale [31] :

Le 6 mai 2008, le Centre national de référence du paludisme a préconisé de faire passer en zone 3 le Mali, le Burkina Faso, la Mauritanie, le Niger et le Tchad compte tenu de résistances majeures d'isolats de *Pl.falciparum* à la chloroquine et au proguanil, faisant ainsi passer toute l'Afrique en zone 3 à l'exception de Madagascar qui subsiste en zone 2.

Liste des pays pour lesquels il est nécessaire de prendre une chimioprophylaxie antipaludique, 2001 (astérisques=essentiellement *Pl.vivax*)

Pays [1]	Situation du paludisme 2008/ chimioprophylaxie [2]	Pour un séjour de moins de 7 jours : chimio-prophylaxie facultative [3]
Afghanistan	groupe 3	pour l'ensemble du pays
Afrique du Sud	Nord-Est : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	
Angola	groupe 3	
Arabie Saoudite	Sud, Ouest : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays
Argentine (*)	Nord : groupe 1 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays
Bangladesh	Dacca : pas de chimioprophylaxie ; reste du pays : groupe 3	
Belize (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Bénin	groupe 3	
Bhoutan	groupe 3	pour l'ensemble du pays
Bolivie	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs (*) : groupe 1	pour l'ensemble du pays
Botswana	groupe 3	
Brésil	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	
Burkina Faso	groupe 3	
Burundi	groupe 3	
Cambodge	groupe 3	
Cameroun	groupe 3	
Chine	Yunnan et Hainan : groupe 3 ; Nord-Est (*) : groupe 1	ensemble du pays sauf Yunnan et Hainan
Colombie	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs : groupe 2	
Comores	groupe 3	
Congo	groupe 3	
Costa Rica (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Côte-d'Ivoire	groupe 3	
Djibouti	groupe 3	
Équateur	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	
Érythrée	groupe 3	
Éthiopie	groupe 3	
Gabon	groupe 3	
Gambie	groupe 3	
Ghana	groupe 3	
Guatemala (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Guinée	groupe 3	
Guinée-Bissau	groupe 3	
Guinée équatoriale	groupe 3	
Guyana	groupe 3	
Guyane française	fleuves : groupe 3 ; zone côtière : pas de chimioprophylaxie	
Haïti	groupe 1	
Honduras (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Inde	État d'Assam : groupe 3 ; ailleurs : groupe 2	
Indonésie	Bali : pas de chimioprophylaxie ailleurs : groupe 3	
Iran	Sud-Est : groupe 3 ; ailleurs (*) : groupe 1	pour l'ensemble du pays
Iraq (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Jamaïque	groupe 1 : Kingston uniquement	
Kenya	groupe 3	
Laos	groupe 3	
Libéria	groupe 3	
Madagascar	groupe 2	
Malaisie	zones urbaines ou côtières : pas de chimioprophylaxie ; ailleurs : groupe 3	

Pays [1]	Situation du paludisme 2008/ chimioprophylaxie [2]	Pour un séjour de moins de 7 jours : chimio-prophylaxie facultative [3]
Malawi	groupe 3	
Mali	groupe 3	
Mauritanie	groupe 3	
Mayotte (collectivité départementale)	groupe 3	pour l'ensemble du pays
Mexique (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Mozambique	groupe 3	
Myanmar (ex-Birmanie)	groupe 3	
Namibie	groupe 3	
Népal	Teraï : groupe 2 ; ailleurs, pas de chimioprophylaxie	
Nicaragua (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Niger	groupe 3	
Nigéria	groupe 3	
Ouganda	groupe 3	
Pakistan	groupe 3	
Panama (*)	Ouest : groupe 1; Est : groupe 3	pour Panama Ouest
Papouasie-Nouvelle Guinée	groupe 3	
Paraguay	Est (*) : groupe 1 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays
Pérou	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs (*) : groupe 1	pour l'ensemble du pays sauf l'Amazonie
Philippines	groupe 3	
République dominicaine	groupe 1	
République centrafricaine	groupe 3	
République démocratique du Congo (ex-Zaïre)	groupe 3	
Rwanda	groupe 3	
El Salvador (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Sao Tomé et Principe	groupe 3	
Salomon (îles)	groupe 3	
Sénégal	groupe 3	
Sierra Leone	groupe 3	
Somalie	groupe 3	
Soudan	groupe 3	
Sri Lanka (*)	groupe 2	pour l'ensemble du pays
Surinam	groupe 3	
Swaziland	groupe 3	
Tadjikistan (*)	groupe 2	pour l'ensemble du pays
Tanzanie	groupe 3	
Tchad	groupe 3	
Thaïlande	Régions frontalières avec le Cambodge, le Laos, le Myanmar et la Malaisie : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	
Timor Oriental	groupe 3	
Togo	groupe 3	
Vanuatu	groupe 2	
Venezuela (Amazonie)	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs (*) : groupe 1	
Vietnam	bande côtière et deltas : pas de chimioprophylaxie ailleurs : groupe 3	
Yemen	groupe 3, sauf île Socotra : groupe 1	
Zambie	groupe 3	
Zimbabwe	groupe 3	

2) Concept de sélection médicamenteuse [32-33] :

La résistance aux antipaludiques résulte de mutations spontanées qui induisent une modification de la structure et de l'activité, au niveau moléculaire, de la cible du médicament au sein de la plasmodie ou empêchent ce médicament de parvenir à cette cible. Le caractère spontané de ces mutations a été d'ailleurs corroboré par la découverte dès 1986 en Afrique de l'Ouest de souches de *Pl. falciparum* naturellement résistantes *in vitro* à la méfloquine [34], une drogue absente du continent africain à l'époque. Les mutants résistants circulent donc au sein des populations avec une très faible proportion tant qu'il n'y a pas de pression de sélective. Ils peuvent être mis en évidence d'abord *in vitro* puis, avec le temps, lorsque leur proportion augmente, ils peuvent être détectés *in vivo* d'abord chez les sujets non immuns (expatriés, enfants de 0 à 5 ans vivant en zone d'endémie) puis chez les sujets semi-immuns. L'utilisation massive ou progressive d'un antipaludique contribue à sélectionner les mutants résistants dont la proportion par rapport aux souches sensibles va augmenter jusqu'à atteindre le seuil de détection microscopique puis le seuil clinique. Il y a ainsi sélection de plasmodies mutantes lorsque la concentration de l'antipaludique est suffisante pour inhiber la multiplication des souches sensibles mais insuffisante pour bloquer celle des mutants, phénomène désigné par le terme de sélection médicamenteuse. On pense par ailleurs que ce processus est facilité par la présence de concentrations plasmatiques infra thérapeutiques de l'antipaludique. On connaît encore mal l'évolution de la pharmacorésistance chez les plasmodies bien que l'on commence à en élucider les bases moléculaires comme nous le verrons plus loin.

3) Facteurs entraînant l'apparition de résistances :

3-1) Facteurs sociaux :

Malgré les phénomènes de résistance observés aujourd'hui, la chloroquine reste l'antipaludique le plus utilisé car le moins coûteux (0,2 US dollars par traitement environ dans le secteur privé), le plus facilement disponible même en l'absence de centres de santé communautaires, parfois vendues par des épiciers ou des colporteurs avec les risques inhérents à la contrefaçon médicamenteuse que sont le sous dosage voir l'absence de produit actif et la toxicité de certains comprimés qui n'ont plus rien à voir avec l'original. Des études

multicentriques menées dans plusieurs pays à travers l'Afrique ont montré que 53% des enfants présentant un syndrome fébrile dans des zones impaludées recevaient un traitement et que la chloroquine constituait le recours médicamenteux dans 84% des cas, même en présence d'une chloroquinorésistance notoire [35]. Elle n'a cependant pas été acceptée facilement partout et notamment en Afrique en raison du prurit occasionné par la chloroquine chez les sujets très parasités. De même la méfloquine de par les vomissements qu'elle peut induire a été rejetée au Cambodge. Ces effets indésirables sont des facteurs de mauvaise observance sources d'échecs thérapeutiques et un sous dosage favoriserait la sélection de souches résistantes par le maintien d'une charge parasitaire résiduelle [32]. L'OMS a analysé en 2003 des échantillons de chloroquine et de sulfadoxine-pyriméthamine prélevés dans le secteur public, privé et sur les marchés illicites de huit pays africains et a mis en évidence un sous-dosage de la substance active allant respectivement de 20 à 67% et de 5 à 38%, des défauts de dissolution des comprimés de 5 à 29% pour la chloroquine et de 75 à 100% pour la sulfadoxine-pyriméthamine [36]. Ces déficiences sont en partie attribuées au non-respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) des industriels et aux problèmes de transport des médicaments. Les personnels de santé mal formés ou une mauvaise observance des patients conduisent de même à des niveaux insuffisants en substance active. Une étude conduite en Ouganda en 2002 relève que seul un tiers des professionnels de santé prescrit la posologie adéquate d'antipaludique [37] et en Gambie 84% des mères en charge du traitement de leurs enfants âgés de moins de cinq ans ne connaissent pas la bonne dose de chloroquine à administrer, parfois donnée en une prise unique ou quotidiennement sur plusieurs semaines [38].

Tout diagnostic erroné fondé sur la simple présence d'une fièvre et conduisant à l'administration d'antipaludique non justifiée est de nature à favoriser l'adaptation des parasites. A l'inverse un authentique accès palustre traité par aspirine et/ou tétracycline expose aux complications funestes de la malaria et explique en partie l'état avancé de la maladie lors des consultations en centre de soins et à l'hôpital, les plantes médicinales ayant déjà été utilisées et inopérantes. De plus les patients percevant la maladie en terme de symptômes, de fièvre, et non de cause, c'est-à-dire de paludisme, ont souvent interrompu un traitement par antipaludéens dès la chute de la température (comme avec l'artémisinine rapidement active sur la fièvre) et maintenant de ce fait une charge parasitaire dans l'organisme. L'automédication aura les mêmes conséquences.

Enfin, le coût élevé d'un traitement qui représente parfois près de la moitié du revenu mensuel moyen en Afrique s'avère un frein majeur dans l'observance thérapeutique et la complexité des présentations galéniques peut également compromettre une bonne compliance.

3-2) Facteurs pharmacologiques :

Ces facteurs décrivent les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la drogue utilisée déterminant la propension intrinsèque de celle-ci à générer une résistance : une substance avec une longue demi-vie et une faible capacité à réduire la charge parasitaire sera ainsi particulièrement vulnérable aux résistances. L'artémisinine et ses dérivés ont une demi-vie courte, ce qui les rend particulièrement intéressants dans ce contexte. De plus les drogues pour lesquelles le phénomène de résistance implique un seul point de mutation sur la molécule cible (single nucleotid polymorphism) comme les antifolates et l'atovaquone auront un risque d'autant plus accru. Les résistances à la chloroquine et à la quinine sont par contre multigéniques comme décrites plus loin dans ce chapitre [39].
A noter que la propagation de souches de plasmodies résistantes est accélérée par une production rapide et/ou importante de gamétocytes lors des traitements par sulfadoxine-pyriméthamine. Les dérivés de l'artémisinine à l'activité gamétocytocide agissent eux dans le sens d'une réduction de la transmission.

3-3) Facteurs épidémiologiques :

Un des déterminants du développement de résistances est l'autofertilisation (self fertilisation) qui intervient lors du repas sanguin de l'anophèle entre gamétocytes mâles et femelles. Ce phénomène déterminerait le nombre de mutations de la génération de parasites infestant l'individu suivant.
Selon le niveau de transmission du paludisme dans une zone donnée, le nombre de réarrangements génétiques pendant la phase sexuelle du *Plasmodium* dans le moustique varierait. Ainsi un haut niveau de transmission conduirait à une augmentation du nombre de mutations indépendamment de la pression exercée par les médicaments [39].

4) Mécanismes de la résistance aux amino-4-quinoléines :

Au sein de l'hématie, le parasite se nourrit de l'hémoglobine dont la dégradation produit la ferriprotoporphyrine IX ou FP. Cette substance étant toxique pour le parasite, il sécrète une protéine qui se lie à la FP pour empêcher son action nocive sur lui. Les amino-4-quinoléines en se concentrant dans la vacuole digestive du plasmodium grâce à un gradient de pH inhibent la digestion de l'hémoglobine en se liant à cette même FP et en créant un complexe toxique pour lui [40].

Plusieurs théories ont été émises pour expliquer la résistance de *Plasmodium falciparum* à cette classe médicamenteuse. Toutes s'accordent à reconnaître que la caractéristique commune des parasites résistants consiste en une altération de l'accumulation de la chloroquine dans leurs vacuoles digestives. Autrement dit, lorsqu'un parasite est résistant, il se produit un efflux rapide de l'antipaludique de sa vacuole digestive ce qui lui permet de survivre. La mutation du gène PfCRT (Pl.falciparum Chloroquine Resistance Transporter) situé sur le chromosome 7 et codant pour une protéine assurant cet efflux jouerait un rôle essentiel dans l'acquisition des résistances associée à d'autres mutations notamment du gène Pfmdr2 dont la mutation potentialiserait celle du gène PfCRT. D'autres gènes non identifiés interviendraient également [41]. Parmi ces mutations du PfCRT, le changement de la lysine pour la thréonine à la position 76 serait le plus déterminant [42].

Les théories dominantes suggéraient que ces défauts d'accumulation étaient dus à une altération des gradients de pH et/ou de la perméabilité membranaire [43]. Mais les travaux de Wünsch et al décrivent un mécanisme de résistance reposant sur une stimulation de l'échange Na^+/H^+ [44]. Ils ont en effet démontré que la chloroquine stimule mieux l'échange Na^+/H^+ chez des parasites sensibles ce qui augmente le transport intraparasitaire du médicament, l'inverse se produisant chez des parasites résistants.
Les travaux de Bray et al. contredisent Wünsch et sont quant à eux fondés sur un défaut de liaison de la chloroquine à la FP inhérent à une altération de cette dernière [40].

5) Autres résistances médicamenteuses :

Des résistances de *Pl.vivax* à la primaquine, à la quinine, au proguanil et à la pyriméthamine ont été décrites dès 1987. Des souches de *Pl.vivax* résistantes à la chloroquine ont été retrouvées vers 1990 mais dans des proportions beaucoup moins importantes que pour *Pl.falciparum*.

Cinq années seulement d'utilisation de la méfloquine ont suffi pour que se développent des résistances à cet antipaludéen en Asie du Sud-Est (une surexpression du gène pfmdr2 a té incriminée). La Thaïlande a ainsi été le théâtre des changements les plus importants dans les politiques de traitement en partie à cause de la rapidité avec laquelle les résistances se sont installées: depuis 1973, le médicament de première intention est passé de la chloroquine à l'association méfloquine+sulfadoxine-pyriméthamine puis la méfloquine seule et enfin méfloquine associée à l'artésunate.

De même l'émergence de résistances aux antifolates comme le proguanil et la pyriméthamine est apparue très rapidement après leur introduction. Néanmoins des souches résistantes au proguanil peuvent être traitées avec la pyriméthamine et inversement. En effet ces deux médicaments qui inhibent l'activité de la dihydrofolate réductase ou DHFR bloquant ainsi la synthèse d'acide folique nécessaire au parasite ne se fixent pas de la même manière sur le site d'action de la DHFR, il en résulte que la mutation de certains acides aminés de la DHFR affecte l'action d'un seul des antifolates [45].

L'association sulfadoxine-pyriméthamine utilisée dans le traitement curatif du paludisme chloroquinorésistant, le traitement préventif intermittent des femmes enceintes dans les zones à forte transmission ou en cas de contre-indications aux autres antipaludéens a elle-aussi été compromise par les résistances. Elles sont ici associées à des mutations des gènes de la DHFR et de la dihydroptéroate synthétase DHPS inhibée par la sulfadoxine.

Perspective plus encourageante : on a observé dans certains pays la ré-émergence de souches chloroquinosensibles après un remplacement de la chloroquine par la sulfadoxine-pyriméthamine, ce qui pourrait permettre après plusieurs années de traitement alternatif une réintroduction contrôlée de la chloroquine [46]. En ce qui concerne la sulfadoxine-pyriméthamine, cette réversibilité dans la résistance paraît compromise par l'utilisation de

l'association trimethoprim-sulfaméthoxazole, antibiotique largement utilisé dans la prévention et le traitement des infections opportunistes chez les sujets porteurs du VIH. En effet, il existe des résistances croisées entre ces deux associations d'antifolates.

De nombreux travaux sont menés actuellement à travers le monde sur de potentiels agents inversant la résistance : le chlorphéniramine associé à la chloroquine pourrait permettre d'en prolonger l'efficacité, les éventuels échecs thérapeutiques pouvant être prévenus par la mesure de la température axillaire et d'autres facteurs [47], le praziquantel, un antihelminthique permet de contrer la chloroquino-résistance sur un modèle murin parasité par *Plasmodium bergei* en inhibant le transport calcique [48], et plus récemment la primaquine a montré *in vitro* un effet de réversion de cette même résistance par blocage de l'efflux de la chloroquine de la vacuole digestive [49]. Ces résultats encourageants *in vitro* demandent à être vérifiés *in vivo*.

Seule l'artémisinine et ses dérivés semblent épargnés à ce jour mais pour combien de temps encore ? On a d'ailleurs observé une décroissance de sensibilité *in vitro* de *Pl.falciparum* aux dérivés du qinghaosu en Chine et au Vietnam.

6) Les tests de résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine :

Il existe deux méthodes générales pour évaluer l'efficacité d'un médicament sur le terrain : le test *in vivo* et le test *in vitro,* le premier étant le seul validé par l'OMS dans la planification des politiques nationales de traitement antipaludique.

6-1) Les tests *in vivo* :

6-1-1) Définition :

L'évaluation clinique de l'efficacité thérapeutique d'un composé repose sur la détermination de la proportion d'échecs thérapeutiques au sein d'une population de malades sur un site expérimental donné. Le but des études *in vivo* est de mettre en évidence une pharmacorésistance définie comme « l'aptitude d'une souche de parasites à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses

supérieures ou égales aux doses recommandées mais comprises dans les limites de tolérance du sujet » [50].

6-1-2) Protocole standardisé de l'OMS et difficultés organisationnelles:

Les tests *in vivo* normalisés décrits par l'OMS en 1973 supposaient une surveillance quotidienne de patients symptomatiques ou de porteurs asymptomatiques pendant une durée de 7 jours (test court) ou de 28 jours (test prolongé) dans un environnement exempt de paludisme ce qui impliquait une hospitalisation très compliquée à mettre en place et à accepter pour le patient. En outre les résultats obtenus sur des porteurs asymptomatiques ne pouvaient pas être extrapolés à des malades symptomatiques quant à l'efficacité du traitement. Ils ont donc été simplifiés et raccourcis avec [51]:

- le recrutement de patients symptomatiques d'une infection à *Plasmodium falciparum* confirmée à la goutte épaisse et non compliquée cliniquement, le seuil de densité parasitaire minimal pour l'inclusion dans l'étude étant habituellement de 2000 parasites/μL.
- une durée minimale de suivi de 14 jours à adapter cependant au niveau de transmission du pays d'étude et au médicament dont on souhaite évaluer l'efficacité, classiquement 14 jours pour les zones à transmission intense et 28 jours pour les zones de transmission faible à modérée.
- un suivi ambulatoire avec des examens cliniques aux jours 0, 1, 2, 3 et 7 (le jour 0 étant le premier jour de traitement) puis une fois par semaine pour le reste de la période de suivi, c'est-à-dire au jour 14 pour une période de 14 jours et aux jours 14, 21 et 28 pour une période de 28 jours.
- des étalements de sang pour numération des plasmodies (parasitémies) aux jours 0, 2, 3, 7 et 14, s'il y a lieu aux jours 21 et 28 avec évaluation de la réponse parasitologique suivant le système S-RI-RII-RIII.

Le laps de temps nécessaire à l'évaluation de la réponse au traitement *in vivo* est fonction de la demi-vie de la drogue étudiée : l'élimination complète du médicament de l'organisme doit en effet être obtenue, ce qui prend six fois la demi-vie du composé, soit par exemple pour la sulfadoxine avec une demi-vie approximative de 4 jours une élimination au jour 24 et une

évaluation qu'il convient donc de poursuivre au minimum jusqu'au jour 28. Pour l'association luméfantrine-artéméther le suivi sera porté à 42 jours et à 63 jours pour la méfloquine [52].
Mais l'allongement de la durée de suivi va de pair avec une plus grande probabilité de réapparition de plasmodies du fait de réinfestations et non de recrudescences. L'incapacité à les distinguer peut conduire à une surestimation du taux d'échecs thérapeutiques (si on envisage toute réinfestation comme une recrudescence), ce risque augmentant avec l'intensité de la transmission. Les techniques moléculaires comme l'amplification génique par PCR (bâtonnets IsoCode^{R} et papier filtre 3MM^{R}) permettent de différencier ces deux cas de figure et de réduire ce biais mais elles sont coûteuses, ne sont pas infaillibles et la méthodologie employée reste primordiale pour en exploiter les résultats.

6-1-3) Calendrier de suivi de base [51] :

voir annexe n°1

6-1-4) Classification des réponses au traitement [51] :

Les signes généraux de danger liés à un paludisme grave ont été déterminés par l'OMS comme suit :

- Incapacité à boire ou à prendre le sein
- Le fait de tout vomir
- Antécédents récents de convulsion
- Léthargie ou perte de connaissance
- Incapacité à se tenir assis ou debout

L'application du protocole standardisé de l'OMS dans sa dernière version présentée ici a conduit à l'élaboration d'une classification des réponses au traitement dont découlent les nouvelles recommandations pour la modification des politiques de lutte contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué dans les zones à transmission intense.
Le tableau en annexe 2 figure ainsi les concepts d'échecs thérapeutiques précoces et tardifs, la notion de réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA). La réponse clinique adéquate englobe les réponses cliniques et parasitologiques adéquates et les échecs parasitologiques tardifs, les échecs cliniques sont égaux à la somme des échecs thérapeutiques précoces et des

échecs cliniques tardifs, enfin les échecs totaux regroupent les échecs cliniques et les échecs parasitologiques tardifs.

6-2) Les tests *in vitro* :

Les épreuves *in vitro* reposent sur la culture d'isolats de *Plasmodium falciparum* en présence d'une série de concentration de l'antipaludéen étudié pendant la durée d'un cycle évolutif ou une partie de ce cycle. Pour évaluer l'efficacité de celui-ci, on peut soit compter le nombre de parasites qui atteignent le stade de schizonte (test *in vitro* de l'OMS), soit mesurer la quantité d'hypoxanthine radiomarquée, un précurseur de l'ADN, qui est fixée par les parasites (microméthodes isotopiques) [54]. On conclut qu'il y a résistance lorsqu'il n'y a plus inhibition de la croissance au-dessous d'un certain seuil de concentration. On n'a pas procédé à une comparaison poussée des tests *in vitro* et *in vivo* dans le cas de la résistance à la chloroquine, en partie car ce produit avait déjà cessé d'être efficace dans nombre de régions d'endémie avant même que les techniques de culture *in vitro* aient été mises au point. Ces tests *in vitro* constituent un outil utile susceptible de fournir des informations précieuses dans l'élaboration et l'évaluation d'une politique pharmaceutique et de donner l'alerte en cas d'apparition de résistance. C'est dans la détermination des aspects chronologiques et géographiques de la réponse aux traitements qu'ils donnent les meilleurs résultats : suivi longitudinal de la sensibilité des plasmodies aux antipaludiques dans les zones où des changements de politique ont été opérés comparativement à des zones où ce changement de médicament n'a pas eu lieu, suivi longitudinal de la sensibilité à un antipaludique retiré du programme en raison de la résistance qu'il induit, surveillance de la résistance croisée et enfin constitution d'une base de données de référence sur la réponse à un nouvel antipaludique avant sa diffusion.

7) Seuils décisionnels de l'OMS :

7-1) Problématique de la tolérance :

La question de savoir quel degré d'échec thérapeutique doit être envisagé comme inacceptable et conduire à l'abandon d'un médicament de première intention pour un autre renvoie à de trop nombreux facteurs pour souffrir une réponse simple, un seuil brut.

La tolérance à l'échappement thérapeutique augmentera inévitablement si la drogue de remplacement n'est pas facilement accessible au programme de lutte, trop coûteux pour celui-ci ou associé à des préoccupations sur le plan de l'innocuité. L'acceptabilité culturelle sera également cruciale, tout comme la volonté politique des décideurs ce qui sous entend une profonde compréhension, donc une intelligibilité, des enjeux de cette nouvelle stratégie.

Par ailleurs, les études de l'efficacité thérapeutique d'une molécule impliquent par définition une utilisation optimale de la drogue, c'est-à-dire un diagnostic correct suivi d'une posologie adéquate d'un médicament de qualité, une bonne observance. La pratique peut donc se révéler tout à fait différente de sorte qu'un médicament très efficace à priori peut obtenir une très mauvaise efficacité dans les programmes d'évaluation.

Dans les zones à transmission intense, les programmes de lutte ont toujours eu une tolérance acrrue que traduit le faible nombre d'Etats africains ayant modifié leur traitement de première intention malgré une chloroquinorésistance importante enregistrée, ce constat s'améliorant actuellement avec la diffusion des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACTs). En outre ces programmes ont traditionnellement exclu l'étude des échecs parasitologiques asymptomatiques et n'ont réagi sur le plan programmatique qu'au taux d'échecs cliniques comme l'OMS l'avait d'ailleurs indiqué dans son protocole sur les tests *in vivo* dans les régions à transmission intense de 1996. Une telle approche s'explique par les effets de l'immunité acquise et la fréquence des parasitémies apparemment asymptomatiques : elles sont en fait responsables d'un risque accru d'épisodes cliniques, d'anémie, et de portage des gamétocytes (d'après un consensus d'experts de l'OMS réunis à Harare Zimbabwe en 2003). Mais cette problématique de l'immunité acquise dans l'évaluation et la fiabilité des tests de résistance change actuellement avec une meilleure reconnaissance des effets hématologiques d'une parasitémie asymptomatique : le recours aux moustiquaires imprégnées et les traitements d'une grande efficacité parasitologique devraient concourir à en diminuer la fréquence. Une corrélation plus forte entre échecs cliniques et parasitologiques comme celle observées dans les pays à faible transmission a amené les programmes de lute de ces pays à les traiter de la même façon et illustre donc une tolérance toute relative car aidée par l'absence d'immunité. A noter que dans les programmes de lutte des pays à transmission intense on a en conséquence concentré les efforts sur la classe d'âge la plus à risque (0 à 5 ans) en terme de morbi-mortalité et dans laquelle le biais de l'immunité est moindre.

7-2) Recommandations OMS pour le changement de traitement de première intention dans les pays à transmission intense :

Au cours de la dernière décennie, de nombreuses tentatives visant à définir de tels seuils ont été formulées, la plupart ayant trait au passage de la chloroquine à la sulfadoxine-pyriméthamine. Kitua a simplifié ces premiers essais sous une forme très programmatique, donnant ainsi une règle empirique pour lancer le débat sur les politiques de traitement du paludisme dans un pays donné. Dans ce système élaboré avant tout pour les régions de transmission intense, on distingue quatre périodes conduisant à une modification des politiques pharmaceutiques [55] :

- « grâce » : la sensibilité des parasites est maximale avec un taux d'échec thérapeutique inférieur à 4% ;
- « alerte » : le taux d'échec est compris entre 5 et 14% ;
- « action » : le taux d'échec est compris entre 15 et 24%, l'OMS recommande alors de planifier une nouvelle stratégie thérapeutique ;
- « changement » : le taux d'échec est supérieur à 25%, l'OMS recommande dans ce contexte de débuter une nouvelle stratégie thérapeutique.

A noter que pour renforcer la lutte contre la pharmacorésistance en Afrique, l'OMS a abaissé de 25 à 10 % le seuil de résistance défini plus haut pour l'étude de l'efficacité thérapeutique chez les moins de cinq ans, ce qui signifie qu'un traitement plus efficace doit être adopté quand la résistance à l'ancien traitement atteint les 10 % dans cette classe d'âge.

Mais comme on l'a vu précédemment la réponse parasitologique est un indicateur nécessaire à l'interprétation des tests d'efficacité thérapeutique, elle a donc été incluse en 2003 par l'OMS dans le seuil choisi pour changer de politique de traitement. Avec les données du nouveau protocole standardisé de l'OMS, le seuil recommandé pour changer de politique de traitement dans les pays à transmission intense est donc aujourd'hui le suivant :
Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate < 75 % (Echecs Totaux ≥ 25 %)
et
Réponse Clinique Adéquate < 85 % (Echecs Cliniques ≥ 15 %).

L'étude des résistances au plan mondial a souffert des innombrables modifications apportées aux protocoles onusiens et la comparabilité des résultats s'en est trouvée profondément affectée, ce pour des études menées dans des états distincts mais également pour des sites identiques sur des mêmes périodes d'étude avec des conclusions nettement différentes sur le plan de la planification sanitaire. Or il apparaît aujourd'hui que la réduction de l'arsenal thérapeutique fait peser une lourde hypothèque sur l'avenir de la lutte antipaludique. Dans ce contexte préserver l'utilisation des molécules actives est un défi crucial qui passe par une évaluation concertée et standardisée des politiques pharmaceutiques sous couvert que les instances internationales donatrices et les bénéficiaires de l'aide en acceptent et en tirent les conclusions nécessaires. Alors même que l'OMS recommandait l'abandon de la chloroquine pour les ACTs depuis plusieurs années en Afrique et en Asie, l'UNICEF, la Banque Mondiale et le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme ont fourni à ces pays de grandes quantités de chloroquine en totale contradiction avec les exigences locales de santé publique [56]. Ces bailleurs de fonds étaient pourtant associés à l'OMS dans le cadre du programme Roll Back Malaria depuis 1999. Les retards dans les processus de changement visant à porter la norme de soin au niveau des recommandations ont déjà coûté des centaines de milliers de vies.

V) ARTEMISIA ANNUA : BOTANIQUE, CULTURE et COMPOSITION CHIMIQUE :

Le genre *Artemisia* regroupe un grand nombre d'espèces dont la culture a permis notamment la production d'épices (*A.dracunculus*), de liqueurs comme l'absinthe (*A.absinthium*), de répulsifs (*A.vulgaris*),...et d'un antipaludéen à l'importance contemporaine considérable, *Artemisia annua* ou armoise annuelle.

1) Répartition géographique :

Bien qu'*Artemisia annua* soit originaire des régions tempérées de Chine (40°N) où elle pousse dans une végétation de steppe à une altitude de 1000-1500 mètres au-dessus du niveau de la mer, son habitat est bien plus large. A partir de la Chine, elle s'est propagée au sud de la Sibérie, au Vietnam et au nord de l'Inde [57]. Hors d'Asie, cette plante a été introduite et pousse à l'état sauvage dans de nombreux pays d'Europe (Hongrie, Bulgarie, Roumanie,...), aux USA et en Argentine. En France, elle pousse d'août à octobre dans le sud de la France (Var, Hérault, Gard, Isère) et en région parisienne dans les terrains vagues, les chemins et les bords de route [58].
Sa culture expérimentale fait qu'elle s'étend aujourd'hui à l'Australie, au Brésil, au Kenya, à l'Ouganda et à la Tanzanie (plus de 1000 hectares cultivés sur ces trois derniers pays), à Madagascar (600 hectares), et même en Finlande pour ce qui est de son extension plus au nord.

Fleurs et branche d'armoise annuelle

2) Description botanique [59-60] :

Artemisia annua est une plante annuelle herbacée de la famille des *Asteraceae* (*Compositae*), de 30 à 150 centimètres de haut, pouvant cependant parfois atteindre 250 centimètres dans des conditions optimales de culture, glabre et très odorante, qui fleurit en Chine d'août à octobre, la fructification ayant lieu d'octobre à novembre ;

- Les tiges sont cylindriques, étroites, dressées, multiples et glabres, vertes à l'âge jeune et se lignifiant en vieillissant.
- La base de la plante est souvent enveloppée de feuilles qui jaunissent pendant la floraison puis tombent. Les feuilles alternes, de 2 à 10 cm de long, vert clair, sont bipennatiséquées, à segments linéaires dentelés.
- Les inflorescences sont terminales, formant d'amples panicules feuillées composées de grappes en épis de longueur variable.

  Les capitules sont petits (2 à 3mm), courtement pédonculés et globuleux, hétérogames, de saveur forte.

  L'involucre de chaque capitule est composé de nombreuses bractées disposées en spirale.

  Les fleurs, jaunes, sont de deux types : les fleurs marginales femelles disposées sur un rang possèdent une corolle tubuleuse à quatre lobes et les fleurs du disque hermaphrodites plus nombreuses présentent une corolle tubuleuse à cinq lobes ainsi que cinq étamines à filets triangulaires. L'ovaire des fleurs marginales possède un style branché dont le bout est tronqué et qui contient des sacs de résine ; l'ovaire des fleurs du disque est stérile, surmonté par un style branché à extrémité triangulaire.
- Les fruits sont des akènes ovoïdes et lisses de 0,5 cm de long, d'un gris clair, contenant une unique graine oblongue, de 1mm de long, de couleur brunâtre, utilisée pour le semis. Ces graines peuvent être utilisées pendant 3 ans si elles sont stockées dans une pièce tempérée, à l'abri de l'humidité.
- Les capitules et les feuilles contiennent une huile essentielle jaune clair très volatile qui confère à la plante son odeur aromatique caractéristique (fraîche et amère) utilisée en parfumerie et cosmétologie (les feuilles froissées entre les doigts sont donc très odorantes contrairement à l'ambroisie avec laquelle on peut confondre l'armoise).

Feuilles fraîches et séchées d'*Artemisia annua [61]*

3) Localisation de l'artémisinine dans la plante :

Le qinghaosu est présent au niveau des tiges, des feuilles et des fleurs d'*Artemisia annua*, au sein de structures de synthèse et de stockage de l'artémisinine, les poils glandulaires. Ces derniers sont particulièrement abondants à la surface des feuilles supérieures (de 0 à 50cm du sommet de la plante), ainsi que des fleurs femelles et hermaphrodites avec une concentration maximale de ces poils sécréteurs au niveau de la corolle et du réceptacle floral [62]. Ces poils assurant la séquestration de l'artémisinine auraient une fonction de protection de la plante vis-à-vis des herbivores gourmands [63], de par leur caractère amer ?

Au sein du genre *Artemisia*, les espèces *annua* et *apicea* sont à ce jour les seules à avoir été identifiées comme productrices d'artémisinine, un métabolite dit secondaire car ne contribuant pas à la survie de ces plantes (dit métabolisme primaire) et caractérisant, différenciant les espèces d'un même genre.

4) La récolte de l'artémisinine :

4-1) Extraction :

L'armoise annuelle pousse en champs jusqu'à récolte pendant au minimum 6 mois. La biomasse sèche au moment du prélèvement de la plante atteint généralement 1,5 à 2 tonnes par hectare avec un rendement en artémisinine fonction de l'espèce cultivée, des conditions d'altitude, de climat, de densité de plants et de savoir-faire des cultivateurs : de 6 à 14 kg/ha en moyenne [12]. Pour des raisons pratiques et logistiques, l'artémisinine est extraite à partir des feuilles séchées (à l'air libre et au soleil) et non fraîches de l'armoise annuelle malgré des rendements supérieurs dans de nombreuses études.

La récolte des feuilles principalement mais également des tiges et des fleurs permet donc le recueil du principe actif grâce à des techniques d'extraction par des solvants apolaires (tels que éther diéthylique, éther de pétrole, hexane, ...), assistée ou non par micro-ondes, ou une extraction par le C02 supercritique sans dénaturation des extraits mais coûteuse. Le rendement obtenu pour l'opération d'extraction-purification de l'artémisinine se situe entre 50 et 80 % [64]. Le dichlorométhane, un solvant non explosif, donc facilement transportable, à l'évaporation et à la récupération plus simples que les autres solvants actuellement utilisés dans les laboratoires pharmaceutiques, ce qui le rend aisément réutilisable sur le lieu même de la production agricole, pourrait faciliter l'extraction du principe actif dans les pays en voie de développement en proie au paludisme [65].

4-2) Variabilité dans la teneur de la plante et quantification :

Il existe une grande variabilité dans la teneur potentielle en artémisinine des feuilles des différentes variétés d'Artemisia annua présentes sur le globe : celle-ci peut aller de 0,01 % (exprimée sur feuilles sèches) [66] à 1,5% [67]. Mediplant et Anamed, deux ONG respectivement suisse et allemande commercialisent des graines développées à partir d'un hybride sino-vietnamien, l' « Artemis », avec des teneurs en principe actif autour de 2% mais un coût supplémentaire induit par ce processus d'hybridation (et non de sélection) des graines.

La quantification de l'artémisinine (et de ses dérivés après une hémi-synthèse complémentaire) contenue dans la plante fait appel à des techniques chromatographiques

diverses dont la chromatographie sur couche mince (CCM), la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) couplée à d'autres techniques de détection, la chromatographie à gaz (GC).

Ces techniques permettent également d'effectuer des contrôles de qualité de la production, c'est-à-dire de s'assurer du respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) tout au long de la filière (de la culture jusqu'au médicament sous blister), conditions nécessaires à l'élaboration des médicaments essentiels : dans le domaine de l'artémisinine, la Chine, le Vietnam, la Malaisie et la Thaïlande ont déjà acquis une expérience certaine. Ce procédé a par ailleurs permis de tester la stabilité des différents dérivés de l'artémisinine avec des études ne portant pas au-delà de 5 ans : l'artésunate s'est avérée parfaitement stable après conservation sur cette durée (99,8 % du principe actif initial retrouvé) dans des conditions d'hygrométrie de 60 % et une température de 25°C. L'artémisinine et la dihydroartémisinine ont présenté cette même qualité sur les 36 mois documentés à 65 % et 30°C [68].

4-3) Intérêt de l'huile essentielle :

L'acide artémisinique présent dans certaines lignées, européenne et chinoise notamment, à des concentrations près de dix fois supérieures à son précurseur, l'artémisinine, constitue un extrait de choix de l'armoise annuelle puisqu'il peut être converti secondairement en qinghaosu par des procédés chimiques simples et rentables (cf. chapitre synthèse de l'artémisinine), une seule et même technique permettant l'extraction de la plante de l'huile essentielle utilisée par l'industrie cosmétique et de cet acide artémisinique, induisant un coût de production encore moindre [69]. Récemment, des travaux portant sur la production in vitro d'acide artémisinique (à partir d'amorpha-4,11-diene) par des levures de *Saccharomyces cerevisiae* génétiquement modifiées sont parvenus à des rendements prometteurs pour une application industrielle future [70].

5) Culture in vivo d'Artemisia annua :

5-1) Caractère photopériodique de la plante et implications :

Comme pour la plupart des herbes médicinales, la teneur en principe actif d'une plante et l'efficacité thérapeutique qui en découle dépendent de facteurs climatiques, géographiques et

environnementaux. Originaire de latitudes tempérées, le photopériodisme de l'armoise pose problème sous les tropiques : *Artemisia annua* est une plante annuelle dite de jour court ou nyctipériodique c'est-à-dire qui ne peut fleurir durant les longs jours d'été et qui requiert pour que débute le développement de la fleur que la durée de la phase lumineuse quotidienne soit inférieure à un seuil (photopériode critique) soit une dizaine d'heures généralement. La biomasse de la plante augmente jusqu'à la pleine floraison où elle est maximale (meilleur rendement en artémisinine à l'hectare obtenu à cette période mais quelques études divergentes existent), d'où des doutes émis sur la possibilité d'obtenir sous les tropiques des rendements suffisants pour la production d'armoise annuelle à grande échelle [71] dans la mesure où sous ces latitudes la plante fleurirait avant d'avoir atteint une biomasse suffisante.

Mais des lignées à floraison plus tardive existent et des plus grandes concentrations d'artémisinine dans les feuilles d'hybrides (variétés de Chine et du Vietnam), atteignant les 1,5% de teneur (sur feuilles sèches), permettent d'améliorer les rendements à des latitudes plus basses: au Vietnam (près d'Hanoi), à une latitude de 21°N, une culture expérimentale est parvenue dès 1994 à un rendement d'artémisinine de 45kg/ha [72], à Madagascar, à une latitude de 18°S et une altitude de 1500 mètres au-dessus du niveau de la mer, une biomasse adéquate fournissait 40kg/ha d'artémisinine. Pour l'Afrique notamment, ce facteur d'altitude pourrait favoriser le développement de cette production en identifiant des niches écologiques adaptées comme au Kenya et en Tanzanie où la culture s'étend entre 1000 et 1500 mètres d'altitude.

5-2) Conditions climatiques :

Dans ce contexte de grande variabilité des conditions écologiques et climatiques, la période de semis s'avère tout aussi déterminante avec une phase de croissance jusqu'à récolte prenant au minimum 6 mois, nécessitant de 600 à 1000 mm d'eau et des températures moyennes comprises entre 13,5 et 17,5°C (température cumulée entre 3500 et 5000°C).
Le nombre d'heures d'ensoleillement requis à l'année se situe quant à lui autour de 1000 heures [60].

5-3) Qualité du sol :

Plante aux racines abondantes et denses, *Artemisia annua* pousse dans la plupart des sols comme en témoigne sa capacité à coloniser les terrains vagues, pourvu que le pH de la terre soit compris entre 4,5 et 8,5 et que celle-ci soit bien drainée [73].

5-4) Conditions techniques de la production :

La culture d'*Artemisia annua* demande un minimum de 6 mois ; l'extraction, le traitement et la fabrication du produit final exigent entre 2 et 5 mois selon la formulation du produit et la logistique impliquée (éloignement du site de traitement, conditions de transport,...), ce qui porte donc à près d'un an le délai entre le début d'un programme de culture et la disponibilité effective des médicaments. De plus, des températures élevées durant le traitement suivant la récolte peuvent compromettre la qualité de la plante, le principe actif étant thermolabile, et la teneur des feuilles en artémisinine décroît graduellement après la récolte. La valeur de la matière première pour l'extraction peut par conséquent être réduite à néant après six à douze mois de stockage. Au regard de ces difficultés techniques et de la grande variabilité géographique et climatique des sites de production, il apparaît essentiel d'imposer comme préalable à toute culture à grande échelle que l'on procède à des essais pilotes sur de petites parcelles afin de déterminer les conditions optimales de culture (qualité de la terre, sélection des graines, densité des plants, meilleure période de récolte, ...) ainsi qu'à une évaluation précise des besoins en principe actif de la population ciblée, une expertise des compétences locales disponibles et à promouvoir.

Champs d'armoise en Tanzanie (3 mois de culture)

6) Composition chimique d'*Artemisia annua* :

Du fait de ses propriétés antipaludiques, l'armoise annuelle a été l'objet d'études biochimiques très nombreuses à travers le monde. Les métabolites secondaires majeurs et mineurs de la plante ont donc été isolés afin d'expliquer l'originalité de ce végétal. Outre les lactones sesquiterpéniques responsables de l'activité antiplasmodiale, de nombreuses substances (à l'énumération assommante pour les non-initiés) entrent dans sa composition. Les plus importantes sont détaillées ci-dessous.

6-1) Mono terpènes:

Ils constituent (avec le β-caryophyllene) l'huile essentielle et confèrent à celle-ci sa forte odeur aromatique. Les principaux composés de cette huile sont [74]:
-artemisia cétone souvent prépondérante dans des proportions différentes en fonction de son origine géographique et des différentes études (81% en Bulgarie, 64% pour l'huile chinoise, 59% en Inde,...)
-artemisia alcool (7,5% en Chine jusqu'à 56% en Hongrie)
-camphre (de 3,3% en Chine à 22% au Vietnam)
-myrcene, α-guanene, germacrene D, 1,8-cineole et des monoterpènes mineurs.
Ces composés présentent une activité antibactérienne et antioxydante [75] et exerceraient une action répulsive sur certains scarabées.
Le squelette carboné des terpènes est formé par des unités d'isoprènes (C_5H_8) x avec x=2 pour les monoterpènes et x=3 pour les sesquiterpènes.

6-2) Sesquiterpènes:

Ils regroupent au sein d'*Artemisia annua* plus d'une trentaine de composés retrouvés dans les parties aériennes de la plante dont l'artémisinine, l'arteannuin B et l'acide artémisinique qui représentent les trois métabolites secondaires majeurs de cette espèce, les régulateurs de croissance de la plante que sont l'acide abscisique et l'acide abscisique méthyl ester,....
Seule l'artémisinine a fait la preuve *in vitro* d'une activité antiplasmodiale parmi ces sesquiterpènes mais l'action antipaludéenne d'*Artemisia annua* ne peut se résumer à ce seul constituant : elle réside plutôt dans l'interaction plus complexe des flavones avec ces sesquiterpènes [76].

6-3) Flavones :

Un grand nombre de flavones ont été isolées dont le chrysosplénol-D, l'artemetine et la casticine qui accroissent l'activité antipaludique de l'artémisinine [77] lorsqu'elle est ingérée sous forme d'infusion d'armoise annuelle, remplissant en cela la fonction d'éléments ministres propres à la MTC. Elles semblent également catalyser la réaction de l'artémisinine avec la ferriprotoporphyrine impliquée dans son mécanisme d'action et améliorer la solubilité de l'artémisinine au sein d'une infusion de la plante [78].

6-4) Stérols :

Ces stérols d'Artemisia annua représentés par le β-sitosterol et le stigmasterol sont retrouvés dans les parties aériennes de la plante mais aussi dans les racines. Certains inhibiteurs de la synthèse des stérols comme le miconazole permettent de détourner la biosynthèse de ces stérols au profit des terpènes lors de culture in vitro de systèmes enzymatiques en solution obtenus par broyage de cellules d'armoise annuelle [79].

6-5) Coumarines :

Il existe deux coumarines dans *Artemisia annnua* : la scopolétine et la scopoline.

6-6) Autres composés :

L'étude chimique de l'armoise annuelle met également en évidence des composés appartenant aux triterpénoïdes comme l'α-amyrine, la β-amyrine, l'acide oleanolique, ...des composés phénoliques, aromatiques, lipidiques et aliphatiques.

VI) L'ARTEMISININE ET SES DERIVES :

1) COMPOSITION CHIMIQUE ET SYNTHESE :

1-1) Caractéristiques physico-chimiques de l'artémisinine [80]:

L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique de formule brute $C_{15}H_{22}O_5$; elle se présente sous forme d'aiguilles incolores de structure orthorhombique (forme de prisme droit à base en losange) ou de poudre cristalline blanche. Elle possède les caractéristiques physico-chimiques suivantes :

-Nom chimique : (3R,5αS,6R,8αS,9R,12S,12αR)-Octahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12H-pyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin-10(3H)-one

-poids moléculaire : 282,3 daltons

-point de fusion : 151 à 154°C

-solubilité quasi nulle dans l'eau, peu soluble dans l'huile, soluble dans les solvants apolaires avec une stabilité jusqu'à 150°C environ, très soluble dans le dichlorométhane,

-rotation optique spécifique : $[\alpha]_D = +66,3°$ (C=1,64, $CHCl_3$)

-densité expérimentale : 1,30 g/cm^3

-densité calculée : 1,296 g/cm^3

-stockage dans un récipient hermétique, à l'abri de la lumière, dans une pièce fraîche.

1-2) structure chimique : [81]

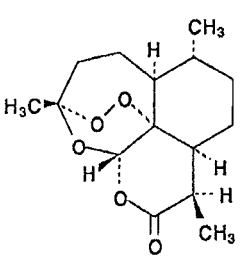
L'artémisinine est un sesquiterpène possédant une fonction peroxyde et un cycle lactonique, avec quatre cycles dont :

-le cycle A : un cyclohexane en forme chaise

-les cycles B et C : des hétérocycles saturés

-le cycle D : une δ-lactone en forme chaise déformée.

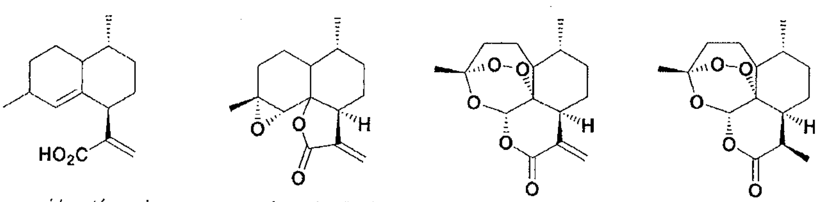
Les cinq atomes d'oxygène sont situés sur le même coté de la molécule formant une chaîne alternant carbone et oxygène, les distances des liaisons carbone-oxygène étant alternativement courtes et longues ce qui confèrerait à la molécule sa stabilité.



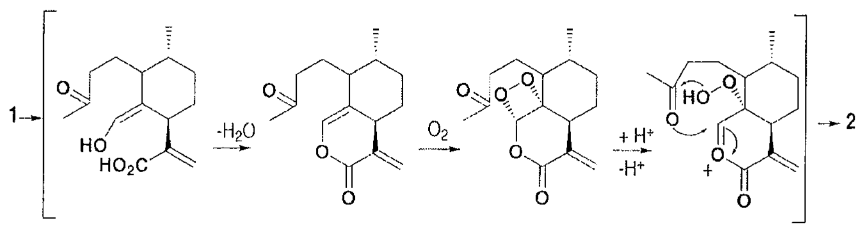
Artémisinine

1-3) Biogenèse [82]:

L'artémisinine est un endoperoxyde vraisemblablement formé au sein de l'armoise annuelle à partir de l'acide artémisinique via l'artéannuine B: l'ouverture de l'époxyde conduirait à un dihydroxy-cadinanolide précurseur, par fragmentation d'un sécocadinane dont la forme énolique a d'ailleurs été isolée dans la plante. Facilement lactonisé, ce composé serait ensuite oxydé et transformé via l'artémisitène en artémisinine.



acide artéannuique = acide artémisinique — *artéannuine B* : 1 — *artémisitène* : 2 — *artémisinine (qinghaosu)*



Mécanisme proposé pour expliciter la transformation de l'artéannuine B en artémisitène

1-4) Synthèse de l'artémisinine [82-83]:

1-4-1) Synthèse totale :

Devant l'intérêt thérapeutique majeur suscité par le qinghaosu et ses dérivés, de nombreux chercheurs ont tenté au cours de ces vingt dernières années de synthétiser l'artémisinine en laboratoire mais cette opération s'avère délicate compte tenu de la conformation de cette molécule qui comporte sept centres chiraux et un système tricyclique oxygéné ponté par une fonction peroxyde (c'est donc un endoperoxyde). Ainsi des tentatives de synthèse totale à partir de l'isopulégol (Schmid et Hofheinz 1983), de la (+)-R-pulégone (Avery et al. 1992), du citronellal (Xu et al. 1994), du (+)-car-3-ène (Ravindranathan et al. 1994) ont été réalisées mais se sont avérées non rentables. La recherche se concentre aujourd'hui autour de divers trioxanes synthétiques (en particulier 1, 2, 4-trioxane) présents dans la structure de

l'artémisinine et lui conférant ses propriétés antiplasmodiales mais également sur des analogues de peroxydes naturels (artéflène notamment) et un analogue du yingzhaosu A isolé dans les racines d'*Artabotrys uncinatus* (Ylang Ylang). Les tentatives pour produire le qinghaosu par culture de tissus et de cellules se sont avérées jusqu'à présent décevantes.

1-4-2) Hémisynthèse à partir de l'acide artémisinique :

L'hémisynthèse de l'artémisinine à partir de l'acide artémisinique fait appel à un procédé simple et rentable (rendement de l'ordre de 40 %), d'autant que ce composé cristallin stable est comme on l'a vu présent dans la plante à des taux près de dix fois supérieurs au qinghaosu et facilement extrait de celle-ci par du méthanol. Après purification par des solutions acides ou alcalines, cet acide va d'abord être réduit en acide dihydroartémisinique par peroxydation en présence de rose du Bengale puis transformé en artémisinine par action de l'oxygène et du trifluorométhanesulfonate de cuivre.

Reste qu'à ce jour la production d'artémisinine et donc des ACTs demeure tributaire de la culture en champs d'armoise annuelle avec les difficultés logistiques inhérentes à la récolte, au transport et à l'extraction de la matière première et la nécessaire adéquation entre les besoins de production agricole et le nombre de traitements à fournir aux populations concernées: ainsi fin 2004 l'OMS qui avait promu à travers toute l'Afrique l'utilisation du COARTEM® produit par Novartis a-t-elle annoncé une pénurie dans l'approvisionnement de ce médicament : sur les 60 millions de traitement commandés par l'OMS pour 2005, seuls 30 millions étaient disponibles et ce uniquement au deuxième semestre 2005, faute d'une production d'*Artemisia annua* suffisante [84]. Dès 2003, l'OMS avait d'ailleurs déjà estimé le besoin en ACTs à 220 millions de traitements par an. Le développement de composés synthétiques permettrait de s'affranchir de la culture d'armoise annuelle qui se fait encore aujourd'hui en flux tendu.

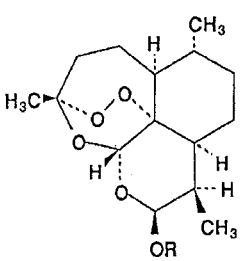
1-5) Dérivés de l'artémisinine [12-81-83]:

L'artémisinine présente une médiocre solubilité dans l'eau et dans l'huile et se montre instable en milieux acides ou basiques. Ces caractéristiques posent problème pour la formulation, l'administration du médicament, ainsi que pour l'obtention d'une bonne

biodisponibilité du produit. Il est donc apparu nécessaire de trouver des dérivés plus solubles et éventuellement plus actifs que l'artémisinine elle-même.
Les caractéristiques physicochimiques et les formules de chacun des dérivés développés ici sont résumées dans le tableau en fin de paragraphe.

1-5-1) La dihydroartémisinine ou dihydroqinghaosu :

Elle constitue le métabolite actif de l'artémisinine et de ses dérivés. La plupart des dérivés du qinghaosu sont obtenus à partir de cette dihydroartémisinine en plaçant différents groupements sur la fonction alcool de cette dernière. Sa synthèse implique une réduction de l'artémisinine par le borohydrure de sodium.



Dihydroartémisinine : R=H

1-5-2) Les éthers de la dihydroartémisinine :

- L'artéméther :

A l'origine, il était obtenu à partir de l'artémisinine traitée par le borotrifluoroéther en milieu méthanol-benzène. A l'heure actuelle, il est préparé par éthérification de la dihydroartémisinine par le méthanol en milieu chlorhydrique à température ordinaire, puis purifié par chromatographie et recristallisation dans l'hexane ou le méthanol.
Ses caractéristiques sont résumées dans le tableau plus bas. L'artéméther est particulièrement sensible à l'humidité et aux conditions acides, présente une liposolubilité supérieure à l'artémisinine ou à l'artésunate, ce qui fait qu'on emploie une préparation huileuse pour son injection intramusculaire ; il est également utilisé par voie orale.

- L'acide arténilique :

L'acide artélinique, un autre éther de la dihydroartémisinine obtenu sur le même modèle que l'artéméther, est peu utilisé malgré une bonne solubilité et stabilité dans l'eau, ce qui permet une administration aisée en intraveineuse (artélinate) et par voie orale dans l'eau de boisson. Il a surtout été étudié par le Walter Reed Institute, l'institut de recherche biomédicale des armées américaines.

- L'artéether ou artémotil :

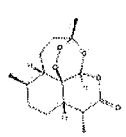
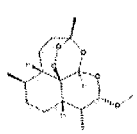
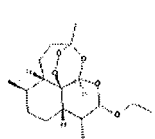
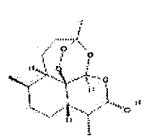
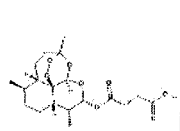
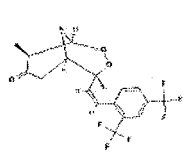
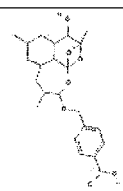
La dihydroartémisinine est transformée en anhydroartémisinine puis en présence d'éthanol et d'acide para-toluènesulfonique apparaissent le β-artéether et son épimère en C-9, la séparation de ces deux produits se faisant ensuite par HPLC préparative.
L'α-artéether est obtenu également à partir de la dihydroartémisinine en solution dans le dichlorométhane et soumise à l'action de l'iodure d'éthyle avec de l'oxyde d'argent.
L'artéether s'avère très soluble dans les solvants organiques et dans les huiles végétales mais peu soluble dans l'eau. Il est stable plusieurs semaines sous forme solide ou en solution dans ces huiles et solvants, mais il se révèle très sensible aux valeurs extrêmes de pH et à la chaleur (conservation au froid et dans l'obscurité). Afin d'éviter l'emploi de concentrations trop élevées de solvants organiques lors de l'injection de l'artéether, des surfactifs comme le dodécyl sodium peuvent être utilisés pour former une solution micellaire d'artéether. Enfin, en ce qui concerne les différentes formes de l'artéether, la forme α qui semble moins active n'est pas utilisée, les formes β et α/β ont montré une efficacité similaire dans la guérison et la clairance de la température de patients atteints d'accès palustres à *Pl.falciparum* [85]. L'αβ-artéether est cependant plus économique à produire avec un meilleur rendement et une meilleure solubilité dans l'huile, donc une dose réduite d'excipient huileux. Son absorption est plus lente, plus erratique que l'artéméther qui a été le sujet d'un plus grand nombre d'études.

1-5-3) L'artésunate :

Il est produit par estérification de la dihydroartémisinine en présence d'anhydride succinique et de 4-diméthylaminopyridine, ce qui conduit à la formation de l'acide artésunique et de son sel sodique, l'artésunate. L'artésunate sodique a l'avantage d'être soluble dans l'eau ce qui permet son utilisation intraveineuse, il est stable sous forme de poudre et rapidement hydrolysé en solution aqueuse au pH physiologique à température ambiante. L'artésunate est

actuellement le plus étudié et le plus employé des dérivés de l'artémisinine avec des présentations orales, des suppositoires, des ampoules pour injection intramusculaire et intraveineuse et des indications dans les accès palustres simples et compliqués à *Plasmodium falciparum*.

1-5-4) Tableau des caractéristiques physicochimiques des dérivés de l'artémisinine [81-83]:

	Artémisinine : lactone sesquiterpénique, peroxyde essentiel pour l'activité.	Artéméther : dérivé méthylique de l'artémisinine.	Artéether : dérivé éthylé de la dihydroartémisinine.	Dihydroartémisinine : métabolite actif de l'artémisinine et de ses dérivés, le moins stable.	Artésunate : dérivé hémisuccinique hydrosoluble de la dihydroartémisinine. Il est instable en solution neutre.	Artéflène : endopéroxyde synthétique.	Acide artélinique : dérivé hydrosoluble, plus stable que l' artésunate
Nom chimique	(3R,5aS,6R,8aS,9R,12S ,12aR)-octahydro-3,6,9-triméthyl-3,12-epoxy-12H-pyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin-10(3H)-one	(3R,5aS,6R,8aS,9R,10S ,12R,12aR)-décahydro-10-méthoxy-3,6,9-triméthyl-3,12-époxy-12H-pyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxepinne				8-[2-[2,4-bis(trifluorométhyl)phényl]éthényl]-4,8-diméthyl-6,7-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-one	
Formule brute	C15 H22 O5	C16 H26 O5	C16 H28 O5	C15 H24 O5	C19 H28 O8	C19 H18 F6 O3	C23 H30 O7
P.M. (g/mol)	282,3	298,4	312,4	284,3	384,4	402	418,48
Point de fusion	156-159°C (stabilité thermique)	86-90°C	80-82°C	142-147°C	131-136°C		
Solubilité	peu soluble dans l'eau et dans l'huile, soluble dans la plupart des solvants organiques	poudre blanche pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol, huile, très soluble dans le CHCl3	très soluble dans le méthanol, l'éthanol et le CHCl3, soluble dans l'huile				
Formule plane							

2) MECANISME D'ACTION ANTIPALUDEEN DE L'ARTEMISININE :

L'artémisinine et ses dérivés exercent leur activité antiparasitaire grâce à leur structure endoperoxyde, preuve en est l'absence de propriétés antipaludiques de la deoxyartémisinine dépourvue de groupement endoperoxyde [86]. Leur mécanisme d'action principal implique une réduction du peroxyde qui conduit à la formation de radicaux alkyls qui réagissent avec l'hème ainsi qu'avec certaines protéines parasitaires et entravent la détoxification de l'hème létal pour le parasite, sur le même modèle général que les amino-4-quinoléines mais avec des cibles et des mécanismes différents.

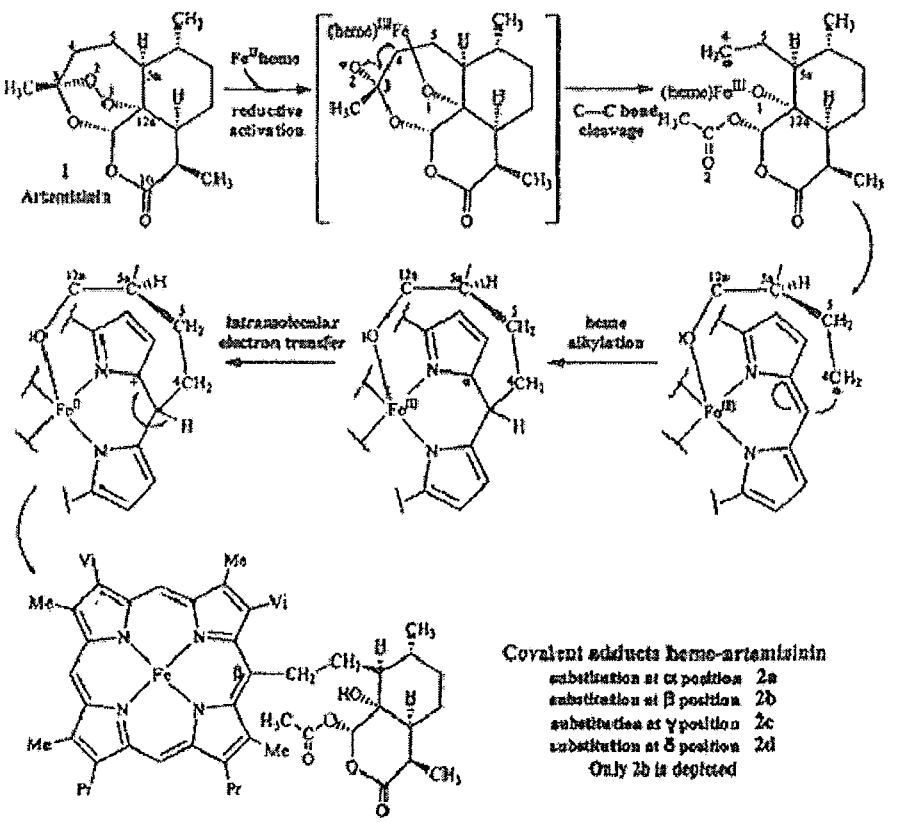
2-1) Activité du parasite chez l'homme [87-88]:

Le fer est un des métaux les plus abondants du corps humain (4g chez un adulte). Les ions ferriques dans le plasma sont liés avec une haute affinité et sélectivité à la transferrine et à la ferritine (transport et stockage respectivement). C'est un composé important pour les réactions d'oxydoréduction cellulaires et de nombreuses enzymes l'utilisent. L'hème représente une des formes les plus ubiquitaires et les plus stables du fer. Il est requis comme groupe prosthétique par de nombreuses protéines ou enzymes tels que l'hémoglobine impliquée dans le transport de l'oxygène, d'électrons et dans le métabolisme de petites molécules. Dans cette hémoglobine, le fer se présente essentiellement à l'état ferreux FeII. Sa capacité à accepter et donner des électrons contribue grandement à sa toxicité potentielle *in vivo*.

Après la colonisation des érythrocytes par les plasmodies, 70% de l'hémoglobine humaine est transportée vers la vacuole digestive puis décomposée par des protéases spécifiques (dont la cystine protéase), ce catabolisme fournissant au parasite des aminoacides pour synthétiser ses propres protéines. Mais lors de la protéolyse de l'hémoglobine par le *Plasmodium*, le FeII-protoporphyrineIX libéré (désigné également ferroprotoporphyrine ou FeII-hème) est capable de réduire l'oxygène moléculaire O2 entraînant la formation d'espèces oxygénées réactives comme l'anion superoxyde O2-, le radical hydroxyle OH sous l'action de cations tels que le Fe2+ ou le Cu2+ (réaction de Fenton). Ces radicaux libres sont au cours du métabolisme normal des aérobies détoxifiés par l'intermédiaire d'un système enzymatique impliquant des peroxydases, superoxydases, catalases, assurant la gestion de ce « stress oxydatif ». Chez les plasmodies, l'absence d'hème oxygénase pour assurer le catabolisme de l'hème contraint le parasite à l'inactiver en le polymérisant en un complexe d'hémozoïne (FeIII-hème ou ferriprotoporphyrine), un pigment noir, cristallin et insoluble, se soustrayant ainsi aux dommages oxydatifs membranaires induits par les radicaux libres et l'hème. Les dérivés de l'artémisinine trouvent là un champ d'opération en contrariant l'agrégation de l'hème et la formation de l'hémozoïne.

2-2) Capacité alkylante de l'artémisinine sur l'hème:

Son mécanisme a été explicité dès 1994 par Meunier et coll. qui ont proposé le mécanisme suivant [89]: le FeII-hème incubé avec l'artémisinine en présence d'un agent réducteur (glutathion présent dans les érythrocytes et maintenant préférentiellement le fer à l'état ferreux) est transformé en adduit covalent hème-artémisinine. La coupure homolytique de la liaison peroxyde conduit au radical alkoxyl qui se réarrange rapidement en radical alkyl (centré sur C4) *via* la rupture homolytique de la liaison C3-C4. Ce radical créé à proximité immédiate de l'hème, alkyle le macrocycle porphyrinique de celui-ci, créant potentiellement quatre adduits covalents isomères de position (méso). Seule la position β a été détectée. La mesure de la masse moléculaire de ces adduits confirme la substitution d'un hydrogène du cycle de l'hème par l'artémisinine après hydrolyse de la liaison fer-oxygène. Dans la vacuole digestive, l'hème libéré par la digestion parasitaire de l'hémoglobine est à la fois l'agent activant l'artémisinine puis la cible de celle-ci. .L'implication de la ferroprotoporphyrine dans le mode d'action de ce médicament est corroborée par le haut niveau de sélectivité dans l'action de l'artémisinine sur les érythrocytes parasités alors qu'inactive sur les autres cellules, exception faite des cellules neuronales non parasitées (voir chapitre toxicité).



Alkylation de l'hème par l'artémisinine [89]

2-3) Action sur les autres protéines parasitaires :

Des publications récentes ont proposé d'autres modes d'action des adduits hème-artémisinine mettant en jeu une inhibition de protéines parasitaires

2-3-1) Inhibition de la formation d'hémozoïne [90]:

Les adduits hème-artémisinine interfèrent avec la HRP (Histidin-Rich Protein) de *Pl.falciparum* responsable de l'agrégation de l'hème en hémozoïne en se liant au PfHRP avec une plus grande affinité que l'hème seul : ils déplacent donc ce dernier du PfHRP, empêchent la transformation de l'hème en hémozoïne et par conséquent la séquestration de l'hème toxique. L'artémisinine inhibe ainsi l'activité protéolytique de la vacuole digestive, c'est-à-dire la dégradation de l'hémoglobine et constitue un puissant inhibiteur de la formation de l'hémozoïne [88].

2-3-2) Inhibition d'autres protéines :

- Inhibition de la PfATP6 [91-92]:

L'artémisinine s'avère structuralement similaire à la thapsigargine (isolée dans *Thapsia garganica* une plante connue dès l'Antiquité et utilisée sous forme de cataplasmes dans les rhumatismes et les morsures de serpents), une substance inhibitrice du réticulum sarcoendoplasmique Ca^{2+} ATPase ou SERCAs. Par analogie avec cette thapsigargine, l'artémisinine et ses dérivés inhiberaient par un mécanisme Fe^{2+} dépendant une enzyme plasmodiale, la PfATP6 (SERCAs type du *Pl.falciparum* présente dans les oocystes). Ils agiraient en mobilisant les réserves de calcium intracellulaire et en se liant à cette protéine par interaction hydrophobe, entraîneraient le clivage du pont peroxyde par le fer (générant ainsi des radicaux libres alkyles) et provoqueraient l'inactivation de l'enzyme et la mort du parasite. Mais la liaison de l'artémisinine à la PfATP6 n'a pas été démontrée biochimiquement.

- La TCTP (Translationnaly Controlled Tumor Protein) :

Cette protéine ubiquitaire étudiée en cancérologie, aux fonctions non encore élucidées, est présente notamment dans la membrane de la vacuole digestive de *Pl.falciparum* et a montré *in vitro* sa capacité à fixer la dihydroartémisinine radiomarquée en présence d'hème : cette PfTCTP serait donc une cible des agents alkylants nés de l'ouverture du pont endoperoxyde

de l'artémisinine au même titre que l'hème intravacuolaire. Le résidu cystéine de cette protéine semble être également nécessaire, comme source d'électrons, pour l'activation de la drogue [90].

- Inhibition de la cystine protéase :

Il a été montré qu'une grande concentration d'artémisinine inhibe l'activité de la cystéine protéase des vacuoles digestives du *Pl.falciparum* qui représente 30% de l'activité protéolytique du parasite. Les 70% restant qui sont le fait de l'activité de l'acide aspartique responsable du clivage initial de la chaîne de globine en fragments peptidiques restent inchangés en présence d'artémisinine.

2-4) Autres cibles :

L'artémisinine et ses dérivés sont activés par, et interfèrent avec, les composés du transport d'électrons de la chaîne mitochondriale du parasite. Après activation, l'artémisinine entraîne la production locale d'espèces oxygénées réactives et la dépolarisation de la membrane mitochondriale. Elle inhibe ainsi la chaîne respiratoire des étapes sexuées et asexuées du parasite. Chez celui-ci, la perte du potentiel de membrane affecterait la biosynthèse de la pyrimidine, un processus métabolique clé pour la production d'acides nucléiques, et mènerait à sa mort [91].

3) PHARMACOCINETIQUE :

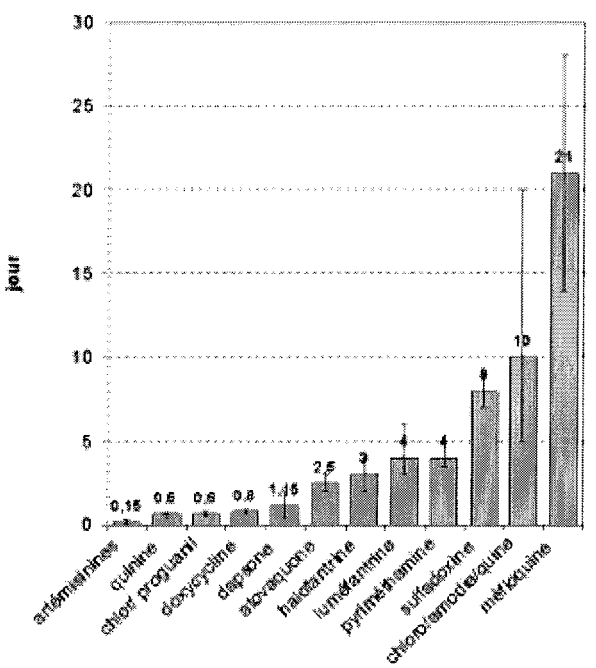
La pharmacocinétique de l'artémisinine et de ses dérivés est dose-dépendante et temps-dépendant ; sa cinétique est non-linéaire. Il est à noter que la grande majorité des études pharmacocinétiques menées l'ont été chez l'adulte et que les informations manquent cruellement chez l'enfant et plus particulièrement les nourissons: une vidange gastrique plus lente, un plus grand volume de distribution de la drogue, une liaison aux protéines plasmatiques moins importante, une filtration glomérulaire basse au cours des premiers mois de vie puis supérieure à l'adulte, une barrière hémato-encéphalique plus perméable : autant de paramètres susceptibles de modifier la clairance de la drogue et de connaissances à investir.

3-1) Paramètres pharmacocinétiques de l'artémisinine et de ses dérivés [93-94]:

Molécules	Absorption	Distribution	Métabolisme	Elimination
Artémisinine	Rapide mais incomplète par voie orale ; Cmax atteinte 1 à 2 H après prise, biodisponibilité de l'ordre de 30% par voie orale	Volume de distribution : 37L/kg	Rapidement métabolisé en DHA dans le foie avec implication du cytochrome P450, CYP2B6 et 3A4	½ vie d'élimination : 2 à 5H
Artéméther	Cmax : 1 à 3 H	Liaison aux protéines plasmatiques : 70-77% ; distribué à parts égales entre le plasma et les érythrocytes. Diffusion faible dans le LCR	Taux de conversion en DHA le plus important avec déméthylation par le cyt P450 CYP3A4	Rénale et biliaire sous forme de dérivés glycuroconjugués. ½ vie : 4 à 11H
Artééther	Faible absorption intestinale		Rapidement métabolisé en DHA dans le foie	Plus lente que les autres dérivés : 1 à 2 jours
Artésunate	Résorption intestinale rapide mais incomplète, Cmax atteinte en moins d'1H, biodisponibilité de l'ordre de 80%	Volume de distribution plus faible que l'artéméther	Transformation rapide en DHA par le cyt P450	Rapide : ½ vie de 2 à 3H

Acide artélinique	Taux plasmatiques les plus importants après administration IV	Volume de distribution le plus faible de tous	Taux de conversion en DHA le plus faible	
Dihydroartémisinine (DHA)	Rapide par voie orale, Cmax atteinte après 1 à 3H	Liaison aux protéines plasmatiques à 75%	Aucun	½ vie courte d'environ 4H ; disparaît de la circulation en 8 à 10H

Demi-vie d'élimination sanguine des antipaludiques [95]



3-2) intérêt des différentes voies d'administration:

VOIE ORALE [96]	-Faible absorption par le tractus intestinal car problème de solubilité pour éthers et/ou effets de premier passage hépatique -Grande variabilité intra et interindividuelle -Multiples pics plasmatiques expliqués par le recyclage entéro-hépatique, l'absorption sélective du tractus et par les variations de la motilité gastrointestinale et de la vidange gastrique -Utilisation dans le traitement du paludisme aigu non compliqué
VOIE INTRAMUSCULAIRE [97-98]	-Activité antipaludique plasmatique plus élevée car pas d'effets de premier passage -Plus pratique que la voie IV notamment chez les enfants -Formation possible d'un dépôt IM au site d'injection, avec un possible effet de libération prolongée (pouvant expliquer un taux de rechute moindre qu'avec la forme orale) -Multiples pics plasmatiques du fait d'une absorption polyphasique -Utilisée pour traiter le paludisme sévère
VOIE INTRAVEINEUSE [97-98]	-Meilleure biodisponibilité obtenue pour cette voie avec Cmax atteinte en moins d'1H pour l'artésunate, voie préférée pour paludisme sévère donc. -Absence des multiples pics plasmatiques car pas de recyclage entérohépatique

VOIE RECTALE [99]	-Administration simple par du personnel non formé -Galénique qui empêche l'ingestion accidentelle du médicament -Bonne tolérance, absorption variable mais efficacité similaire à voie orale avec une rapidité d'action supérieure qui la rend intéressante chez les patients avec une parasitémie élevée -Pas de premier passage hépatique -Utilisée dans le paludisme non compliqué en cas de vomissement ou d'ingestion impossible, surtout chez l'enfant.

4) EFFETS INDESIRABLES ET TOXICITE DE L'ARTEMISININE ET DE SES DERIVES [100-101]:

Outre leur rapidité d'action et leur efficacité remarquable sur les plasmodies résistantes, les dérivés de l'artémisinine présentent au regard des études cliniques menées chez l'homme jusqu'à ce jour une tolérance excellente et une toxicité, c'est-à-dire un nombre d'effets secondaires graves répertoriés, peu importante. Cependant, en l'absence de système de pharmacovigilance efficient dans les pays concernés par les ACTs, cette affirmation peut être nuancée.

4-1) Neurotoxicité :

Les études menées chez l'animal ont montré une neurotoxicité retardée, dose dépendante, en particulier avec l'artéméther et l'artéether administrés par voie veineuse et intramusculaire: elle consistait en une neuropathie sélective dans les noyaux du tronc cérébral des rats, des chiens et des singes avec chromatolyse et nécrose neuronale, aucune autre lésion du système nerveux n'était retrouvée. En revanche, pour l'artésunate ou l'acide artélinique, aucune donnée établissant une neurotoxicité semblable n'a été obtenue chez les rats. La majorité des études portées sur les dérivés de l'artémisinine l'ont été à partir de préparations huileuses pour

usage parentéral et il est évident que la voie d'administration, la solubilité et la concentration en principe actif sont des éléments critiques de toxicité ; des résultats manquent donc.

Chez l'homme, des études prospectives incluant plus de 10 000 patients n'ont pas mis cliniquement en évidence jusqu'à maintenant d'effet neurotoxique grave après l'emploi de l'artémisinine et de ses dérivés (il est question ici d'effet décelable, avec un signe clinique d'alerte). Des syndromes cérébelleux avec ataxie et dysarthrie ont cependant été décrits avec l'artésunate par Miller et Panosian. En résumé, le risque de neurotoxicité clinique chez l'homme est probablement faible lors de l'administration orale ou rectale de l'artémisinine et de ses dérivés mais l'utilisation parentérale de l'artéméther et de l'artéether pourrait présenter certains risques qu'une pharmacovigilance continue doit s'attacher à détecter. Quant à la toxicité cumulative résultant de traitements répétés, elle reste à déterminer.

4-2) Effets indésirables des dérivés de l'artémisinine :

Les plus couramment rencontrés consistent en des céphalées, des nausées et vomissements, des vertiges, des douleurs abdominales, parfois des diarrhées, tous ces signes pouvant également être imputés à l'accès palustre lui-même. Une réaction d'hypersensibilité de type 1 potentiellement grave a été décrite chez 1 patient pour 3000 après prise orale d'artésunate [102]. Les résultats d'études colligés sur près de 10 000 patients ont par ailleurs montré : des modifications électro-cardiographiques à type de bradycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré et extrasystoles auriculaires chez 1% des malades traités par dérivés de l'artémisinine, anomalies généralement modérées et transitoires [103], une neutropénie chez 1,6% des sujets, une baisse du taux de réticulocytes et une ascension des enzymes hépatiques dans respectivement 0,6 et 0,9% des cas. Des hépatites asymptomatiques avec l'association amodiaquine-artésunate sont ainsi rapportées par Orrell et al. en 2001. Des essais non contrôlés ont mis en évidence le déclenchement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique à la même fréquence qu'avec la quinine dans le traitement du paludisme grave. Sur le terrain, des médecins retrouvent des taux de transaminases de 100 à 200 fois la normale comme en témoignent leurs expériences avec l'artésunate sur les blogs de MSF et Urgences-Online. Plus récemment, une hépatonéphrite chez un enfant recevant un traitement par artésunate à une dose deux fois supérieure à la dose thérapeutique s'est avérée mortelle avec œdème aigu pulmonaire, hémorragie digestive et collapsus comme le publie une équipe de réanimateurs de Côte d'Ivoire en 2006 [104]. Deux cas de troubles hémorragiques graves avaient d'ailleurs

déjà été publiés par le Ministère de la Santé Publique thaïlandais en 1996. Le cas de cet enfant illustre l'urgence de la validation de tests toxicologiques des dérivés de l'artémisinine. Parallèlement, une meilleure compréhension des mécanismes, de la cinétique et des cibles moléculaires de la neurotoxicité est à souhaiter.

4-3) Les dérivés de l'artémisinine chez la femme enceinte [99-100-105]:

En 2001, un rapport de l'OMS sur la base d'études non cliniques concluait à l'absence d'activité tératogène ou mutagène des dérivés de l'artémisinine mais soulignait la résorption fœtale observée chez les rongeurs soumis après le sixième jour de gestation à des doses relativement faibles de ces composés. La crainte de tels effets chez l'homme et l'absence d'études cliniques chez la femme enceinte ont conduit l'OMS à ne pas recommander l'utilisation des dérivés de l'artémisinine au cours du premier trimestre de la grossesse. A ce jour, seule une parution portant sur 124 grossesses exposées aux dérivés de l'artémisinine durant le premier trimestre a conclu à l'innocuité de ces médicaments [105]. Dans ce contexte, les recommandations actuelles pour le premier trimestre perpétuent le recours à la quinine (associée à la clindamycine si elle est disponible) en cure de 7 jours mais les ACTs doivent être utilisés si ils constituent le seul traitement accessible, surtout en cas d'accès pernicieux à même de compromettre la survie du patient et du fœtus ; ils présentent par ailleurs un moindre risque d'hypoglycémie que la quinine.

Un nombre plus conséquent de femmes et de bébés a été suivi après exposition aux dérivés de l'artémisinine (artésunate surtout) durant les deuxième et troisième trimestres de grossesse, 417 en Asie du Sud-est et 207 en Afrique, parallèlement à des études chez l'animal plus nombreuses et approfondies pour cette période. Les informations recueillies n'ont pas mis en évidence de retentissement sur la croissance fœtale ou d'anomalies physiques ou neurologiques dans le développement des nouveaux-nés, ce qui a conduit les experts à recommander l'utilisation des dérivés de l'artémisinine au même titre que la quinine en première intention dans les accès palustres compliqués ou non au cours des deuxième et troisième trimestres. Ces décisions restent cependant fondées sur une évaluation de la balance bénéfices-risques encore très parcellaire.

Pour résumer, l'OMS recommande donc en cas d'accès palustre non compliqué chez la femme enceinte une prise orale de :

- pour le premier trimestre de la grossesse : quinine +/- clindamycine pendant 7 jours, ACTs disponibles dans la région si seul traitement accessible avec schéma classique de 3 jours ;
- pour les deuxième et troisième trimestres : ACTs disponibles dans la région, artésunate + clindamycine ou quinine + clindamycine.

Mais le choix de la molécule associée aux dérivés de l'artémisinine dans les ACTs reste difficile : l'amodiaquine, la luméfantrine, la pipéraquine, le chlorproguanil-dapsone et l'halofantrine n'ont pas été suffisamment évalués pour permettre une recommandation positive pour tel ou tel type d'ACTs; la méfloquine a été associée à un risque accru de décès néonataux dans une étude à grande échelle conduite en Thaïlande mais pas retrouvé au Malawi.

De nombreuses incertitudes demeurent quant à l'utilisation des ACTs au cours de la grossesse que seules une pharmacovigilance soutenue et des études de pharmacocinétique menées pour chacun des analogues de l'artémisinine pourront lever. Les recommandations onusiennes s'opposent par ailleurs aux contre-indications « théoriques » formulées par les laboratoires occidentaux produisant les ACTs : l'association artéméther-luméfantrine commercialisée par Novartis sous les noms RIAMET® et COARTEM®, de même que l'artésunate-amodiaquine du partenariat DNDi (Drugs for Neglected Diseases) sont contre-indiquées durant la grossesse et l'allaitement d'après leurs mentions légales.

4-4) L'allaitement [105]:

Les seuls antipaludéens actuellement utilisés sur le globe problématiques au cours de l'allaitement maternel sont la dapsone et les tétracyclines : la première parce qu'elle est excrétée dans des proportions relativement importantes dans le lait absorbé par l'enfant (14% de la dose adulte) et que des informations manquent pour cette molécule, les secondes en raison de la coloration jaune des dents des nourissons qu'elles induisent et du ralentissement de la croissance osseuse par diminution de l'absorption du calcium intestinal. Quant aux dérivés de l'artémisinine, ils partagent donc avec tous les autres antipaludéens leur absence de passage dans le lait maternel et sont ainsi indiqués dans le traitement du paludisme non compliqué de la femme allaitante d'après l'OMS.

4-5) L'artémisinine chez l'enfant :

Peu d'études se sont préoccupées de la sécurité et de la tolérance des dérivés de l'artémisinine chez l'enfant, et de manière plus générale des antipaludéens à l'exception de la quinine. Or il apparaît que cette tranche d'âge paie un très lourd tribut à la maladie avec un décès toutes les 30 secondes, 3000 par jour, ...Certes ces travaux se sont heurtés à des considérations d'ordre éthique sur le recrutement de jeunes enfants dans le cadre d'essais cliniques et les difficultés de prélèvements sanguins répétés mais les spécificités pharmacocinétiques propres au nourrisson et à l'enfant requièrent des connaissances approfondies pour permettre une formulation adéquate et une adaptation des doses des antipaludéens pour ces tranches d'âge, lacune actuelle que traduit sur le terrain le peu de présentations pédiatriques disponibles [106]. L'impact de la malnutrition sur les caractères pharmacocinétiques des médicaments reste en outre très peu documenté (posologie inchangée dans ce contexte actuellement). Cependant, les données issues des travaux de Hien et White [107-108] suggèrent une très bonne tolérance des dérivés de l'artémisinine chez l'enfant avec une efficacité thérapeutique proche de celle observée chez l'adulte et des niveaux d'immunité induite comparables. La pharmacovigilance n'a pas relevé d'effets indésirables graves chez l'enfant.

4-6) Les interactions médicamenteuses :

On n'a retrouvé aucune interaction pharmacologique des dérivés de l'artémisinine avec d'autres médicaments bien qu'il existe un risque théorique d'interaction pharmacodynamique avec la desféroxamine se traduisant par une atténuation de l'activité antipaludique [109]. Il est à noter que Novartis déconseille l'association de l'artéméther-luméfantrine avec le jus de raisin, les antiarythmiques, les antifongiques, les antibiotiques (macrolides et quinolones), les β-bloquants, les antidépresseurs et tous les antipsychotiques ; il n'y a cependant aucune preuve de la dangerosité de telles co-administrations.

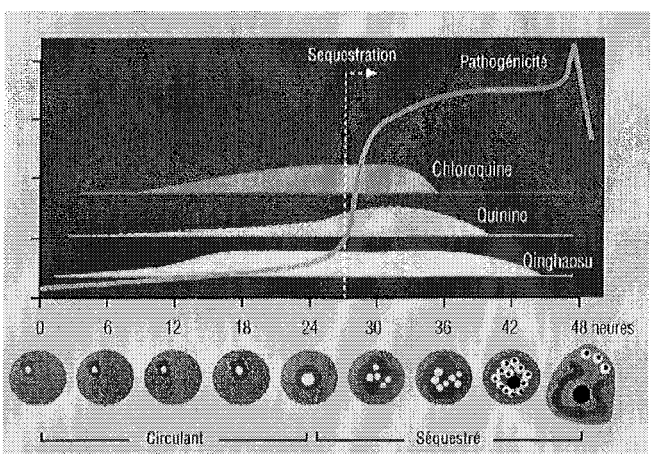
VII) INTERETS DE L'ARTEMISININE ET DE SES DERIVES DANS LE PALUDISME A PL.FALCIPARUM NON COMPLIQUE:

1) Action schizonticide :

Les dérivés de l'artémisinine sont actifs sur les quatre espèces de *Plasmodii* rencontrées sur le globe avec un spectre d'activité antipaludique particulièrement large: ils tuent en effet durant les 48 heures de leur cycle (cycle de 72 heures pour *Pl. malariae*) tous les stades des parasites asexués, des jeunes anneaux aux schizontes matures, avec une action plus précoce que la chloroquine et la quinine sur le cycle érythrocytaire du protozoaire avant sa séquestration [110].

De plus, toutes les molécules de la famille de l'artémisinine préviennent l'adhésion des érythrocytes infectés aux cellules saines (phénomène pathologique générant des images de « rosettes ») et empêchent l'adhésion cytologique des globules rouges aux capillaires [111].

Les dérivés de l'artémisinine s'avèrent cependant inefficaces dans la lutte contre les formes hépatiques, les hypnozoïtes, des *Pl.vivax* et *ovale* responsables de reviviscences à distance de l'épisode initial. Dans ce contexte, seules les 8-aminoquinolines (primaquine, bulaquine, tafenoquine) permettent une cure radicale.



Phases d'activité de 3 antipaludiques au cours du cycle érythrocytaire [112]

Les essais cliniques d'efficacité de l'artémisinine et de ses dérivés en monothérapie, dans le traitement du paludisme simple et compliqué, ont principalement été opérés en Asie du Sud-est avec des résultats fonction de la durée d'administration (3 à 7 jours), des doses, et des méthodologies disparates, notamment les durées de suivi et les définitions des taux de guérison correspondants. Le tableau ci-dessous reprend certaines de ces études en Thaïlande.

Essais cliniques de dérivés de l'artémisinine chez des patients adultes en Thaïlande [110]

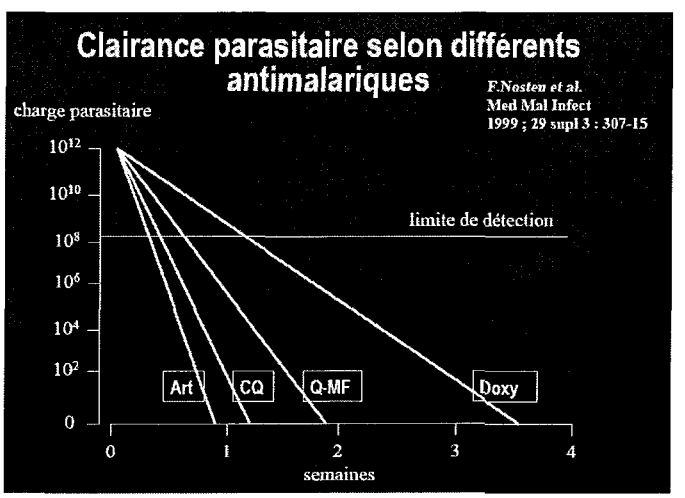
Référence et drogue	**Dose totale en mg**	**Durée d'administration**	**Nombre de patients inclus**	**Taux de guérison en %**
Brunnag et al. 1991				
Artésunate (o)				
Artésunate (o)	600	5	46	85
Brunnag et al. 1992	600	7	43	93
Artéméther (im) dans paludisme simple	600	5	28	92
Artéméther (im) dans paludisme compliqué	600	5	53	76
Karbwang et al. 1992				
Artéméther (o)	700	5	34	97
Artéméther (o)	500	5	40	74
Looareesuwan et al. 1992				
Artésunate (o)	600	5	40	88
Looareesuwan et al. 1996				
Dihydroartémisinine (o)	480	7	53	90
Artééther (im)	600	4	8	83
Artééther (im)	200	4	8	40
Looareesuwan et al. 1997				
Artéméther (o)	750	7	58	98

L'efficacité de l'artémisinine sur le *Plasmodium falciparum* polychimiorésistant et sa bonne tolérance clinique en font un traitement de première ligne dans les pays confrontés à ce parasite tueur, en monothérapies depuis les années 1980 en Chine et au Vietnam et encore aujourd'hui, ou plus récemment, depuis les années 1990 en Thaïlande, en association synergique avec d'autres antipaludéens.

2) Une clairance parasitaire remarquable :

L'artémisinine et ses dérivés constituent le médicament antipaludéen le plus rapide d'action connu à ce jour. Les dérivés de l'artémisinine soulagent toujours plus rapidement les symptômes cliniques et éliminent plus vite les parasites sanguins que les autres antipaludéens [113]. Ce constat s'applique également au neuropaludisme avec une sortie de coma plus précoce qu'avec la quinine en intraveineuse. Chez environ 90% des malades traités par ces médicaments, la fièvre et la parasitémie disparaissent dans les 48 heures. On a estimé qu'ils réduisaient la biomasse parasitaire d'un facteur 10^3 à 10^5 à chaque cycle asexué de 48 heures du parasite et d'un facteur allant de 10^6 à 10^8 pour trois jours de traitement [112]. En comparaison, les amino-4-quinoléines et l'halofantrine présentent un rapport de réduction parasitaire de l'ordre de 10^2 à 10^4, la quinine et la méfloquine de 10 à 10^3. Malgré la brièveté de leur demi-vie, les médicaments de la famille de l'artémisinine sont efficaces avec une ou deux prises par jour.

En Afrique, l'artésunate et l'artéméther par voie orale ont dès 1996 montré une clairance parasitaire et des taux de guérison supérieurs à la chloroquine et à l'association sulfadoxine-pyriméthamine dans des travaux conduits au Nigéria et en Tanzanie [114-115]



3) Inhibition de la gamétocytogenèse :

L'artémisinine et ses dérivés ont un effet significatif sur la gamétocytogénèse. Les études de laboratoire ont montré qu'ils empêchaient le développement des gamétocytes par leur action sur les stades en anneau et gamétocyte précoce (stades I-III) [116]. Des études sur le terrain ont confirmé ces observations. Ainsi, entre 1992 et 1995, l'évaluation de la gamétocytémie chez plus de 5 000 adultes et enfants en Thaïlande, à proximité de la frontière avec le Myanmar, a montré que le traitement du paludisme non compliqué à *Pl. falciparum* par l'artésunate ou l'artéméther réduisait considérablement le nombre des gamétocytes dans le sang [6]. Comparée à la méfloquine, les dérivés de l'artémisinine divisent les taux de gamétocytes par huit dans les infections primaires et par 18,5 dans les recrudescences. Les facteurs de risque associés à la présence de gamétocytes sont l'anémie ou une parasitémie manifeste dans le tableau clinique, une évolution prolongée de la maladie, des recrudescences, la splénomégalie et des échecs thérapeutiques ultérieurs. Ces résultats laissent penser que les médicaments à base d'artémisinine pourraient réduire la transmission et, par conséquent, la propagation des souches résistantes. Les données épidémiologiques récentes [117] en provenance de la même région indiquent que, malgré la présence de vecteurs adaptés et de conditions climatiques favorables, l'incidence du paludisme à *Pl. falciparum* a décru, mais non celle du paludisme à *Pl. vivax*, suite à l'introduction de l'association artésunate-méfloquine en 1991. D'autres études à long terme sont nécessaires pour confirmer ces observations dans les régions à transmission intense notamment. L'expérience de la primaquine, le seul autre gamétocytocide utile du point de vue opérationnel, indique que ses effets dépendent de l'ampleur de la couverture chimiothérapeutique, du niveau de transmission et de la présence de porteurs sains de gamétocytes.

4) Réduction de la pharmacorésistance des molécules associées:

Le principe de l'association de deux molécules réside dans le fait que la résistance provient de mutations et que la probabilité qu'un mutant résistant à deux ou plusieurs médicaments apparaisse est le produit des taux individuels de mutation du parasite si les mutations génétiques conférant la résistance ne sont pas liées. Par exemple si l'on a 1 sur 10^9 parasites résistant à la molécule A et 1 sur 10^9 résistant à la molécule B, seul 1 sur 10^{18} sera résistant à la fois aux médicaments A et B. Comme la plupart des malades ont, lorsqu'ils se présentent,

entre 10^8 et 10^{12} plasmodies, seul environ un patient sur 100 millions traités abritera des parasites pharmacorésistants survivants [118].

Le développement de la résistance dépend en partie des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments. Les antipaludéens avec de longues demi-vies terminales sont particulièrement exposés au développement de résistances parce qu'il y a augmentation du risque qu'une nouvelle infection indépendante soit acquise lorsque les concentrations en médicament à la suite du traitement sont descendues en dessous de celles nécessaires pour éviter la multiplication du parasite et guérir radicalement la nouvelle infection; l'Afrique fournit malheureusement un scénario idéal avec de fréquentes réinfections durant le traitement; si l'infection d'origine n'est pas guérie, les parasites survivants seront soumis à une pression médicamenteuse parce que les cycles asexués sont exposés à des concentrations sanguines décroissantes [112-119].

On a *a contrario* bien démontré que les antipaludéens à demi-vie courte comme l'artémisinine et ses dérivés sont moins vulnérables au développement de résistances. Les résultats des études prospectives menées en Thaïlande (zones à faible transmission) ont confirmé que l'association d'artésunate et de méfloquine jouait un rôle à la fois dans le ralentissement du développement de la résistance à la méfloquine et dans la réduction de la transmission paludique dans une région de forte résistance à la méfloquine [6-117]. Ceci a été attribué à deux facteurs: l'association assure des taux de guérison élevés, le résidu parasitaire restant après l'action de la cure d'artésunate étant exposé à des concentrations maximales de la méfloquine qui s'élimine plus lentement; seul ce résidu (au maximum 10^5 parasites) est exposé à la méfloquine de sorte que la pression sélective en faveur de l'apparition de mutants présentant une sensibilité réduite à cette molécule est considérablement diminuée; de plus l'artésunate abaisse le niveau de la gamétocytémie et ainsi la transmission, diminuant la pression sélective en faveur de la propagation de la résistance. Les associations de dérivés de l'artémisinine pourraient également jouer un rôle potentiel en Afrique en ralentissant le développement de la résistance à d'autres antipaludéens comme la sulfadoxine-pyriméthamine.

5) Problématique des recrudescences:

Le problème majeur avec les dérivés de l'artémisinine réside dans le fait que, lorsqu'on les utilise seuls pendant un court laps de temps, c'est-à-dire moins de 5 jours, classiquement 3 jours, la clairance de la parasitémie n'est que temporaire chez une proportion de patients pouvant atteindre 50% (*Pl.vivax* et *falciparum*). Ce taux élevé de recrudescence à 28 jours provient de leur élimination rapide et de la nécessité de maintenir dans le sang une concentration efficace d'antipaludéens pendant quatre cycles asexués (plus de 6 jours) afin d'assurer l'élimination du parasite [112]. Les schémas d'administration chinois avec une prise par jour pendant 7 jours d'artésunate oral au cours d'un paludisme à *Pl. falciparum* non compliqué ramènent ce taux à 6%, la voie IM sur la même durée obtenant des taux de recrudescence encore moindres [120]. On obtient donc une plus grande efficacité avec des schémas thérapeutiques d'une durée de 5 jours (de 5 à 15% de recrudescences suivant les publications) ou mieux de 7 jours, mais l'observance peut alors s'avérer moins bonne chez les patients traités en ambulatoire, d'autant que l'amendement rapide des symptômes invite à l'abandon de la prise médicamenteuse. La quinine, l'antipaludéen « historique », partage avec les dérivés de l'artémisinine cet inconvénient majeur d'un traitement par voie orale devant durer 7 jours, ce qui l'a rendu difficilement acceptable dans de nombreux programmes nationaux.

6) Pourquoi les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine ?

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine ont montré dès 1987 avec les travaux de Chawira et al. [121] un potentiel très prometteur dans le traitement de la malaria à *Pl.falciparum* chloroquinorésistant, espoir confirmé dans les deux décennies qui ont suivi avec de multiples études conduites principalement en Asie du Sud-est et plus récemment en Afrique. L'intérêt pour ces associations a conduit en avril 2001 l'OMS à « reconnaître les possibilités offertes par les ACTs en Afrique », ouvrant la voie à leurs recommandations un an plus tard (OMS, avril 2002). Les arguments justifiant ce recours aux ACTs concernaient :

- les préoccupations quant à l'apparition d'une résistance à l'artémisinine et ses dérivés à la lumière des exemples de la chloroquine, de la sulfadoxine-pyriméthamine ou de la méfloquine sur la base d'associations synergiques pensées suivant les considérations statistiques d'occurrence des mutations énoncées plus haut,

- une « protection mutuelle » de chacune des molécules de l'association vis-à-vis des résistances qui préviendrait ou retarderait leur apparition [122],
- une efficacité clinique supérieure obtenue en recourant à ces combinaisons plutôt qu'à une monothérapie [123]: une méta-analyse conduite par l'International Artemisinin Study Group a examiné 16 essais randomisés évaluant les effets de l'addition d'artésunate à un traitement standard par chloroquine, amodiaquine, sulfadoxine-pyriméthamine ou méfloquine et concluait à une réduction des échecs thérapeutiques (J28) et parasitologiques, une diminution des recrudescences et du portage des gamétocytes pour les thérapies combinées, avec une RCPA moyenne de l'ordre de 95 à 98 %.
- le problème des recrudescences lié aux monothérapies à base d'artémisinine,
- une observance meilleure en réduisant la durée de traitement à trois jours, par ailleurs considérablement renforcée si on s'emploie à éduquer les mères et les personnels de santé aux modalités du traitement,
- la réduction de la transmission parasitaire observée dans les zones de faible transmission (zones malheureusement peu fréquentes en Afrique) par action gamétocytocide mais aussi schizonticide.

7) Quelle association dans le paludisme non compliqué à *Pl.falciparum*?

Bien qu'on ait noté des différences dans les caractéristiques pharmacocinétiques des dérivés de l'artémisinine administrés par voie orale, notamment au niveau de la biodisponibilité de ces composés, on ne dispose pas de preuve significative pour conclure à la supériorité clinique de tel ou tel dérivé au sein des ACTs, de sorte que c'est le choix de la molécule associée qui va déterminer l'efficacité du traitement combiné pour une zone géographique donnée. Ainsi, comme l'écrit Panosian en 2005, « une drogue partenaire (de l'artémisinine) efficace sur un site donné peut ne pas l'être ailleurs » ; dès 2000, Bloland s'interroge déjà sur le choix d'un ACT pour l'Afrique qui « n'est pas évident » ; des observations similaires de Mutabingwa, Ramharter, Van den Broek, et Yeka confirment ces difficultés. Les résistances décrites en Ouganda à l'amodiaquine de l'association artésunate-amodiaquine et en Tanzanie (Zanzibar) à la luméfantrine du Coartem® illustrent cette problématique [122].

Des ACTs avec l'amodiaquine, la méfloquine, la luméfantrine (non utilisée en monothérapie jusque là), la sulfadoxine-pyriméthamine, la chloroquine, l'atovaquone-proguanil, la pyronaridine, la pipéraquine, le chlorproguanil-dapsone (Lapdap^{R}), la doxycycline, la clindamycine et la tétracycline ont été évalués dans de multiples essais à travers le monde mais l'OMS n'a à ce jour validé que l'utilisation des combinaisons d' [122] :

- artéméther + luméfantrine
- artésunate + amodiaquine
- artésunate + méfloquine
- artésunate+sulfadoxine-pyriméthamine.

Les autres ACTs potentiels ont été écartés du fait de l'absence de données suffisantes sur leur toxicité et tolérance au sein d'associations, un problème de coût (et par là-même de brevet), de bonnes pratiques de fabrication, ... Cependant, des associations fixes, c'est-à-dire incluant les deux drogues dans un même comprimé, sont disponibles et utilisées comme le chlorproguanil-dapsone + artésunate ou la dihydroartémisinine + pipéraquine (firme chinoise) et des associations libres regroupant sous un même blister deux comprimés distincts d'artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine, artésunate + pyronaridine (firme coréenne) et artésunate + atovaquone-proguanil sont actuellement expérimentées sur le terrain. La dihydroartémisinine-pipéraquine s'est avérée sûre et efficace dans de larges essais effectués en Asie [124] mais ne figure pas dans les recommandations de l'OMS du fait de l'absence de bonnes pratiques de fabrication et du peu d'informations disponibles quant à son utilisation en Afrique et Amérique du Sud. Le système de pré-qualification requis pour la validation des médicaments implique que l'OMS a suivi l'évaluation du dossier de production ainsi que la procédure de fabrication, et que le résultat de cette évaluation a démontré l'acceptabilité de ce médicament pour qu'il puisse être employé par les agences onusiennes. Les différents produits disponibles sur le marché mondial sont regroupés plus loin dans ce chapitre avec les laboratoires « accrédités » par l'OMS.

Il est à noter que ces quatre ACTs recommandés incluent des molécules à demi-vie d'élimination relativement longue, ce qui permet au regard des différentes études conduites sur la durée du traitement d'administrer ces ACTs pendant 3 jours. Des composés tels que la tétracycline ou la clindamycine aux demi-vies plus courtes requièrent une poursuite du traitement pendant 7 jours, ce qui les rend moins intéressants du point de vue de leur observance.

Quelques essais contrôlés randomisés ont eu pour objet l'étude comparative de l'efficacité des ACTs :

- 2 petits essais en Thaïlande [122] ont mis en exergue une plus grande proportion de malades parasitémiés au 28ème jour avec l'artéméther-luméfantrine (schéma en 6 doses) vs artésunate-méfloquine mais avec une différence pas statistiquement significative ; au Laos, la même observation est faite au 42ème jour mais là encore la différence n'est pas significative.
- en Tanzanie [125], une proportion beaucoup plus élevée d'échecs parasitologiques au 28ème jour a été notée avec l'artésunate-amodiaquine (11,2% d'échecs) vs artéméther-luméfantrine (4,8%), dans une zone où la résitance à l'amodiaquine en monothérapie était de toute façon déjà forte et à même d'expliquer ces différences. *A contrario*, une étude multicentrique de non infériorité a conclu à une efficacité similaire des deux ACTs au Mali, Sénégal et à Madagascar [126]. Il apparaît cependant licite de privilégier l'artéméther-luméfantrine ou l'artésunate-méfloquine dans ces régions où les taux de guérison avec l'amodiaquine et la sulfadoxine-pyriméthamine en monothérapies n'atteignent pas 80%. De la même façon, à la frontière Thaïlande-Cambodge, l'artéméther-luméfantrine présente des taux d'échec de l'ordre de 15% qui font qu'on lui préfère l'association artésunate-méfloquine. Enfin, la méfloquine dont on a observé l'émergence rapide de résistances dans des conditions de transmission intense comme en Afrique n'y est par conséquent pas employée.

D'autres considérations d'importance affectent le déploiement de tel ou tel ACT par région, telles les inquiétudes soulevées par la résistance croissante à la sulfadoxine-pyriméthamine si précieuse dans de nombreux pays car délivrée dans la cadre du traitement préventif intermittent des femmes enceintes, ce qui freine les recommandations quant à l'emploi de l'ACT l'incluant dans les pays concernés; les résultats préoccupants d'études de toxicité chez l'enfant africain de la méfloquine en monothérapie (à la posologie de 25mg/kg recommandée en Asie) qui empêchent le recours à l'artésunate-méfloquine chez celui-ci [122].

8) Considérations sur le développement des résistances aux ACTS :

C'est la chimiothérapie antibactérienne et antipaludique qui la première est parvenue à justifier l'association de médicaments dotés de modes d'action indépendants et de cibles parasitaires distinctes afin d'éviter l'apparition de résistances. Depuis, ce concept a été adopté en chimiothérapie des cancers et, plus récemment, dans le traitement du SIDA et de la lèpre (recours à des trithérapies). Cependant, même si cette susceptibilité d'émergence d'une

résistance aux dérivés de l'artémisinine est moindre avec l'emploi des ACTs, cette éventualité reste probable, la demi-vie courte de ces composés ne garantissant pas un moyen de contrôle satisfaisant de cette occurrence [126]. Une résistance à un ACT a d'ailleurs été relevée en Thaïlande en 2003 sans que l'on sache si elle était le fait de l'une ou l'autre des molécules ou de leur association [127] et des publications récentes ont signalé l'apparition de résistances « naissantes » en Guyane française [128] et au Sénégal [129].

La crainte de résistances aux dérivés de l'artémisinine soulevée par leur utilisation en monothérapie a conduit l'OMS à mettre en demeure les firmes pharmaceutiques produisant ce type de médicament de cesser leur fabrication ou de s'engager à l'interrompre dans un avenir proche, et dans la mesure où elle ne peut les y contraindre, a convaincu le Fonds mondial de se fournir en ACTs uniquement auprès des entreprises ayant suivi cette recommandation ou s'étant engagé en ce sens. A ce jour, 36 pays sur le globe ont interdit la vente de monothérapies sur leur territoire ou se sont engagés à le faire et 40 firmes pharmaceutiques productrices sur les 74 identifiées ont manifesté leur intention de se soumettre à cette directive [130].

9) Evaluation du coût socio-économique du passage aux ACTs :

L'expérience de l'utilisation de l'artéméther-luméfantrine au Kwazulu-Natal (Afrique du Sud) entre 2000 et 2002 couplée à une politique de pulvérisation intradomiciliaire de DDT a permis une diminution globale des dépenses de santé induites par le paludisme dans neuf cliniques et un hôpital de district : après évaluation de la contribution imputable à un meilleur contrôle vectoriel par le DDT dans la région, il a été estimé que le changement dans le traitement de première intention avec passage de la sulfadoxine-pyriméthamine à l'association artéméther-luméfantrine avait réduit de 36% le nombre de consultations externes pour paludisme et de 46% le nombre d'admissions, ce qui malgré un coût initial nettement supérieur pour l'achat de l'ACT avait permis d'économiser près de 200 000 US dollars [131].

Mais une nouvelle fois, ces observations ne sont pas nécessairement transposables dans des zones où la transmission est plus intense et le niveau de résistance aux monothérapies conventionnelles différent. La décision de traiter un accès fébrile fondée sur un diagnostic parasitologique et non simplement clinique constitue par ailleurs en Afrique le premier des leviers pour réduire les dépenses consenties [132]. L'artéméther-luméfantrine et l'artésunate-amodiaquine ont néanmoins induit une économie nette de 22,40 Us dollars par cas de

paludisme avéré dans des régions de Tanzanie touchées par une forte résistance médicamenteuse, ceci en raison de leur grande efficacité parasitologique qui dispense de procéder à un traitement supplémentaire ou une hospitalisation [133].

VIII) LES PRODUITS DISPONIBLES ET LEUR UTILISATION CLINIQUE DANS LE PALUDISME SIMPLE ET COMPLIQUE :

La liste qui suit ne prétend en aucun cas à l'exhaustivité, elle est d'ailleurs en constante évolution dans le domaine des ACTs avec de nombreuses associations en phase III de développement avant leur lancement prochain et des galéniques pédiatriques plus adaptées à venir. Les monothérapies orales étant à proscrire d'après l'OMS, de nombreuses firmes pharmaceutiques et des gouvernements les retirent des circuits de distribution publique, ce qui cantonne dans un avenir proche les dérivés de l'artémisinine en monothérapie aux présentations IV et IM, éventuellement rectales, si les directives internationales s'imposent à tous.

Mais l'abandon de ces ressources thérapeutiques requiert des alternatives viables, accessibles, à un prix abordable pour la collectivité. Dans ce contexte, le système de préqualification, certes motivé par la nécessaire qualité de fabrication des médicaments, peut s'avérer un frein à la recherche de ces stratégies de remplacement s'il s'avère trop peu réactif, verrouillant en amont et en aval l'offre de soins.
Le retard pris en matière de tuberculose fournit un exemple de ce paradoxe préoccupant : en 2005, sur les 31 thérapies antituberculeuses inscrites sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS, 26 n'ont pas une seule source préqualifiée.

Enfin, en ce qui concerne le paludisme, les différences dans les listes de médicaments accrédités par le Fonds Mondial pour le Sida, la Tuberculose et la Malaria (GFATM) et l'OMS contrarient l'universalité escomptée des critères de qualité, avec pour l'association artésunate-amodiaquine six laboratoires identifiés par le GFATM contre trois pour l'OMS. Dans l'organigramme décisionnel, c'est le GFATM qui négocie avec les gouvernements

nationaux et les supplée pour l'achat des ACTs, interagissant secondairement avec l'OMS qui a elle-même discuté le prix des spécialités avec les firmes pharmaceutiques.

Les monographies des médicaments commerciaux décrits ci-dessous sont disponibles sur les sites des laboratoires respectifs, ils ne sont donc pas détaillés dans la bibliographie. Les préqualifications accordées sont quant à elles répertoriées sur le site de l'OMS http://healthtech.who.int/pq/

1) Monothérapies à base d'artémisinine et de ses dérivés [134-135-136]:

1-1) Artémisinine :

Présentation : comprimés et gélules dosés à 250 mg, suppositoires à 100, 200, 300, 400 et 500 mg (Vietnam)
Indications : paludisme non compliqué par VO, paludisme grave en urgence par voie rectale (traitement présomptif)
Posologie : 20 mg/kg en deux prises le 1er jour puis 10 mg/kg 1 fois par jour les 6 jours suivants pour la VO ; Pour la voie rectale, 40 mg/kg en dose unique suivie de 20 mg/kg à 24, 48 et 72 H de cette prise.
Contre-indications : 1er trimestre de la grossesse sauf si nécessaire **Non validé par l'OMS**

Dans le traitement du paludisme grave, les suppositoires d'artémisinine et d'artésunate ne sont actuellement recommandés par l'OMS qu'en l'absence de préparation parentérale disponible (quinine, artéméther ou artésunate par voie IM ou IV) [122].

1-2) Artéméther :

1-2-1) Produits à base d'artéméther disponibles :

ARTESIANE®(laboratoire Dafra Belgique)

Présentation : boîte de 5 ampoules de 1mL + huile de coco dosées à 80 mg/mL	Suppositoires à 40 mg Boîte de 6 suppogels sous blisters
Indication : traitement du paludisme grave	traitement de toutes les formes de paludisme de l'enfant
Posologie : injection IM avec Dose initiale : -adulte : 2-4 ampoules -enfant : 3,2 mg/kg Dose d'entretien (4 jours) : -adulte : 1/2 ou 1/3 de dose de charge -enfant : 1,6 mg/kg	Dose d'attaque : 4 mg/kg le 1er jour Dose d'entretien : 1/2 dose les 4 jours suivants. Si l'état du patient le permet, relais rapide avec Artésiane sirop^{R} ou artéméther cp. de 50 mg
CI : 1er trimestre de la grossesse **Validé par L'OMS**	

Le laboratoire Dafra produit également une présentation pédiatrique à 20 mg/mL accréditée par l'OMS (boîte de 10 amp.). Seule la firme indienne Strides Arcolab Ltd. partage cette qualification pour l'artéméther en injectable, les monothérapies orales n'étant plus recommandées comme nous l'avons vu précédemment. L'artéméther est inscrit sur la liste des médicaments essentiels.

ARTENAM® (Qualifar SA Belgique)

Comprimés à 50 mg (boîte de 14) et 60 mg (boîte de 8)	Ampoules à 100 mg/mL pour IM, boîte de 7 amp. de verre dans 1mL d'huile de coco.	Ampoule pédiatrique de 20 mg/mL pour IM, boîte de 5 amp. dans 2 mL d'huile de coco.
traitement du paludisme non compliqué	paludisme grave	paludisme grave de l'enfant

-Adultes : 300 mg en une prise le 1er jour puis 100 mg par jour les 4 jours suivants. -Enfants : 3,2 mg/kg le 1er jour puis 1,6 mg/kg.	300 mg IM le 1er jour puis 100 mg par jour les 4 jours suivants	3,2 mg/kg le 1er jour et 1,6 mg/kg ensuite sur 4 jours.
Contre-indications : 1er trimestre de la grossesse	Idem	
Conservation : à l'abri de la lumière et à température ambiante.	Idem	Idem

PALUTHER® (Aventis France)

Ampoules de 1mL avec 80 mg/mL d'artéméther (boîtes de 6) et 0,5 mL avec 40 mg par ampoule (boîte de 6)
Traitement de l'accès palustre à *Pl.falciparum* grave et/ou résistant aux autres antipaludéens
Administration IM avec des schémas sur : -5 jours : 160 mg en 2 injections le 1er jour puis 80 mg les 4 jours suivants chez l'adulte ; chez l'enfant, 1,6 mg/kg 2 fois par jour le 1er jour puis 1,6 mg/kg une fois par jour les 4 jours suivants. -3 jours : 160 mg en 2 injections par jour pendant 3 jours chez l'adulte ; 1,6 mg/kg 2 fois par jour pendant 3 jours chez l'enfant
CI : grossesse
Conservation : à température ambiante (max 25 °C) et à l'abri de la lumière

Ce médicament disponible dans la plupart des pays d'endémie palustre notamment l'Afrique de l'Ouest, le Zaïre, l'Afrique du Sud, le Bangladesh, le Pakistan, la Chine et le Sud-est asiatique n'a pas d'AMM en France où il est utilisé grâce à des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives.

1-2-2) Place de l'artéméther dans le traitement du paludisme grave :

Durant la décennie 1980-1990, l'artéméther IM a fait l'objet de nombreuses études en Asie et en Afrique le comparant à la quinine IV dans le traitement du paludisme grave. Une méta-analyse publiée en 2001 regroupant près de 2000 patients parmi 7 essais contrôlés randomisés [137] n'a pas retrouvé de différence significative en terme de mortalité entre ces deux produits mais a été marquée par une hétérogénéité substantielle constatée dans l'efficacité clinique de l'artéméther : chez les individus asiatiques, principalement des adultes, l'artéméther a été associé à une mortalité plus faible que la quinine, dans une proportion modeste mais significative alors que dans la population africaine incluse, surtout des enfants, cette différence n'a pas été rapportée. Ce résultat peut être envisagé comme une conséquence de l'absorption erratique de l'artéméther en IM ou la démonstration d'une efficacité comparable, et non supérieure, en terme de pronostic vital entre l'artéméther IM et la quinine IV dans le traitement du paludisme grave chez l'enfant africain [138]. Ainsi, dans les zones à transmission intense, les recommandations de l'OMS intègrent le recours à la quinine IV-IM, à l'artéméther IM ou l'artésunate IV-IM en cas de malaria compliquée, ce qui n'est pas le cas dans les pays à transmission faible (Asie du Sud-est) où l'artésunate a récemment été consacré en première intention pour sa supériorité avérée par l'étude Seaquamat [139].

1-3) α/β et β-Artéether :

BETAMOTIL® et RAPITHER AB® (Laboratoire Ipca Ltd. Inde)

Ampoules de 2 mL de 150 mg d'artéether et d'huile d'arachide (boîte de 3)
traitement du neuropaludisme en deuxième intention contre les souches résistantes à la chloroquine
Administration en IM : -Adultes : 1 ampoule par jour pendant 3 jours -Enfants : 3 mg/kg/j pendant 3 jours
Contre-indication pendant la grossesse
Conservation au froid et à l'obscurité

L'artémotil produit par Artecef BV (Allemagne) avec des conditionnements en ampoules de 1 mL et 150 mg/mL ou 50 mg/mL est le seul à être validé par l'OMS. Les données cliniques et pharmacocinétiques manquent pour le recommander en lieu et place de la quinine.

1-4) Dihydroartémisinine :

COTECXIN® (Holley-Cotec Pharm. Co. Ltd., Chine)	**ARTEMAX® (G.A.Pharm.)**
-Comprimés sécables de 60 mg par 8 ou 40 mg par 8 -Suppositoires de 40 mg par 8 -Suspension buvable en flacon plastique de 160 mg soit 80 mL de suspension reconstituée ou 16 doses de 5 mL.	Comprimés de 60 mg par 8
Traitement de toutes les formes de paludisme	Idem. Spécialement efficace sur les accès pernicieux résistants à la chloroquine et la pipérazine
-Adultes : 2 cps en prise unique puis 1 cp/j pendant 4 à 6 jours -Enfants : 1 cp en prise unique puis 1/2 cp/j chez un sujet de plus de 30 kg et moins de 16 ans ; 2 mg/kg en prise unique le 1er jour puis 1 mg/kg/j les 4 à 6 jours suivants, utilisable chez le nourrisson dès 3 kg ; voie rectale si nausées ou obnubilation avec relais PO dès que possible. Contre-indications et conservation comme précédemment.	Adultes et enfants de plus de 40 kg : 2 cp le 1er jour puis 1 cp/j pendant 6 jours.

Le Cotecxin^{R} a été largement promu et distribué par le gouvernement chinois en Afrique avec plus d'une quarantaine de pays de ce continent l'ayant adopté dans leurs programmes de lutte. Ils sont aujourd'hui contraints de le retirer du marché sur les injonctions onusiennes. Le Brésil et la Thaïlande qui ont homologué et commercialisé des suppositoires de dihydroartémisinine doivent faire de même.

1-5) Artésunate :

1-5-1) Galéniques orale et rectale :

PLASMOTRIM® (Mepha Scherer, Suisse)	**ARSUMAX® (Sanofi)**	**ARINATE® (Dafra)**
-Lactabs (cp) de 200 et 50 mg -Rectocaps (capsules rectales) de 200 et 50 mg, résistants à la chaleur.	Comprimés de 50 mg par 12.	Comprimés de 100 mg par 6 ou 50 mg par 12.
-Lactabs : traitement du paludisme non compliqué à *Pl.falciparum* -Rectocaps : paludisme grave notamment neuropaludisme avec obnubilation.	paludisme grave à *Pl.falciparum* et/ou résistant aux autres antipaludéens	paludisme grave à *Pl.falciparum* et/ou résistant
-Adultes : dans le paludisme non compliqué, 200 mg 2 fois par jour le 1er jour puis 200 mg 1 fois/j pendant 4 jours. Rectocaps : 1200 à 1600 mg en dose totale sur 3 jours (Thaïlande). -Enfants: 5 mg/kg 2 fois par jour puis 5 mg/kg 1 fois pendant 4 jours.	-Adultes : 2 cps 2 fois par jour le 1er jour puis 1 cp 2 fois par jour pendant 4 jours. -Enfants : 2 mg/kg 2 fois par jour à J1 puis 1 mg/kg 2 fois par jour de J2 à J5.	-Schéma identique à l'ARSUMAX®
CI durant le 1er trimestre de la grossesse sauf si vital, nourrisson de moins de 5 kg		

Les formes orales et rectales de l'artésunate sont largement disponibles en Asie du Sud-est mais peu répandues en Afrique sub-saharienne.

1-5-2) L'Artésunate parentéral :

La seule production d'artésunate à usage parentéral répondant aux BPF de l'OMS (mais non validée) provient du laboratoire chinois Guilin Pharm. dans la province de Guangxi qui le conditionne en ampoules de 1 mL contenant 60 mg d'artésunate. L'armée américaine a soumis sa propre formulation à l'OMS avec une préqualification prochaine. Cette source chinoise a été utilisée entre 2003 et 2005 lors de l'étude Seaquamat [139] pour South and Southeast Asian Quinine versus Artésunate in severe Malaria Trial qui a compté 1461 patients dont 202 enfants répartis en Inde, au Bangladesh, en Indonésie et au Myanmar. Le traitement par artésunate consistait en une dose IV de 2,4 mg/kg répétée à H12 et H24 puis une fois par jour avec relais oral dès que possible à la dose de 2 mg/kg/j pour 7 jours. La quinine était administrée avec une dose de charge de 20 mg/kg puis 10 mg/kg/8 heures avec relais oral à la même dose pour 7 jours. Atteintes d'un paludisme grave (critères de définition de l'OMS, 2000), 164 personnes sur les 731 recevant la quinine IV sont décédées au cours du traitement, soit 22 % de mortalité globale des patients randomisés; dans le bras artésunate IV, 107 personnes sur les 730 incluses sont mortes, soit 15 %, ce qui représente une réduction relative significative de 34,7%. En outre, l'artésunate était mieux toléré avec une survenue d'hypoglycémies moindre. Cette différence était particulièrement marquée chez les sujets avec un grand nombre de schizontes jeunes circulant, l'artésunate agissant de manière précoce dans le cycle du parasite avant sa séquestration. Ce travail a permis la recommandation formelle de l'artésunate dans le traitement du paludisme grave au sein des zones concernées par l'essai, à transmission faible donc, mais à la lumière des résultats contrastés pour l'artéméther d'un continent à un autre et malgré une pharmacocinétique en faveur de l'artésunate, cette recommandation n'a pas été étendue aux pays à transmission intense. Ce point d'interrogation pour l'Afrique et ses enfants a motivé un travail de grande envergure en cours, African Quinine versus Artésunate in severe Malaria Trial (Aquamat), avec un recrutement de 5306 patients prévus pour 2010.

Seaquamat a par ailleurs confirmé la prépondérance de l'artésunate durant les 2ème et 3ème trimestres de la grossesse, mais n'a pas permis de conclure à la supériorité chez l'enfant du fait d'un effectif réduit. De plus, faute d'AMM en Europe et aux Etats-Unis, l'artésunate ne peut être employée au cours du paludisme d'importation malgré qu'il soit « vivement souhaitable de disposer des dérivés de l'artémisinine et notamment de l'artésunate IV » d'après la dernière révision 2007 de la conférence de consensus sur la prise en charge et prévention du paludisme d'importation [140]. Cependant, une étude française récente

colligeant 93 cas de paludisme d'importation traités par quinine IV retrouvait une mortalité de 11 % inférieure à la mortalité sous artésunate publiée par divers auteurs [141].

2) Combinaisons à base d'artémisinine :

2-1) Artéméther + Luméfantrine :

COARTEM® pour les pays en développement et RIAMET® pour les pays occidentaux, développé par Novartis (Suisse), inscrit sur la liste des médicaments essentiels 14ème édition 2005, reconnu par l'OMS comme ACT préqualifié en association fixe.
Présentation : boîte de 30 blisters avec 6, 12, 18 ou 24 cp dosés à 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfantrine par blister.
Action : schizonticide sanguin (la luméfantrine est un arylamino alcool qui interfère avec la polymérisation de l'hème, produite au cours de la digestion de l'hémoglobine, en hémozoïne).
Indications : traitement de l'accès palustre simple en zone de chloroquinorésistance, traitement de réserve (isolement géographique ou éloignement des centres médicaux)
Posologie : 1) accès palustre simple en zone de multirésistance significative: schéma de 6 doses -Adulte et enfant de plus de 35 kg: 4 cp en prise unique à répéter à H8, H24, H36, H48 et H60: cure intensive avec 24 cp au total -Enfant : de 5 à 14 kg : 1 cp au moment du diagnostic à répéter à H8, H24, H36, H48 et H60 de 15 à 24 kg : 2 cp au moment du diagnostic à répéter à H8, H24, H36, H48 et H60 de 25 à 34 kg : 3 cp au moment du diagnostic à répéter à H8, H24, H36, H48 et H60 2) traitement de réserve en cas d'isolement géographique et d'impossibilité de consulter dans les 24 heures : Même schéma que précédemment
Effets indésirables : troubles du sommeil, céphalées, vertiges, palpitations, douleurs abdominales, nausées, diarrhée, prurit, anorexie, asthénie, toux, myalgies, arthralgies, …
Contre-indications : hypersensibilité, grossesse et allaitement, nourrisson de moins de 5 kg, insuffisance rénale et hépatique sévère, allongement de l'espace QT, troubles hydro-éléctrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie)

Interactions médicamenteuses : antifongiques azolés, macrolides et quinolones, antiarythmiques, antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques, β-bloquants, cimétidine, jus de raisin
Conseils : faire un ECG, prendre les cp pendant un repas gras (lait) pour améliorer son absorption intestinale (sans ironie aucune), conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité Durée de conservation de 2 ans dans ces conditions optimales
Références : [123-133-142-143]

Le partenariat Medicines for Malaria Ventures créé en 1999 entre l'OMS et l'industrie pharmaceutique développe actuellement une forme dispersible pédiatrique du Coartem® avec goût masqué (cerise) : l'étude de phase III de non-infériorité vs comprimés classiques écrasés a pris fin en février 2007 avec un lancement attendu pour le deuxième semestre 2008. Le laboratoire Novartis a par ailleurs annoncé fin avril 2008 une baisse de 20 % du coût de toutes les présentations du Coartem®, ramenant le prix d'un traitement chez l'enfant de moins de 15 kg à 0,37 US dollars et pour l'adulte à moins de 1 US dollar (prix consenti aux bailleurs de fonds pour secteur public). La firme a annoncé la mise à disposition de 100 millions de traitements pour l'année 2007 écoulée.
Des associations à dose fixe d'artéméther-luméfantrine produites par les laboratoires indiens Strides, Cipla, Ajanta et Ipca sont sur le point d'être préqualifiées par l'OMS. Le Coartem® demeure donc pour l'instant le seul ACT fixe validé pour l'association artéméther-luméfantrine.

2-2) Artésunate + amodiaquine :

Cette association se révèle être une option bien tolérée et efficace notamment dans les zones où l'efficacité de la chloroquine est compromise. Elle reste cependant sous surveillance compte tenu de la résistance à l'amodiaquine constatée en Afrique sub-saharienne et d'un mécanisme de résistance similaire à la chloroquine. Elle est produite sous forme d'associations libres par les laboratoires Guilin, Ipca (Larimal®), Strides Arcolab Ltd. (Inde), Cipla (Falcimon kit®), Sanofi-Aventis (Arsucam®) avec une préqualification accordée aux trois premiers par l'OMS. Le partenariat Drugs for Neglected Diseases a abouti au lancement en mars 2007 d'une association fixe, le Coarsucam® (marché privé) ou ASAQ Winthrop® (secteur public), non brevetée, produite par Sanofi-Aventis au Maroc avec 1 million de traitements prévus en 2007 et un respect des Bonnes Pratiques de Fabrication. Plus d'une

vingtaine de pays africains et l'Indonésie ont adopté cette association en 1ère intention dans le traitement de la malaria. Le coût du traitement annoncé est inférieur à 1 US dollar et 0,5 US dollar par adulte et enfant de moins de 5 ans respectivement, ce qui le rend compétitif par rapport aux associations libres déjà en circulation [9].

ASAQ®	**Artésunate (AS) + Amodiaquine (AQ)**
Présentation : 3 dosages thérapeutiques, quatre conditionnements par boîte de 25 blisters: 100 mg d'AS/270 mg d'AQ en blister de 3 ou 6, 50/135 et 25/67,5 d'AS/AQ en blister de 3	✓ Guilin Pharm.=co-blister de 3+3, 6+6 ou 12+12 comprimés de 50 mg d'AS + 150 mg d'AQ par boîte de 25. ✓ Ipca et Strides Arcolab= blister de 3+3, 6+6 et 12+12 de 50 mg d'AS et 153 mg d'AQ par boîte de 100.
Traitement du paludisme non compliqué à *Pl.falciparum* dans des les zones de résistance médicamenteuse significative à la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine	Idem
Posologie : -Adulte et enfant de plus de 36 kg : 2 cp de 100/270 mg d'AS/AQ en une prise par jour pendant 3 jours -Enfant : de 4,5 à 8 kg : 1 cp de 25/67,5 mg d'AS/AQ une fois par jour pendant 3 jours de 9 à 17 kg : 1 cp de 50/135 mg d'AS/AQ une fois par jour pendant 3 jours de 18 à 35 kg : 1 cp de 100/270 mg d'AS/AQ une fois par jour pendant 3 jours	-Adulte : 2 cp d'AS et 2 cp d'AQ pris matin et soir pendant 3 jours -Enfant de plus de 6 mois et 5 kg : 4 mg/kg d'AS et 10 mg/kg d'AQ pendant 3 jours.
Contre-indications : hypersensibilité aux composés, antécédent d'hépatite ou d'agranulocytose au cours d'un traitement par amodiaquine, rétinopathie si traitement fréquent, 1er trimestre de la grossesse.	Idem

Une étude au Burkina Faso portant sur 750 enfants n'a pas mis en évidence d'effet indésirable inattendu par rapport à ceux de l'association libre	**Effets indésirables :** céphalées, vertiges, toux, nausées, douleurs abdominales, diarrhée, prurit, asthénie, fièvre, neutropénie et cytolyse asymptomatiques réversibles, …
Interactions : médicaments allongeant l'espace PR et QT (quinine), interactions théoriques avec les inhibiteurs du CYP 2A6, 2C8 et CYP 2D6. Conservation pendant 3 ans dans une pièce tempérée (<30°C) à l'abri de la lumière	
Ref : [144-145]	

2-3) Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine :

Cette association est toujours considérée comme une option thérapeutique valable dans certains pays d'Afrique où l'efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®) n'est pas encore compromise par la résistance, c'est-à-dire avec des taux de guérison par sulfadoxine-pyriméthamine atteignant au moins 80%. Elle est ainsi disponible à Djibouti, au Mozambique, au Soudan, en Afrique du Sud, en Somalie, en Equateur et au Pérou. Elle a été déployée au Malawi puis retirée des circuits de distribution en raison d'une très forte résistance constatée à la sulfadoxine-pyriméthamine avec une efficacité cumulée rapportée de 21 % pour le Fansidar® [146].
Les deux médicaments ci-dessous sont préqualifiés par l'OMS.

Artidox® laboratoire Ipca Inde	**Artecospe®** laboratoire Guilin Chine
-Adulte : Boîte de 12 cp de 50 mg d'artésunate et de 3cp de 500/25 mg de sulfadoxine-pyriméthamine (SP) sous blister -Adolescent : co-blister de 6+2 cp de 50 mg d'artésunate et de 500/25 mg de SP -Enfant : co-blister de 3+1 des mêmes cp	-Enfant de 6 mois à 13 ans ou de moins de 40 kg avec co-blister de 6+2 cp de 50 mg d'artésunate et de 500/25 mg de SP -Adulte et enfant de plus de 14 ans ou de plus de 40 kg avec co-blister de 6+3 cp de 100 mg d'artésunate et de 500/25 mg de SP

Traitement du paludisme non compliqué à *Pl.falciparum* y compris des souches pharmaco-résistantes	Idem
-Adulte et enfant de plus de 14 ans ou de plus de **50 kg**: 4 cp d'AS + 3 cp de SP en prise unique le 1er jour puis 4 cp d'AS 1 fois par jour les 2 jours suivants -Enfant: 4 mg/kg d'AS 1 fois par jour pendant 3 jours avec le 1er jour une dose unique de 25 mg/kg de sulfadoxine et de 1,25 mg/kg de pyriméthamine,	-Adulte et enfant de plus de 14 ans ou de plus de **40 kg** : 2 cp d'AS + 3 cp de SP en prise unique le 1er jour puis 2 cp d'AS 1 fois par jour les 2 jours suivants -Enfant : mêmes doses que pour l'Artidox®
EI : céphalées, vertiges, nausées, diarrhée, prurit, …et hépatites graves, agranulocytose, dépression, convulsions, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, infiltrats pulmonaires, ….	Idem
CI : hypersensibilité, grossesse et allaitement, insuffisance rénale et hépatique sévère, anémie mégaloblastique par carence en folates, enfant de moins de 2 mois (SP)	Idem
IM : médicaments antifoliniques tels que méthotrexate, sulfonamides, le trimethoprim-sulfamethoxazole,….incidence majorée des EI de la SP avec la chloroquine.	Idem
Conseils : apports en eau suffisants pour prévenir une crystallurie induite par SP, exposition solaire excessive à éviter, arrêter si rash dermique et si hémolyse (G6PD)	
Ref : [133-135]	

Le laboratoire Sanofi produit quant à lui l'Arsudar®.

2-4) Artésunate + Méfloquine :

Cette combinaison utilisée en 1ère intention depuis plus de 16 ans en Asie du Sud-est a permis des résultats très significatifs dans la lutte contre le plasmodium avec plus d'1,5 million de patients traités en Thaïlande, Laos, Birmanie et Cambodge et une utilisation croissante en Amérique latine. Néanmoins, cette association n'est pas considérée à ce jour comme une option valable en 1ère ligne en Afrique notamment du fait de la crainte de sélection de parasites résistants dans des zones à transmission intense et des problèmes de toxicité de la méfloquine décrits chez l'enfant africain. On a de plus constaté des différences dans la pharmacocinétique de la méfloquine d'un groupe ethnique à un autre. Il semble cependant que la co-administration d'artésunate avec la méfloquine induise moins d'effets indésirables que la méfloquine seule, sans doute en raison de son action plus tardive après un amendement des symptômes palustres permis par l'artésunate. L'utilisation de cet ACT sur le continent africain fait actuellement l'objet de travaux en Tanzanie.

Cet ACT connaît un développement récent avec la première association fixe artésunate-méfloquine issue du partenariat DNDi, l'ASMQ®, lancée en avril 2008 et produite par un laboratoire brésilien Farmanguinhos qui, compte tenu de l'absence de brevet, assure le transfert de technologie au laboratoire indien Cipla pour la production et la distribution en Asie du Sud-est [147]. Le coût annoncé pour le traitement d'un adulte sera autour de 2,5 US dollars (1 prise de 2 cp/jour sur 3 jours). La seule préqualification ici concerne la firme Mepha Scherer Ltd. (Suisse) avec une association libre, Artequin®.

Artequin®
Présentation : co-blisters avec 4 dosages différents et une formulation moins dosée en méfloquine pour les zones de forte transmission, c'est-à-dire l'Afrique, du fait de l'immunité
Indication : paludisme aigu non compliqué à *Pl.falciparum* en zone d'endémie et/ou de multirésistance médicamenteuse et paludisme mixte (*Pl.vivax* et *falciparum*)
Posologie : Artequin®600/750 pour adultes semi-immuns et enfants de plus de 30 kg : prise initiale d'1 cp de 200 mg d'AS et d'1 cp de 250 mg de MQ au diagnostic répétée à H24 et H48 Artequin®600/1500 pour adultes et enfants de plus de 40 kg : prise initiale d'1 cp de 200 mg d'AS et de 2 cp de 250 mg de MQ au diagnostic répétée à H24 et H48

Artequin®300/375 pour enfants semi-immuns de 15 à 30 kg : prise initiale d'1 cp de 100 mg d'AS et d'1 cp de 125 mg de MQ répétée à H24 et H48 Artequin®300/750 pour enfants de 20 à 40 kg : prise initiale d'1 cp de 100 mg d'AS et d'1 cp de 250 mg de MQ répétée à H24 et H48
CI : hypersensibilité à l'AS, à la MQ ou apparenté (quinine, quinidine), enfant de moins de 15 kg, insuffisance hépatique sévère, association ou traitement récent à l'halofantrine ; déconseillé durant la grossesse et l'allaitement, si épilepsie discuter le risque et réévaluer le traitement antiépileptique
EI : vertiges, troubles du sommeil, céphalées, douleurs abdominales, nausées, diarrhée, asthénie, anorexie, rash, prurit, troubles cardiovasculaires, ...
Ref : [6-117]

2-5) Autres ACTs :

2-5-1) Dihydroartémisinine + Pipéraquine :

Cette alternative n'a pas été reconnue à ce jour par l'OMS en raison de « données cliniques et toxicologiques insuffisantes » [122], ce malgré d'excellents résultats dans des études menées au Vietnam, Cambodge, Thaïlande, Indonésie ou Birmanie et une utilisation en première ligne au Vietnam depuis plusieurs années. Mais cette situation ne devrait plus perdurer longtemps compte tenu de la convergence des résultats des essais cliniques en cours avec une excellente tolérance et une efficacité similaire à l'artésunate-méfloquine constatées pour un coût bien moindre (1 US dollar le traitement): les travaux de Hien en 2004 [124] comparant la DHA-P vs AS-MQ n'ont pas montré de différence significative d'efficacité (taux de guérison à J56=98,7 % vs 98,7 %) et une fréquence de survenue d'effets indésirables nettement moindre pour la DHA-P (3 % vs 16 % pour l'AS-MQ), les échantillons étaient cependant restreints dans les 2 bras avec 166 inclus pour la DHA-P et 77 pour l'AS-MQ. Les travaux d'Ashley et al. en Thaïlande [148] ont confirmé l'année suivante ces observations avec une cohorte plus conséquente. Un essai contrôlé randomisé portant sur 522 patients au Pérou entre 2003 et 2005 (bassin amazonien) a par ailleurs corroboré ces résultats sur le continent américain [149]. Medicines for Malaria Ventures développe actuellement une association fixe de DHA-P à partir du médicament Artekin® existant (Chongqing Holley.Holding, Chine), qu'elle souhaite soumettre aux standards occidentaux en vue d'une préqualification : l'Eurartekin® devrait

être produit par la firme italienne Sigma-Tau dans cette optique avec un lancement potentiel en 2009. A cet effet, de larges études de phase III sont en cours en Asie et en Afrique avec plus de 2500 patients dans 8 pays d'endémie palustre. Les attentes soulevées par cette combinaison sont d'autant plus grandes que son coût devrait être inférieur à 1 US dollar pour le traitement d'un adulte [150].

L'association de dihydroartémisinine, pipéraquine et trimethoprim sous une forme galénique appelée Artecom® et l'association d'Artecom® avec la primaquine appelée CV8® (Chine-Vietnam) constituent l'aboutissement de travaux initialement entrepris sur des modèles animaux à l'institut de Guangzhou pour la médecine traditionnelle. L'étude clinique de ces ACTs a été effectué dans des zones de poly-chimiorésistance au Vietnam et sur l'île de Hainan (Chine) avec un bénéfice de l'adjonction de trimethoprim à la DHA-P pas évident en terme d'efficacité clinique [124] et des craintes de pression sélective exercée par la primaquine. L'intérêt de cette dernière molécule à l'action gamétocytocide est discuté du fait de propriétés analogues de l'artésunate. Des données animales suggèrent une additivité des propriétés toxiques des constituants de l'association, ce qui doit amener à de plus larges essais précliniques et cliniques chez l'homme [135].

2-5-2) Chlorproguanil-dapsone + artésunate :

Le chlorproguanil-dapsone Lapdap® de l'anglais GSK est apparu sur le marché en 2003 à partir de travaux conduits au Kenya à la recherche d'antipaludéens voisins de la sulfadoxine-pyriméthamine, à demi-vie plus courte pour contrer le processus de sélection médicamenteuse. Il a été adopté à ce jour par 14 pays africains avec un traitement de 2 mg/kg/j de chlorproguanil et 2,5 mg/kg/j de dapsone administrés pendant 3 jours.

Le partenariat MMV a travaillé ces dernières années à la combinaison fixe du Lapdap® avec l'artésunate (Dacart® ou CDA®): les résultats très prometteurs en terme de réponse clinique ont été très récemment anéantis par des chutes significatives du taux d'hémoglobine induites par ces deux médicaments en présence d'un déficit en G6PD ; or il apparaît qu'un test de dépistage de ce déficit préalable à tout traitement est difficilement réalisable en Afrique notamment. Ce constat a amené le laboratoire GSK à annoncer le 29 février 2008 le retrait progressif du marché kenyan du Lapdap® et à suspendre son programme de développement du Dacart® avec MMV [151].

2-5-3) Pyronaridine + artésunate :

La pyronaridine bien évaluée en Chine depuis les années 1970 est un composé voisin de la chloroquine avec une pharmacocinétique qui permet son administration en une dose unique par jour. Elle fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase III en Afrique sur plus de 3000 patients sous l'égide de MMV et de la firme coréenne Shin Poong : le Pyramax® devrait apparaître dans les officines courant 2008. Une étude multicentrique achevée en mars 2006 la promet à un avenir enthousiasmant.

2-5-4) Naphtoquine + dihydroartémisinine :

Ces deux molécules ont été incorporées dans la même forme galénique à des fins expérimentales. Bien que les informations relatives à la toxicité et à la pharmacocinétique de cette combinaison soient très limitées, ce médicament suscite de l'intérêt en raison d'un taux de guérison clinique de 100% (par définition suspect) obtenu avec l'administration de 2 doses en un seul jour lors d'une étude comparative (vs artésunate sur 5 jours) menée en 1999 par Li Guangqian. Mais les zones d'ombre subsistantes rendent difficile tout pronostic quant à l'avenir de cet ACT [135].

IX) L'UTILISATION DE THE D'ARTEMISIA ANNUA :

L'utilisation d'infusions d'*Artémisia annua* dans le traitement du paludisme relève purement de la médecine traditionnelle, de son héritage millénaire et de la cohabitation, l'interaction de l'homme avec son milieu, en miroir à la co-existence de l'homme et des plasmodies, à leur co-évolution. En Chine, la pharmacopée contemporaine intègre toujours cet usage parallèlement à une production pharmaceutique de monothérapies orales et injectables sans que l'on sache véritablement quelle place a sur le territoire chacun de ces modes de consommation de la plante. L'enthousiasme suscité par la perspective de disposer d'une phytothérapie efficace sur les accès palustres non compliqués là où les traitements modernes s'avèrent indisponibles ou trop chers a motivé un certain nombre d'études dont les observations ont en partie contrarié l'espoir des populations locales de s'affranchir de la dépendance économique et logistique vis-à-vis du pouvoir central, des instances internationales et des laboratoires. En partie seulement car les résultats obtenus diffèrent considérablement dans la littérature chinoise et occidentale et les analyses s'avèrent parfois diamétralement opposées selon qu'on envisage l'intérêt d'une communauté d'individus, l'intérêt privé, ou la santé à l'échelle d'un continent, l'intérêt public ; cette question politique par essence est sous-tendue par les enjeux financiers à l'œuvre sur le marché mondial du médicament et les processus de financement des instances internationales donatrices dont l'OMS. Quoi qu'il en soit, il est à craindre que les certitudes occidentales perpétuent les mêmes mécanismes ayant présidé à la redécouverte du qinghao malgré de nombreuses lacunes à combler dans les connaissances sur les plantes médicinales en général.

1) Efficacité clinique :

Les essais cliniques d'utilisation de la plante *Artemisia annua* dans le traitement du paludisme aigu non compliqué sont rares et non comparables (un tableau les regroupe à la fin de ce chapitre). La première étude revient à Chang et But en 1986 [152] avec un extrait alcoolique dilué de la plante brute (72 g d'*Artemisia annua* sur 3 jours) chez 485 et 105 patients infectés respectivement par *Pl.vivax* et *Pl.falciparum* mais les taux de guérison présentés sont de 100% pour ces deux groupes, ce qui paraît impossible, et la définition de la guérison n'y est pas clairement explicitée. En République Démocratique du Congo, Hirt et Lindsey [153]

rapportent un taux de clairance parasitaire de 93 % après 7 jours de traitement par une infusion aqueuse de 35 g de plante (dose totale) chez 254 patients atteints de paludisme principalement à *Pl.falciparum* ; un sous-groupe de 31 personnes suivies à 1 mois présente 13% de recrudescences.

Mueller et al. [154] ont comparé en 2000 deux méthodes de préparation de la plante avec un suivi interrompu au 7ème jour, des échantillons restreints de 20 sujets et une guérison conçue comme une clairance parasitaire à J7: l'infusion, soit 1L d'eau bouillante versée sur 5g d'*Artemisia annua* puis laissée reposée pendant 15 minutes avant filtration et la décoction, soit un mélange de 5g de plante plongés dans 1L d'eau secondairement porté à ébullition pendant 5 minutes et filtré. Les taux de guérison à J7 ont été respectivement de 100 % et de 92 %, avec une efficacité surprenante dans cette étude de la décoction dont on pense qu'elle détruit une grande proportion de l'artémisinine de la solution (près de 50 %) [155]; cette méthode d'extraction s'est d'ailleurs révélée inefficace contre *Pl.berghei* chez la souris. Les travaux ultérieurs de cette équipe opérés en 2004 [156] avec un suivi porté à 1 mois ont mis en lumière de forts taux de recrudescence (37 à 39 %) malgré 7 jours de traitement et une efficacité clinique moins spectaculaire (70 à 77 % de guérison). Cependant ces études ont montré que les infusions d'*Artemisia annua* étaient significativement plus efficaces que la chloroquine dans les zones de résistance avérée à cette molécule [155], mais un autre essai contrôlé randomisé comparant la quinine orale sur 7 jours à une infusion a conclu à la supériorité de la première sur l'armoise (taux de guérison de 91 % vs 74 %).

Une étude originale [157] menée par Yao-De et al. en 1992 relate l'utilisation de capsules de gélatine d'*Artemisia annua* améliorant l'absorption de l'artémisinine de par leur composition huileuse (capsule COEA). Administrées chez 50 patients atteints de paludisme à *Pl.vivax*, ce pendant 6 jours avec une dose totale de 129 g de plante répartis selon un schéma de 36,8 g le premier jour et 18,4 g les jours suivants, la clairance parasitaire et la disparition de la fièvre étaient plus précoces qu'avec la chloroquine ; le taux de recrudescence était à 8 %.

Aucun de ces essais ne répond à un protocole idéal ou à un consensus sur la dose optimale et la technique de préparation de la plante adéquate. La méthodologie et les définitions y sont floues. Ils confirment néanmoins l'efficacité clinique potentielle d'*Artemisia annua* et invitent à de plus larges expérimentations sous réserve de crédits.

Essais cliniques de préparations d'*Artemisia annua* dans le traitement du paludisme non compliqué

Efficacité clinique	Taux de recrudescence à J28	Nombre de sujets	Espèce	Préparation	Dose totale (g)	Nombre de jours de traitement	Auteurs
100%	?	485	vivax	alcool	72	3	Chang et But 1986
100%	?	105	falcip.	alcool	72	3	Chang et But 1986
100%	8%	50	vivax	Capsules d'huile	129	6	Yao-De et al. 1992
100%	?	5	falcip.	infusion	20	5	Mueller et al. 2000
93%	13%	254	falcip.et autres	infusion	35	7	Hirt et Lindsey, 2000
92%	?	48	falcip.	décoction	20	4	Mueller et al. 2000
77%	37%	39	falcip.	infusion	35	7	Mueller et al. 2004
70%	39%	33	falcip.	infusion	63	7	Mueller et al. 2004

2) Problème de la dose :

Dans le traitement du Paludisme orthodoxe ou *Zheng Nüe*, la pharmacopée chinoise traditionnelle recommande entre autres références l'utilisation d'une infusion de 4,5 à 9 grammes de feuilles d'*Artemisia annua* plongées dans 1L d'eau bouillante, 250 mL de cette préparation étant ingérés toutes les 6 heures pendant 7 jours. Une alternative consiste à consommer 1 g de feuilles séchées trois fois par jour [1]. Dans sa forme contemporaine [158], cette pharmacopée chinoise préconise dans l'indication d' « accès palustre avec frissons et sueurs » (Paludisme Pestilentiel ?) la consommation de 6 à 12 g d'armoise annuelle en décoction et de 25 à 30 g de feuilles séchées en décoction pour une utilisation « antalgique et antipyrétique » (dans un contexte de pathologie fébrile en général dont la malaria). Sur le terrain, les quantités d'*Artemisia annua* ajoutées par litre d'eau avoisinent souvent les 50 g de feuilles séchées ou 100 g de feuilles fraîches, ce qui constitue en pratique une différence notable [1].

En Occident, Räth et al. [159] ont comparé la quantité d'artémisinine présente dans trois infusions aux modes opératoires différents : la plus grande concentration en artémisinine a ainsi été obtenue en ajoutant 1L d'eau bouillante à 9 g de feuilles d'Artemisia annua, en remuant ensuite brièvement le mélange qui est laissé au repos pendant 10 minutes puis filtré pour récupérer les feuilles qui sont pressées pour en extraire l'eau résiduelle. D'après l'auteur, cette méthode permet l'extraction de 76% de l'artémisinine de la plante, soit 94,5 mg/L d'artémisinine pour une variété d'armoise déjà « riche » en principe actif (1,4% ici). Au regard de la dose recommandée par l'OMS pour les monothérapies à base d'artémisinine, c'est-à-dire 7 jours de traitement à raison de 20 mg/kg en deux prises le premier jour et 10 mg/kg en une prise les 6 jours suivants (pour un adulte de 60 kgs 1200 mg/j puis 600 mg/j), Räth et Mueller ont conclu à l' « impossibilité de recommander ces infusions dans le traitement du paludisme », induisant en cela une contradiction entre l'efficacité clinique observée et les faibles doses d'artémisinine retrouvées (toutes relatives). Leurs arguments s'appuient également sur la crainte indiscutable des recrudescences et la pression sélective de concentrations subthérapeutiques. Mais il apparaît que:

- Les doses de plante utilisées dans les expérimentations de Mueller et Räth sont purement arbitraires, du moins nettement inférieures à celles utilisées couramment en MTC.

- Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'artémisinine impliquent de grandes variations des concentrations plasmatiques après prise orale ou rectale et une biodisponibilité faible. La biodisponibilité relative d'un suppositoire de 500 mg d'artémisinine par rapport à un comprimé de 500 mg est de 30% (soit 160 mg d'équivalent oral) mais ces voies d'administration s'avèrent tout aussi efficaces pour les mêmes doses [96]. De surcroît, il existe une grande variabilité interindividuelle de cette cinétique liée à des niveaux variables d'activité des cytochromes P450 2B6 et 3A4 responsables du catabolisme de l'artémisinine. Quoi qu'il en soit, seule l'étude de Räth et al. a porté à ce jour sur la pharmacocinétique d'une préparation d'*Artemisia annua*. Elle a d'ailleurs mis en évidence le maintien d'une concentration minimale parasiticide durant 4 heures après l'ingestion de l'infusion.
- L'armoise annuelle constitue en elle-même une thérapie combinée à base d'artémisinine complexe puisqu'elle contient des molécules potentialisant son action, améliorant sa solubilité dans l'infusion, et de très nombreux autres composés sesquiterpéniques ou flavonoïdes aux synergies, aux interactions multiples. Bien que dépourvue d'artémisinine, *Artemisia afra* possède ainsi une activité antiplasmodiale *in vitro*, probablement attribuable à ce jeu moléculaire au sein de la plante [76] plutôt qu'à un unique constituant.
- La baisse de sensibilité *in vitro* du *Pl.falciparum* à l'artémisinine observée en Chine peut être interprétée comme une évolution naturelle de la longue histoire de l'armoise annuelle à travers ce pays mais aussi comme la résultante de l'apparition des monothérapies manufacturées d'artémisinine ces dernières trente années sur ce territoire. Il est quoi qu'il en soit plus aisé pour le parasite de développer une résistance à un seul composé qu'à une batterie de molécules.
- Le concept d'ACTs emprunte à la MTC les synergies, les compléments d'action des différentes plantes qu'elle associe au sein des préparations, ces remèdes s'apparentant en cela à des Herbal Combined Therapies. Nouvel apport potentiel de la nature dans la lutte antiplasmodiale : plusieurs études chinoises ont noté une réduction du nombre de recrudescences en associant à *Artemisia annua* les racines de deux autres espèces : *Astragalus membranaceus* aux propriétés immunostimulantes et *Codonopsis pilosa [152]*.

A Nairobi (Nigéria), l'ICRAF (International Center for Research on Agroforestry) travaille au développement d'HCTs antipaludéennes parallèlement à un programme de recherche de plantes candidates et l'ICIPE teste actuellement un extrait total d'armoise annuelle non fractionnée conditionné en comprimés avec des résultats cliniques prometteurs [160].
Enfin, il est un fait que, quels que soient les arguments avancés, l'investissement dans la recherche sur les plantes est minuscule au regard des potentialités thérapeutiques offertes par le végétal. Il nous faut combler ce déficit de connaissances pour conclure.

3) Considérations d'ordre éthique :

Lors de l'importation d'un médicament commercial, le gouvernement bénéficie de deux sources de revenus: la taxe d'importation et la taxe d'enregistrement. Lorsqu'un médicament de Médecine Naturelle est produit à l'échelle locale, le gouvernement bénéficie tout au plus d'une basse taxe d'enregistrement. Des milliers de microprojets de culture d'armoise annuelle répartis sur son territoire le priverait donc de rentrées fiscales conséquentes. L'exemple des droits de douane perçus sur les moustiquaires et les insecticides illustre l'aberration de certaines pratiques étatiques: en 2000, au Swaziland et au Soudan, le prix d'une moustiquaire imprégnée était respectivement de 45 et 30 US dollars du fait de taxes gouvernementales supérieures à 50% du prix d'achat ; cette situation ubuesque s'est cependant nettement améliorée depuis la conférence d'Abuja. D'où la question cruciale de l'implication des politiques dans la santé et le devenir de leurs concitoyens et la primauté de la santé des populations sur les intérêts financiers.

La collusion de l'OMS et de l'industrie pharmaceutique ne permet pas la nécessaire indépendance d'un tel organisme pour évaluer les alternatives médicamenteuses ou médicinales dans la lutte contre la malaria : l'OMS perçoit au titre de frais administratifs 3% du prix de vente de chaque traitement Coartem® et a instauré avec le laboratoire Novartis producteur de cette association une situation de quasi monopole en lui octroyant la seule qualification sur le marché des ACTs à doses fixes, ce jusqu'à très récemment. Elle a ainsi joué le rôle de promoteur et d'intermédiaire entre la multinationale et les pays en développement, ralenti la recherche de sources génériques d'ACTs, et généré une tendance à la spéculation et à la hausse des prix contraires aux intérêts des malades. Dans ce contexte, comment l'OMS pourrait-elle manifester un quelconque intérêt pour les plantes médicinales

ou mener des recherches en ce domaine, alors qu'elle reçoit autant d'argent de l'industrie en introduisant des arguments contraires en sa faveur?

En l'absence d'étude clinique rigoureuse à même de valider l'utilisation d'infusions d'*Artemisia annua* et au regard des risques avancés par ses détracteurs, sommes-nous en droit de faire l'impasse sur cette alternative thérapeutique lorsqu'on mesure les conditions parfois extrêmes d'isolement des victimes du paludisme dans les régions arides d'Afrique et les forêts tropicales d'Amazonie ? Le paludisme sévit dans les pays les plus pauvres avec une constante : les difficultés d'accès des structures de soins souvent à des dizaines, des centaines de kilomètres des villages et des médicaments trop chers ou falsifiés. Un traitement même partiel dans son efficacité peut permettre à un individu malade de recouvrer ses forces pour accomplir le périple jusqu'à la plus proche clinique, ce qui représente parfois près de 100 kms comme au Congo ou 3 jours de pirogue en Amazonie. Confronté à un accès pernicieux, l'OMS recommande d'ailleurs dans cette situation d'isolement géographique et médical de recourir à un traitement par suppositoires d'artésunate ou d'artémisinine pour permettre le transport jusqu'au centre de soins [122].

Dans ses textes et ses intentions, l'Occident consacre « le droit des peuples à disposer d'eux-mêmes ». L'hypocrisie consiste ici à les en déposséder par le truchement du système financier mondial et des institutions internationales au sein desquelles ils ne pèsent pas lourd.

X) DISTRIBUTION DES ACTS SUR LE GLOBE ET FACTEURS AFFECTANT LEUR DEPLOIEMENT :

1) Place des ACTs sur le marché mondial des antipaludéens :

1-1) Adoption et déploiement des ACTs par les pays endémiques :

En juin 2007, 68 pays d'endémie palustre sur les 78 dans le besoin ont adopté les ACTs en première ou deuxième ligne dans leur politique de traitement des accès simples à *Plasmodium falciparum*. Le choix s'est porté sur l'artéméther-luméfantrine (AL) pour 28 d'entre-eux, 21 ont opté pour l'artésunate-amodiaquine (AS+AQ), 11 pour l'artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine (AS+SP), 7 pour l'association artésunate-méfloquine (AS+MQ) et le Vietnam a pour sa part validé la dihydroartémisinine-pipéraquine [161]. Seuls la Papouasie Nouvelle-Guinée, l'Iran, les Philippines et les Iles Salomon ont réservé les ACTs à un traitement en seconde intention. Le Pérou, le Soudan, l'Afrique du Sud et la Tanzanie ont inclus dans leurs recommandations des ACTs différents pour des zones géographiques distinctes de leurs territoires, l'Ouganda et le Nigéria ont officiellement adopté deux ACTs mais ne disposent que d'une combinaison sur le terrain.
Parmi ces 68 pays, 45 déploient actuellement les ACTs de manière effective, avec une période de 12 à 24 mois nécessaire pour assurer le passage de la recommandation à sa concrétisation.

Pays ayant adopté les ACTs au 31 juillet 2006 et leur indication (en italiques les pays ayant effectivement déployé les ACTs dans leur secteur public) [161]

Continent	Pays	ACT choisi	Indication
Afrique	*Burundi*, Cameroun, Congo, Côte d'Ivoire, République Démocratique du Congo, Guinée Equatoriale, *Gabon*, *Ghana*, Guinée, *Liberia*, *Madagascar*, Malawi, Mauritanie, *Sénégal*, *Sao Tomé & Principe*, *Sierra Leone*, *Soudan* (*S*), *Tanzanie* (*Zanzibar*)	AS + AQ	1ère intention

Afrique	*Angola*, *Bénin*, Burkina Faso, République Centrafricaine, Tchad, *Comores*, *Ethiopie*, Gambie, Guinée Bissau, *Kenya*, Mali, *Namibie*, Niger, *Nigeria*, *Rwanda*, *Ouganda*, *Afrique du Sud* (*KwaZulu Natal*), Tanzanie (Mainland), Togo, *Zambie*, Zimbabwe	AL	1ère intention
	Côte d'Ivoire, Djibouti, *Gabon*, Malawi, *Mozambique*, *Soudan* (*N*), Sao Tomé & Principe, *Tanzanie* (*Zanzibar*)	AL	2ème intention
	Mozambique, Djibouti, *Somalie*, *Afrique du Sud* (*Mpumalanga*), *Soudan* (*N*)	AS + SP	1ère intention
Asie	*Cambodge*, *Malaisie*, *Myanmar*, *Thaïlande*	AS + MQ	1ère intention
	Bangladesh, Bhoutan, *Laos*, Arabie Saoudite	AL	1ère intention
	Indonésie	AS + AQ	1ère intention
	Afghanistan, Inde (5 Provinces), *Iran*, *Tadjikistan*, Yemen	AS + SP	1ère intention
	Viet Nam	DP	1ère intention
	Papouasie Nouvelle-Guinée	AS + SP	2ème intention
	Iran, *Philippines*, Iles Salomon	AL	2ème intention
Amérique du Sud	*Equateur*, *Pérou*	AS + SP	1ère intention
	Bolivie, *Pérou*, Venezuela	AS + MQ	1ère intention
	Brésil, *Guyana*, *Suriname*	AL	1ère intention

1-2) Evolution de la demande et de la production sur la période 2001-2007:

Marginale jusqu'en 2003, la demande en ACTS a connu une augmentation spectaculaire avec l'annonce par le GFATM et l'OMS courant 2004 du remplacement des thérapies traditionnelles (chloroquine et sulfadoxine-pyriméthamine) par les ACTs dans les projets de financement du secteur public. La production est ainsi passée de 3,6 millions de traitements cette même année 2004 à plus de 22 millions en 2005 pour quadrupler l'année suivante et atteindre en 2006 plus de 80 millions de traitements. Outre l'explosion dans la demande publique, l'année 2004 a été marquée par une inadéquation entre la demande et l'offre médicamenteuse effective : une production insuffisante de Coartem® a été annoncée malgré des accords fermes mais exclusifs entre l'OMS et la firme Novartis. Les limites de l'approvisionnement en matière première, l'artémisinine, par l'agriculture ont été incriminées et restent à ce jour un problème (développé plus loin).

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
AS	155800	39120	1682600	1540200	5617800		
AL	2 27503	82873	1 339346	3 626670	10 468712	61 406282	94 000000
AS+AQ					10 048719	14 446246	20 000000
AS+SP					2 298000	6 671212	10 500000
AS+MQ						251000	300000
total	227 503	82 873	1 339346	3 626670	22 815431	82 774740	124 000000

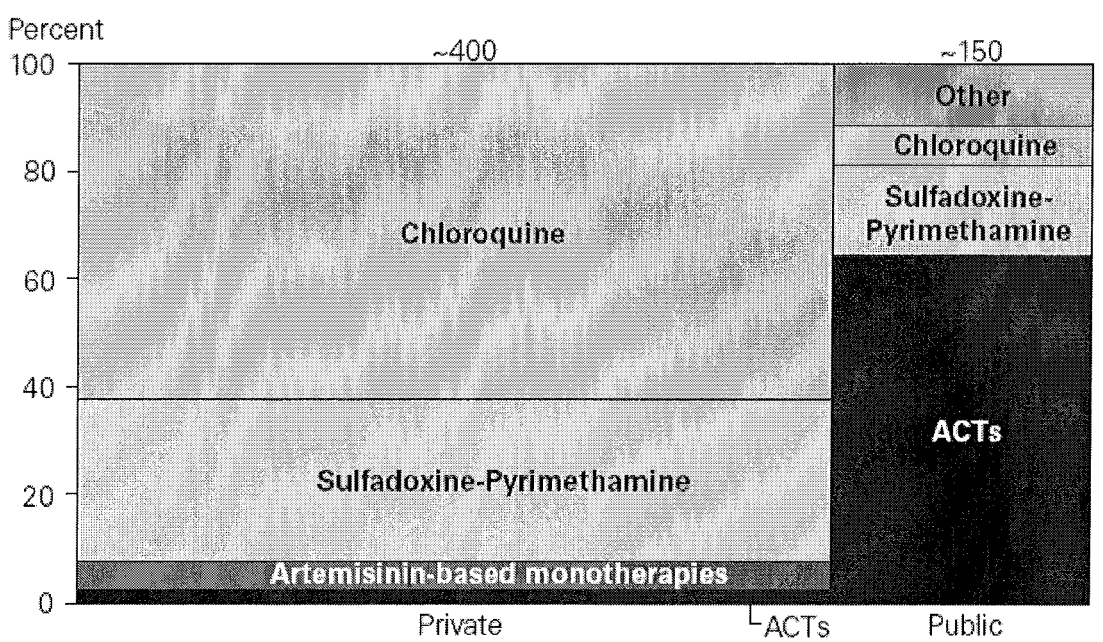
Tableau : Nombre de traitements ACTs fournis au secteur public entre 2001 et 2007 (estimations pour cette dernière année) [162]

1-3) Marché global en traitement antipaludéen à l'échelle mondiale et part des ACTs par secteur :

En 2006, 60 % des achats d'antipaludéens dans le secteur public concernent les ACTs avec environ 90 millions de traitements fournis sur un total de 140 millions de traitements contre le paludisme provisionnés. Or il apparaît qu'à l'échelle mondiale 60 à 80 % des achats d'antipaludéens se font dans le secteur privé pour un volume global de 400 millions de

traitements avec une proportion minime d'ACTs puisqu'ils ne représentent que 2 à 5 % des ventes dans ce secteur (8-10 millions en 2006), la chloroquine restant largement prépondérante avec 60 % de part du marché. De plus, les monothérapies à base d'artémisinine constituent un volume non négligeable dans cette économie (25 millions en 2006), supérieur aux ACTs, avec les conséquences immédiates que font peser leur utilisation sur l'efficacité des ACTs et qui fait craindre une diminution du rapport coût-efficacité des combinaisons si leur retrait n'est pas rapide. Les médicaments contrefaits gangrènent par ailleurs largement les stocks des revendeurs locaux (chapitre consacré plus loin).

Une meilleure pénétration du secteur privé est donc obligatoire pour les ACTs si leur potentiel veut être exploité. C'est dans cette optique que le programme Roll Back Malaria développe le projet Affordable Medicines Facility for Malaria (AMFm) avec la volonté de porter à 60 % la part des ACTs dans le secteur privé d'ici 5 ans et d'accroître leur proportion dans le secteur public de 60 à 90 % sur la même période [163].



Volume des traitements antipaludéens par secteur privé/public en 2006 [164]

1-4) Quelle planification pour les ACTs ?:

Mais qu'en est-il des besoins en ACTs pour les prochaines années, dans la mesure où une alternative économiquement viable à l'agriculture ne se dessine pas avant 2013 avec l'aboutissement attendu de travaux prometteurs de l'institut OneWorldHealth sur une voie de synthèse de l'artémisinine par des bactéries (parrainée par la Fondation Bill&Melinda Gates) ? La limite haute des besoins en ACTs peut être envisagée au regard du nombre de cas de paludisme simple à *Plasmodium falciparum* recensés sur la planète mais cette détermination s'avère précaire compte tenu des approximations dans les relevés nationaux et de la pratique courante consistant à traiter toute fièvre comme un accès palustre, qui reste par conséquent non confirmé parasitologiquement. Les estimations disponibles oscillent entre 215 et 374 millions de cas d'accès non compliqués à *Pl.falciparum* [165] et 2,84 milliards d'épisodes fébriles en Afrique par an. Quoi qu'il en soit de l'objectif haut ou bas à atteindre dans cette fourchette, la consommation actuelle en ACTs est loin de satisfaire aux besoins médicaux sur le terrain. L'AMFm table quant à elle sur 360 millions de traitements annuels pour parvenir à réduire de moitié la mortalité palustre mondiale d'ici 2015 [163].

2) Facteurs affectant le déploiement des ACTs :

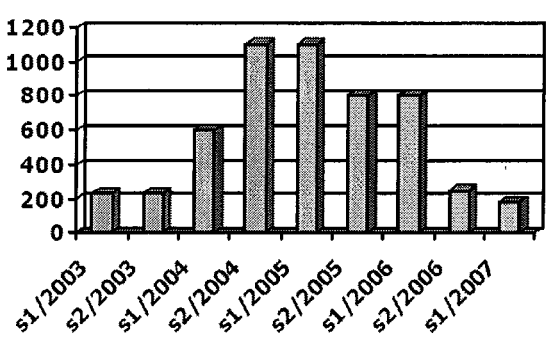
2-1) Production d'*Artemisia annua* :

La production mondiale d'armoise annuelle est aujourd'hui encore très largement dominée par la Chine et le Vietnam, avec des cultures émergentes dans le Sud et l'Est de l'Afrique. A la suite de la pénurie en Coartem® de 2004 et du fait de l'augmentation dramatique du prix de l'artémisinine qui en a résulté (230 US dollars/kg en 2003 vs 1100 US dollars/kg en 2004-2005), on a assisté à une expansion majeure des surfaces agricoles consacrées à l'armoise en Afrique de l'Est (Kenya, Ouganda et Tanzanie principalement à travers l'activité d'une entreprise Advanced Bio-ExtractsLtd.) et à des plantations au Nigéria, Ghana, et Madagascar. Parallèlement, de nombreux nouveaux producteurs sont apparus sur le marché avec plus de 80 firmes en Chine et 20 au Vietnam en 2006 comparées aux 10 et 3 existantes respectivement en 2003 dans ces pays. Mais l'inadéquation entre l'offre croissante et une demande modérée et non soutenue dans le secteur public a généré ces deux dernières années une baisse

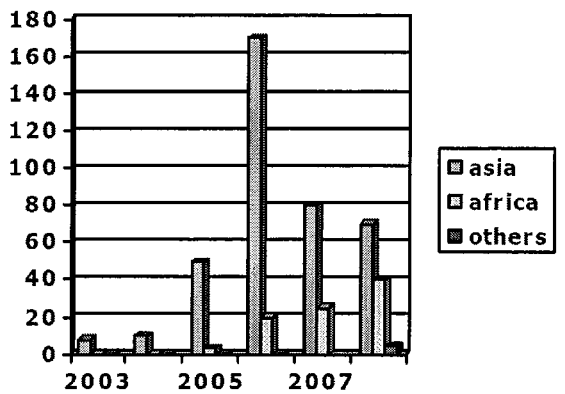
considérable du prix de l'artémisinine (180 US dollars en 2007, inférieure au coût de production) avec pour conséquence directe le retrait d'un grand nombre de cultivateurs et de producteurs, à même de reproduire le scénario de 2004 pour les années 2008 et 2009 à venir. En l'absence de mécanismes de régulation garantissant aux cultivateurs et transformateurs l'achat de leur production, il est à craindre que ces fluctuations perdurent et compromettent la mise à disposition des ACTs ou plombent les prix de ceux-ci : 20 à 40 % du prix d'un ACT est ainsi fonction du coût du dérivé de l'artémisinine inclus, lui-même directement lié au coût de l'artémisinine extraite de la plante.

Les bailleurs de fonds internationaux étant les principaux acheteurs et pourvoyeurs en ACTs sur le globe, il apparaît essentiel, et leur réelle volonté politique trouve ici une mise en perspective immédiate, d'assurer une demande constante et soutenue en ACTs à travers un financement pérenne (co-paiement comme le préconise l'AMFm ?), ce qui devrait permettre un assainissement du marché, un approvisionnement stable en artémisinine et ses dérivés, une négociation au plus bas des tarifs consentis par les cultivateurs, producteurs et laboratoires pharmaceutiques, en somme une mondialisation vertueuse. De surcroît, la relative longue stabilité des dérivés de l'artémisinine (voir chapitre botanique) peut être utilisée pour modérer les variations de prix à court terme de ces composés en constituant des stocks et en développant un système d'achats garantis. Enfin, les avancées techniques (extraction) et agronomes (meilleur rendement à l'hectare par sélection des graines, engrais, ...) sont susceptibles de réduire encore un peu plus le coût initial.

Prix de l'artémisinine en US dollars par semestre (s) entre 2003 et 2007 [162]



Estimations de la production d'*Artemisia annua* par continent (en millier de tonnes de feuilles sèches) sur les 2 semestres de 2003, 2005 et 2007 [162].



2-2) Durée de conservation des ACTs et implications :

Les combinaisons à base d'artémisinine actuellement disponibles sur le marché mondial présentent des durées de conservation courtes de l'ordre de 2 ans, à l'exception de l'ASAQ Winthrop® avec 3 ans annoncés. Cette caractéristique implique une utilisation rapide après production, ce qui sous-entend des infrastructures d'acheminement et de distribution efficaces et souvent chères (avion et non cargo par exemple). Raccourcir le délai, la distance, entre le laboratoire et le malade constitue un enjeu crucial dans ce contexte. Mais un processus de re-cristallisation actuellement à l'étude pourrait permettre d'augmenter à 4 ou 5 ans la durée de vie des ACTs ainsi conditionnés [162].

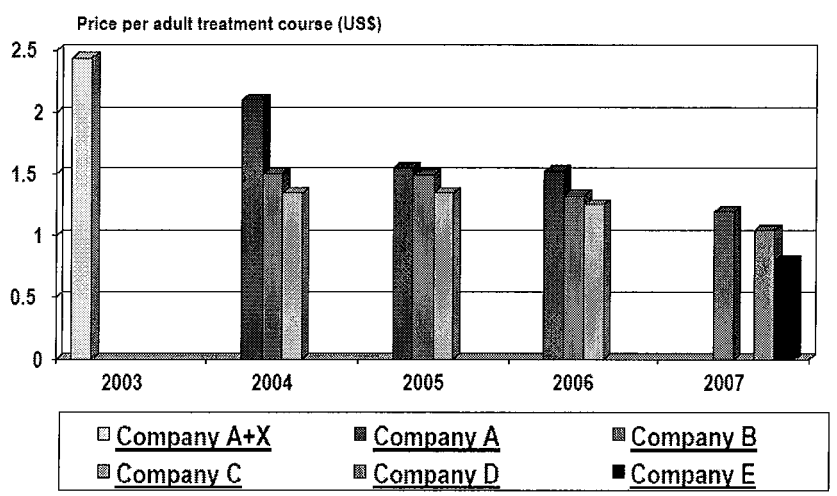
2-3) Prix de vente des ACTs :

Bien que très différent selon une distribution dans les secteurs public ou privé, le prix élevé des ACTs contrarie le recours à ces médicaments efficaces et limite grandement leur déploiement, les populations pauvres se tournant vers les molécules « traditionnelles » que sont la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine, vendues à des tarifs plus acceptables de 0,2 à 0,5 US dollars, mais néanmoins prohibitifs pour des individus dont le revenu moyen mensuel atteint 14 US dollars dans les zones rurales d'Afrique. Or ces composés sont aujourd'hui souvent inopérants et les gens meurent des complications du paludisme ou en

gardent les stigmates d'autant plus qu'ils sont indigents : Gwatkin estime que 58 % des décès dus à la malaria intéressent les 20 % les plus pauvres de la population mondiale [166].

Dans le secteur public, le prix de vente des ACTs par les laboratoires aux gouvernements et bailleurs de fonds internationaux se fait aujourd'hui « à prix coûtant » comme l'illustre l'accord passé en 2001 entre Novartis et l'OMS selon lequel la firme s'engage à répercuter les baisses de coût de production, ce qui a permis progressivement de ramener le prix du Coartem de 2,4 à 1,8 US dollar (septembre 2006) et autour de 1 US dollar actuellement. Le graphique ci-dessous fournit par ailleurs un exemple d'évolution des tarifs comparable pour l'association artésunate+amodiaquine. A ce jour, la grande majorité des associations libres ou fixes commercialisées sont vendues autour de 1 US dollar (600 FCFA environ) pour le traitement d'un adulte et 0,5 US dollar (300 FCFA) pour un enfant avec des variations fonction du poids de celui-ci et du nombre de comprimés requis, soit toujours 2 à 5 fois plus chères que la CQ ou la SP.

Evolution du prix de l'AS+AQ dans le secteur public entre 2003 et 2007 [162]



Mais ces mêmes entreprises pharmaceutiques commercialisent leurs ACTs dans le secteur privé à des tarifs 2 à 3 fois supérieurs au secteur public, les grossistes ou distributeurs nationaux les payant de 2 à 3 US dollars avec un écart encore plus marqué pour l'Afrique par rapport à l'Asie. En bout de chaîne, le patient se voit contraint de verser 4 à 5 US dollars (prix moyen par adulte) au revendeur local (pharmacie, dispensaire, vendeur ambulant, ...), ce qui

ramène le coût d'un ACT de 10 à 20 fois celui de la CQ ou de la SP. Or 60 à 80 % de l'approvisionnement en antipaludéen sur le globe se fait sur ce marché informel et l'automédication est souvent la règle....
En 2007, des observations de la Banque Mondiale en Ouganda, au Kenya, Burkina Faso et Cameroun font état d'un prix de vente des ACTs sur ce marché de 6 à 10 US dollars (versus 0,2 à 0,5 pour CQ et SP) [167].

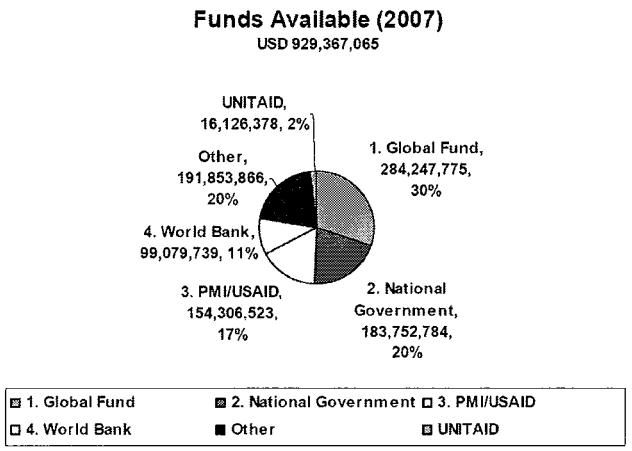
Les estimations basées sur l'analyse des coûts de production, de transport et de distribution des ACTs suggèrent une réduction potentielle maximale du prix de vente de ces traitements à 2 ou 3 US dollars en 2013, ce qui consacrerait leur inaccessibilité au plus grand nombre pour les cinq prochaines années. Ce constat a amené les économistes de la santé, et notamment le Professeur Kenneth Arrow, Prix Nobel d'Economie, à proposer le principe d'une subvention des achats d'ACTs allouée aux organismes publics et privés négociant en première ligne avec les firmes pharmaceutiques, c'est-à-dire le co-paiement des ACTs à la source accordé à des organisations non gouvernementales, des ministères de la santé et des grossistes nationaux (à intérêt privé) éligibles et donc contrôlés [168]. Ce cadre a été très récemment repris par le programme Roll Back Malaria qui l'a conceptualisé sous la forme d'un rapport technique baptisé Affordable Medicines Facility for malaria (AMFm) : il prévoit le paiement aux laboratoires mis en compétition pour ce marché de 0,9 US dollar pour chaque traitement acheté par les partenaires publics et privés préalablement sélectionnés, ramenant l'investissement de ceux-ci à moins de 0,1 US dollar, avec au final un ACT au même coût que la CQ chez le revendeur local [163]. Ce mécanisme devrait permettre une pénétration rapide et conséquente des associations à base d'artémisinine dans le secteur privé (objectif de 60 % de part de marché après 5 ans de mise en œuvre), une disparition naturelle des monothérapies non subventionnées (car devenues plus chères), et une diminution du nombre de médicaments contrefaits obtenue en réduisant la marge de bénéfices pour ces copies. Il devrait s'accompagner de mesures d'éducation et de contrôle des gouvernements et entreprises soutenus. D'après les projections de l'AMFm, ce programme permettrait de sauver 174 000 à 298 000 vies (« Saving Lives » du Pr.Arrow) et de retarder l'apparition des résistances aux dérivés de l'artémisinine (« Buying Time ») pour un financement nécessaire évalué à 1,2-1,6 milliard de dollars sur 5 ans. Reste à trouver les fonds....

2-4) Financement des ACTs:

Le secteur public est directement tributaire de l'investissement consenti par les donateurs internationaux que sont le Fonds Mondial pour le Sida, la Tuberculose et la Malaria (GFATM), la Banque Mondiale (Booster Programm), la US Président Malaria Initiative (USPMI), le fonds UNITAID récemment créé ou les fondations privées comme la Bill&Melinda Gates Foundation et la Clinton Foundation. En 2007, les 90 millions d'ACTs fournis à ce secteur ont été financés pour 50 millions de dollars par le GFATM, 19 millions par le USPMI, 10 millions par la Banque Mondiale et 11 millions par les gouvernements nationaux eux-mêmes [163]. Ce système d'aide se révèle très vulnérable au désengagement d'un des bailleurs de fonds, qu'il s'explique par un transfert de ressources sur un problème de santé publique autre (comme la grippe aviaire) ou qu'il soit dicté par des considérations politiques. A ce titre, la France a prévu de réduire son apport au GFATM pour l'année 2008 de 300 à 280 millions d'euros contrairement à ce qui avait été annoncé fin 2007 [169]. Le fonds UNITAID financé à travers une taxe sur les billets d'avion pourrait jouer un rôle stratégique à l'avenir, notamment en ce qui concerne le projet AMFm. Son engagement de soutien à l'extension des ACTs mobilise à ce jour un montant plafonné à 78,9 US dollars sur la période 2008-2010 [170].

Les objectifs du programme Roll Back Malaria pour 2010 ne seront vraisemblablement pas au rendez-vous, faute de ces crédits souvent promis mais rarement mobilisés. Une estimation récente des besoins pour « contrôler la malaria en Afrique » avance la somme de 2,2 milliards de dollars annuels quand le financement pour 2007 reste inférieur au milliard par an [171]. Quant à l'aide au développement, elle représentait en 2007 0,39% du PIB national français (versus 0,47% en 2006, soit 16% de réduction en termes réels) dans un contexte mondial de net recul de l'aide publique des pays de l'OCDE chiffré à 8,4% [172].

Les discours volontaristes professés par les gouvernants trouvent ici l'expression de leur profonde démagogie.



Répartition des financements du programme Roll Back Malaria en 2007 [162]

2-5) Contrefaçon médicamenteuse [173-174]:

Depuis 1998, une vaste épidémie de comprimés d'ACTs contrefaits touche l'Asie du Sud-est. Cette falsification d'une ampleur considérable implique une production industrielle de médicaments dénués de toute substance active ou présente à des concentrations sub-thérapeutiques dont on connaît l'impact sur les résistances : des études menées dans cette région du monde rapportent qu'entre 38 et 52% des blisters d'artésunate prélevés chez des revendeurs locaux ne contenaient pas cette molécule, avec des conséquences en terme de morbi-mortalité palustre majeures mais difficilement quantifiables. Au cours de l'une de ces enquêtes, 100 000 faux comprimés d'artésunate ont été achetés à un seul fournisseur.
Les produits de substitution employés étaient l'érythromycine, le paracétamol, mais également la chloroquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine, divers minéraux, ...

Cette activité criminelle a bénéficié du prix élevé des ACTs sur le marché mondial ouvrant la voie à des marges de profit considérables. Elle a en outre entamé la confiance des patients vis-à-vis des authentiques combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine et probablement biaisé de nombreuses statistiques de mortalité effectuées en Asie du Sud-est ces dernières années. Interpol a récemment identifié une source de contrefaçon en Chine grâce à sa collaboration avec des instituts de recherche biomédicale internationaux.

Le marché africain est également la proie de ce trafic, témoin en est la circulation de faux comprimés d'Arsumax® au Cameroun relevée en 2005, de faux comprimés de Cotecxin® en

Tanzanie dès 2001, soulevant la crainte que ces découvertes ne constituent que la partie visible de l'iceberg. Le contrôle des frontières nationales étant compliqué à mettre en œuvre dans des pays pauvres, s'y ajoutant le problème de la corruption, la lutte contre la contrefaçon médicamenteuse passe nécessairement par une réduction du coût des ACTs aussi importante que possible afin de dispenser les malades de toute recherche d'un traitement dans des filières d'approvisionnement parallèles. Dans cette optique, le co-paiement préconisé par l'AMFm pourrait s'avérer efficace.

2-6) Politiques nationales et internationales, exemples de déploiement contrarié des ACTs sur le terrain [175]:

- Ethiopie 2005 : des ACTs entreposés pendant un an par peur de rupture de stock :

Depuis juillet 2004, le protocole national recommande en première intention le Coartem® pour le traitement des cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* confirmés parasitologiquement. Fin 2005, les stocks de ce médicament avoisinent les 5 millions de doses pour 5 millions de cas de malaria déclarés dans le pays dont 40 % avérés probables et 80 % d'accès dus à *Pl.falciparum*. De plus, en août 2005, l'annonce par l'Office des Nations-Unies pour la Coordination des Affaires Humanitaires que ce stock sera vite épuisé si une épidémie survient dans le pays ajoute aux réticences déjà vive à la distribution du Coartem® et motive un nouvel accord avec le Fonds Mondial pour une livraison d'ACTs supplémentaire, ce qui fait de l'Ethiopie début 2006 l'un des pays les plus riche en ACTs. Dans les mois qui suivent, MSF constate sur le terrain que le nombre de patients recevant effectivement cette association n'atteint pas les 100 000. Avec une péremption de l'ordre de 2 ans, combien de traitements sont alors périmés dans les entrepôts nationaux?

- Guinée-Conakry 2006 : refus de financement par le Fonds Mondial malgré les recommandations sans appel de l'OMS :

La chloroquine devenue inefficace sur leur territoire, les autorités sanitaires guinéennes décident en avril 2005 d'adopter un nouveau protocole de traitement par ACT et pour se faire relaient leur demande de financement au Fonds Mondial (15,7 millions de dollars) en l'absence de crédits propres. Ce dernier refuse d'accorder cette subvention, contraignant les autorités à utiliser les vieilles molécules inefficaces, ce qui revient à condamner un certain

nombre de leurs compatriotes. Le déploiement effectif des ACTs, AS+AQ choisi en première intention, ne devait pas survenir avant fin 2007.

- Ouganda 2005 : une procédure d'approvisionnement qui prend 1 an :

Le nouveau protocole national de traitement approuvé à l'automne 2005 introduit le recours au Coartem® comme première option. Si ce composé vient à manquer, la combinaison libre artésunate+amodiaquine est recommandée. En avril 2005, une donation du Fonds mondial est signée pour l'achat de plus de 15 millions de doses, avec 12 millions de cas de paludisme enregistrés dans le pays par an. Or le premier envoi de 2,5 millions de doses de Coartem® ne parvient aux centres de santé publics de certains districts de l'Ouganda qu'en avril 2006, soit un an plus tard. D'avril 2005 à avril 2006, aucun ACT n'est disponible dans ces structures de soins. MSF qui en appelle à l'OMS fin 2005 pour lancer une procédure d'approvisionnement en urgence reçoit les médicaments trois mois plus tard, un délai beaucoup trop long pour une situation définie comme urgente.

Jusqu'à très récemment, les traitements parvenaient difficilement aux populations du nord du pays du fait d'un conflit armé entre le gouvernement et l'armée de résistance du seigneur (LRA), les circonstances géopolitiques locales dictant toute action sur le terrain.

XI) Perspectives de développement et d'utilisation des dérivés de l'artémisinine dans les pathologies non paludéennes :

La Médecine Traditionnelle Chinoise et la pharmacopée qu'elle consacre n'ont jamais limité l'utilisation de l'armoise annuelle à ses seules vertus antipaludéennes, la préconisant dans les pathologies parasitaires intestinales, les affections dermatologiques (gale, lichen plan), les syndromes fébriles, ...Le développement exponentiel qu'ont connu les dérivés de l'artémisinine ces dernières années et la multitude de travaux conduits sur le sujet ont mis en lumière l'originalité de leur mode d'action contre le *Plasmodium*, et ont ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques: activités antischistosomiale, antivirale, effets antiprolifératif et cytotoxique des cellules néoplasiques, action immunosuppressive ont ainsi été décrits et constituent aujourd'hui de prometteurs champs de recherche.

1) Activité antischistosomiale :

Avec 200 millions de cas annuels dont 80 % concentrés en Afrique sub-saharienne, le schistosome, un ver appartenant à l'ordre des trématodes, est responsable de 200 000 décès par an avec un accroissement de la morbi-mortalité constaté ces dernières années et des résistances au praziquantel et à l'oxamniquine préoccupantes. Ces traitements actifs sur les vers adultes ne tuent pas les larves migrantes vieilles de 3 à 21 jours et ne couvrent donc pas le cycle du parasite dans son ensemble. Or il apparaît que l'artéméther, et l'artésunate dans une moindre mesure du fait de sa demi-vie plus courte, sont hautement actives contre les formes juvéniles du schistosome alors que les stades adultes s'avèrent considérablement moins sensibles à ces drogues. Leur mécanisme d'action implique une réduction du glycogène et des protéines du ver, une inhibition de l'activité de l'ATPase et des enzymes de la glycolyse, une action sur le système antioxydant du schistosome. Ainsi une thérapie combinée de l'artéméther avec le praziquantel a montré une réduction du nombre de vers plus importante qu'avec l'administration d'une seule des deux molécules [176]. Cette association pourrait de plus contribuer à modérer le risque de résistance au praziquantel, mais ce dans des zones dépourvues de paludisme puisqu'à l'inverse elle serait à même de favoriser le développement de résistance du *Plasmodium falciparum* à l'artéméther dans les régions d'endémie palustre. Enfin, l'artéméther représente un traitement prophylactique efficace (une

dose toutes les deux semaines d'après Xiao et al. [177]), à considérer pour l'avenir des populations soumises aux complications des bilharzioses initialement asymptomatiques notamment.

2) Activité antivirale:

2-1) sur le virus de l'hépatite B [178]:

Le potentiel de divers composés tels que l'artémisinine et l'artésunate a été évalué *in vitro* dans les thérapies contre l'hépatite B chronique: ces deux composés inhibent la sécrétion des AgHbs et/ou de l'ADN viral sans affecter la viabilité des cellules hôtes. Bien que leur effet *in vitro* soit plus faible que pour la lamivudine, un analogue nucléosidique inhibiteur de la transcriptase inverse, leur effet *in vivo* ne peut être exclu.

2-2) sur le virus de l'hépatite C [179]:

L'artémisinine inhibe la réplication du réplicon du virus de l'hépatite C de manière dose-dépendante et cette activité peut être potentialisée par la combinaison artémisinine/fer. Le fer séquestré dans l'hème est en effet capable de la même action par inhibition de l'ARN polymérase, l'association synergique de l'hème avec l'artémisinine présentant ainsi une activité anti-HCV potentiellement intéressante dans le traitement de cette infection virale, dominée par l'interféron et la ribavirine.

2-3) sur le virus CMV [180]:

L'artésunate possède une activité antivirale sur le CMV (par inhibition de sa réplication) augmentée en présence de fer. Cette découverte pourrait être particulièrement utile dans le traitement de cette infection compte tenu de la résistance observée aux thérapies antivirales conventionnelles, la combinaison de molécules aux mécanismes d'action différents diminuant le développement des résistances aux drogues.

3) Activité immunologique:

3-1) Activité immunosuppressive:

L'artémisinine et ses dérivés ont montré une action immunosuppresive *in vitro* et *in vivo* attribuée à l'interférence de ces composés avec la calmoduline. Cette calmoduline est impliquée dans la régulation des signaux calcium-dépendants et la fonction immunologique par une cascade d'activations (calcineurine→NF-AT→interleukine 2). Certaines drogues comme la ciclosporine constituent des antagonistes de la calmoduline et des immunosuppresseurs puissants. L'artémisinine présenterait une activité immunosuppressive supérieure d'après des études comparées avec la ciclosporine, ce qui la rend prometteuse dans le traitement du lupus érythémateux. La pharmacopée chinoise contemporaine la recommande d'ailleurs dans cette indication sous forme de comprimés de miel et de feuilles d'armoise réduites en poudre [158].

3-2) Effet de l'artémisinine sur le système immunitaire :

L'artémisinine affecte les réponses immunes en supprimant la synthèse du monoxyde d'azote par blocage de la transcription de la NO synthase inducible (iNOS), une enzyme qui catalyse la biosynthèse de NO [181]. Lors d'une agression de l'organisme par un agent extérieur, celui-ci se trouve confronté à une grande concentration de NO résultant de l'activation de la iNOS (maximale en se combinant au TNFα) par le mécanisme inflammatoire et les cytokines produites. Ce NO combat les agents extérieurs comme les constituants endogènes et induit en cela des dégâts pour l'organisme. L'artémisinine régule l'immunité de ce phénomène inflammatoire par blocage de la synthèse de NO.
Des expériences *in vivo* montrent de plus que l'artémisinine diminue la production du TNFα qui joue un rôle important dans la pathogénicité du paludisme cérébral expérimental. Ainsi les effets de l'artémisinine pourraient être dus à la down-régulation du TNF et du NO.

4) Activité anticancéreuse:

Aujourd'hui, la chimiothérapie anticancéreuse se voit limitée par le développement de résistances compromettant les drogues et des effets indésirables lourds pour les patients. Les

recherches de nouveaux agents antitumoraux passent par l'étude des ressources naturelles telles que les plantes, l'artémisinine et ses dérivés illustrant l'intérêt à apporter au monde végétal de par ses propriétés :

- de lutte contre l'angiogenèse tumorale par inhibition de la liasion du VEGF à son récepteur et diminution de l'expression du VEGF et de son récepteur. Le VEGF produit par les cellules néoplasiques étant un facteur angiogénique fortement impliqué dans la néovascularisation de la tumeur, la dihydroartémisinine possède donc un effet antiprolifératif sur les cellules endothéliales et cancéreuses [182]. Ces effets sur la fonction VEGF ont également des répercussions dans le paludisme cérébral : l'angiogenèse des vaisseaux sanguins au sein desquels les plasmodies sont séquestrées est affectée par la down-régulation du VEGF par la dihydroartémisinine, avec une diminution potentielle des dommages neurologiques et des symptômes.
- antiprolifératives sur certaines lignées de cellules cancéreuses, avec des dérivés de l'artémisinine particulièrement actifs contre la leucémie et le cancer du colon, intermédiaires dans les cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate et du rein ainsi que les mélanomes, faibles dans les cancers pulmonaires non à petites cellules [183].
- d'induction de l'apoptose des cellules cancéreuses [184].
- d'induction d'un stress oxydatif en présence de fer avec production de radicaux libres et d'espèces oxygénées réactives auxquels les cellules cancéreuses sont sensibles [184].
- sur l'expression des gènes tumoraux impliqués dans la réponse des cellules néoplasiques aux chimiothérapies, dont l'étude permet de prévoir l'impact d'un traitement sur une lignée cancéreuse [183].

Enfin, une des caractéristiques marquantes de l'artémisinine est l'absence de résistance croisée du *Plasmodium* avec les autres antipaludéens, ce qui nourrit des espoirs dans le traitement des cancers multi-résistants. A suivre....

CONCLUSION:

Lutter contre le paludisme, c'est lutter contre la pauvreté. Or cette pauvreté, comme l'a montré Jeffrey Sachs en 2000, résulte en grande partie de l'impact des maladies chroniques sur les sociétés touchées, avec quelques pathologies, dont la malaria, responsables d'un fort pourcentage de décès évitables [185]. Cette thèse, qui s'oppose à la conception dominante qui considérait jusque là les maladies comme la conséquence malheureuse de la pauvreté, à même de reculer avec le développement économique, suggère que ce combat pour la santé est au contraire rentable pour l'économie, dégageant des revenus supplémentaires considérables, avec des taux de croissance formidablement accrus, et une planète plus sûre, plus belle car plus égalitaire. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine représentent aujourd'hui une solution thérapeutique à l'efficacité remarquable, à même de réduire la transmission de la malaria dans les zones de transmission faible à moyenne, avec une bonne tolérance clinique et une innocuité qui doit être surveillée : elles peuvent nourrir ce combat contre le paludisme et faire reculer la misère si leur utilisation massive, coordonnée et suivie se met en place rapidement sur le terrain. Car les résistances menacent et profitent de la désorganisation et du manque de coopération internationale dans les politiques planétaires de santé. Elles requièrent pour les contrer une nécessaire mobilisation Nord-Sud qui reste à ce jour en suspens.

BIBLIOGRAPHIE

1. HSU, E.
Reflections on the discovery of the antimalarial qing hao.
British Journal of Clinical Pharmacology, 2006, 61, 67-69

2. KLAYMAN, DL.
Qinghaosu: an antimalarial drug from China.
Science, 1985, 228, 1049-1055.

3. FLEURENTIN, J., PELT, JM., MAZARD, G.
Des sources du savoir aux médicaments du futur. 4ème Congrès européen d'ethnopharmacologie.
Paris : Institut de recherche et développement (IRD), 2002.- 488 p.

4. FLEURENTIN, J.
Ethnopharmacologia n°34, novembre 2004

5. LEI, SH.
From Changshan to a new antimalarial drug.
Soc.Stud.Sci., 1999, 29, 323-358

6. NOSTEN, F., VAN VUGT, R., PRICE, R., LUXEMBURGER, C., THWAY, KL., BROCKMAN, A., MC GREADY, R., TER KUILE, F., LOOAREESUWAN, S., WHITE, NJ. Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study.
Lancet, 2000, 356(9226), 297-302.

7. BARNES, KI., DURRHEIM, DN., LITTLE, F., JACKSON, A., MEHTA, U, et al.
Effect of artemetherlumefantrine policy and improved vector control on malaria burden in KwaZulu Natal, South Africa.
PLoS Med, 2005, 2(11), e330.

8. BERNARD, P.
Une plante contre le paludisme
Le Monde, 2005, n° du 28 novembre.

9. COMMUNIQUE DE PRESSE DNDi du 1er mars 2007.
Disponible sur http://www.actwithasaq.org/fr/press.htm consulté le 10/04/08.

10. ANONYME.
Rückblick in die Geschichte der malaria
Disponible sur http://www.crosswinds.net/mattgig/malaria/history.htm consulté le 13/12/07

11. MOUCHET, J., CARNEVALE, P., COOSEMANS, M., et al.
Biodiversité du paludisme dans le monde
Paris: Editions John Libbey Eurotext, 2004.-528p.

12. WRIGHT, Colin W.
Artemisia.
Londres: Edition Taylor and Francis, 2002.-344 p.

13. CHOUMARA, R. Et al.
Le paludisme dans la zone pilote de Bobo-Dioulasso
Cahiers ORSTOM 1959, 1, 1-125

14. POUSSET, JL.
Plantes médicinales d'Afrique
Aix-en-Provence : Editions Secum/Edisud, 2004.- 387 p.

15. HOIZEY, D.
Histoire de la médecine chinoise
Paris : Editions Payot, 1988.-(Médecine et société, tirage épuisé).

16. BOIFFIER, Yves.
La médecine traditionnelle chinoise.
Disponible sur http://pagesperso-orange.fr/yves.boiffier/ consulté le 12/12/07.

17. DEYDIER-BASTIDE, M.
Abrégé de médecine traditionnelle chinoise
Paris : Désiris, 1997.- 222 p.

18. MARIE, E.
Précis de médecine chinoise : histoire, théories fondamentales, diagnostic et principes thérapeutiques
Saint Jean de Braye : Editions Dangles, 2008.- 487 p.

19. Dictionnaire français de langue chinoise / éd. par INSTITUT RICCI KUANG CHI Press Paris Taiwan, 1976.

20. PILLY 2008
Maladies infectieuses et tropicales.-21ème édition
Paris : Vivactis, 2008.- 736p.

21. AUBRY, P.
Le paludisme.
Cours du D.I.U. de Médecine Tropicale de l'Océan Indien, 2007, disponible sur http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.htm consulté le 20/05/08.

22. Institut Français de Médecine Tropicale IFMT.
Moustiques vecteurs : généralités. Disponible sur http://www.ifmt.auf.org/IMG/pdf/Entomologie_4-Moustiques_vecteurs.pdf consulté le 20/05/08.

23. BRUNEEL, F., VACHON, F.
POS FBH, août 1998 disponible sur http://www.srlf.org/pos/prise-charge-therap/infectiologie/palu6.html

24. OLLIVIER, R., HERSART DE LA VILLEMARQUE, B.
De la tradition à la recherche à travers le paludisme : le qinghaosu, 223 pages.
Th. D : Médecine : Rouen : 1991 ; n°91ROUE093M.

25. SHANG HAN LUN
Paris : Editions de la Tisserande AFA, 1985.-

26. WHITE, NJ.
Editorial Commentary: *Plasmodium knowlesi:* The Fifth Human Malaria Parasite.
Clinical Infectious Diseases, 2008, 46, 2, 172-173

27. COX-SINGH, J., DAVIS, TM., LEE, KS., et al.
Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening.
CID, 2008, 46, 165–71

28. WHO
Severe falciparum malaria
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg., 2000, 94, supplément 1.

29. TALISUNA, AO., BLOLAND, P., D'ALESSANDRO, U.
History, dynamics and public health importance of malaria parasite resistance.
Clinical Microbiology Review, 2004, 17, 235-254.

30. TRAPE, JF., PISON, G., PREZIOSI, MP.
Impact de la résistance à la chloroquine sur la mortalité palustre
Comptes rendus de l'Académie des Sciences, séries III, volume 321, 689-697.

31. Groupes de chloroquinorésistance à l'échelle mondiale
Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 24 juin 2008.- n°25-26 disponible sur
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf consulté le 10/05/08

32. D'ALESSANDRO, U., HASTINGS, IM.
The rise and spread of drug resistant malaria
Parasitol.Today, 2000, 16, 340-347

33. WHITE, NJ.
Preventing antimalarial drug resistance through combinations.
Drug Resistance Updates, 1998, 1, 3-9.

34. GUIGUEMDÉ, TR., AOUBA, A., OUEDRAOGO, JB, LAMIZANA, L.
Ten-year surveillance of drug-resistant malaria in Burkina Faso (1982-1991)
Am.J.Trop.Med.Hyg., 1994, 50, 699-704

35. BREMAN, JG., ALILIO, MS., AND MILS, A.
The untolerable burden of malaria : what's new, what's needed : a summary.
Am.J.Trop.Med.Hyg., 2004, 71, 1-15

36. OMS
The quality of antimalarials: a study in selected african countries
Genève: OMS, 2003, 54 p.

37. NSHAKIRA, N., KRISTENSEN, M., SSALI, F., WHYTE, S.
Appropriate treatment of malaria? Use of antimalarials drugs for children's fever in district medical units, drug shops and homes in eastern Uganda.
Trop.Med.Int.Health, 2002, 7, 309-316.

38. CLARKE, SE., ROWLEY, J., BAGH, C., WALRAVEN, GE., LINDSAY, SW.
Home treatment of malaria in children rural Gambia is uncommon.
Trop.Med.Int.Health, 2003, 8, 884-894.

39. ROSENTHAL, P.
Antimalarial Chemotherapy: mechanisms of resistance, action and new direction in drug discovery.
Totowa, New Jersey: Editions Humana Press, 2001.- 400 p.

40. BRAY, PG., JANNEH, O., RAYNES, KJ., MUNGTHIN, M., GINSBURG, H., WARD, SA.
Cellular uptake of chloroquine is dependent on binding to ferriprotoporphyrin IX and is dependent on NHE activity in Pl.falciparum.
J.Cell.Biology, 1999, 145, 363-376.

41. HASTINGS, IM., BRAY, PG., WARD, SA.
Parasitology: a requiem for chloroquine.
Science, 2002, 298, 74-75.

42. FIDOCK, DA., NOMURA, T., TALLEY, AK. et al.
Mutations in *Pl.falciparum* digestive vacuole transmembrane protein PfCRT and evidence of their role in Chloroquine resistance.
Mol.Cell., 2000, 6, 861-871.

43. LE BRAS, J., DURAND, R.
The mechanisms of resistance to antimalarial drugs *Pl.falciparum* in.
Fundam.Clin.Pharmacol., 2003, 17, 147-153.

44. WÜNSCH, S., SANCHEZ, CP., GEKLE, M., GROSSE-WORTMANN, L., WIESNER, J., LANZER, M.
Differential stimulation of the Na/H exchange determines chloroquine uptake in *Pl.falciparum*.
J.Cell.Biology, 1998, 140, 335-345.

45. PETERSON, DS., MILHOUS, WK., WILLIAMS, TE.
Molecular basis of differential resistance to cycloguanil and pyriméthamine in *Pl.falciparum* malaria.
Proc.Nati.Acad.Sci.,USA, 1990, 87, 3018-3022.

46. LAUFER, MK., PLOWA, CV.
Withdrawing antimalarial drugs: impact on parasite resistance and implications for malaria treatment policies.
Resistance Updates, 2004, 7, 279-288.

47. SOWUNMI, A., FATEYE, BA., ADEDEII, AA., FAHINTOLA, FA., GBOTOSHO, GO., ODUOLA, AM.
Predictors of the failure of treatment with chloroquine + chlorpheniramine in children with acute uncomplicated *Pl.falciparum* malaria.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 2005, 99, 331-338.

48. ORLOV, VS., RABINOVITCH, SA., BUKHTIN, BA., DADASHEVA, NR., MAKSAKOVSKAÏA, EV.
Calcium ion transport blockers as reversants of the drug resistance of malaria parasites. The effect of praziquantel on the resistance to chloroquine and compound R-70-Zh of Pl.berghei.
Meditsanskaïa parazitologiia, 1998, 1, 26-29.

49. BRAY, PG., DEED, S., FOX, E., KALKANIDIS, M., MUNGTHIN, M, DEADY, LW., TILLEY, L.
Primaquine synergises the activity of chloroquine against chloroquine-resistant Pl.falciparum.
Biochemical Pharmacology, 2005, 70, 1158-1166.

50. RAPPORT D'UN GROUPE D'EXPERTS DE L'OMS
Chimiothérapie du paludisme et résistance aux antipaludiques.
Genève : OMS, 1973.- série de rapports techniques, n°529.

51. BLOLAND, P., RINGWALD, P., SNOW, RW.
Evaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Pl.falciparum* non compliqué.
Genève : OMS, 2004.

53. WHITE, NJ.
The assessment of antimalarial drug efficacy.
Trends in Parasitology, 2002, 18, 458-464.

54. CHILDS, GE., WIMONWATTRAWOTEE, T., POOYINDEE, N.
Evaluation of an in vitro assay system for drug susceptibility of field isolates of Pl.falciparum from Southern Thaïland.
Am.J.Trop.Med.Hyg., 1988, 38, 19-23.

55. KITUA, AY.
Antimalarial drug policy: making systematic change.
Lancet, 1999, 354, Suppl.SIV 32.

56. ATTARAN, A.
La pauvreté mondiale: à nous de la faire reculer.
Canadian Medical Association Journal, 2007, 177, 1007.

57. WANG, CW.
The forests of china, with a survey of grassland and desert vegetations.
Cambridge: Harvard University Maria Moors Cabot Foundation, 1961.-n°5

58. ANONYME
Belle fleurs de France, armoise annuelle.
Disponible sur site http://perso.orange.fr/erick.dronnet/artemisia_annua1.htm consulté le 01/02/08.

59. FERREIRA, JF., SIMON, JE., JANICK, J.
Artemisia annua: botany, horticulture, pharmacology.
Horticultural reviews, 1997, 19, 319-371.

60. OMS
Monograph on good agricultural and collection practices of *Artemisia annua.*
Genève: OMS, 2006.

61. CHEVALLIER, A.
The Encyclopedia of Medicinal Plants
Londres, New York: DK Publishing, 1996, p.64

62. TELLEZ, MR., CANEL, C., RIMANDO, AM., DUKE, SO.
Differential accumulation isoprenoids in glanded and glandless *Artemisia annua* L.,
Phytochemistry, 1999, 52, 1035-1040.

63. FERREIRA, JFS.
Artemisia annua the hope against malaria and cancer.
Meeting 15-17 Janvier 2004, Mountain State University, Beckley, WV

64. LAUGHLIN, JC., HAZLEWOOD, GN., BEATTIE, BM.
Cultivation of *Artemisia annua* L.
London: Taylor & Francis, 2001, pp 159-195.

65. CHEKEM, L.,WIERUCKI, S.
Extraction de l'artémisinine et synthèse de ses dérivés.
Revue Phytothérapie, avril 2007, 90-95.

66. TRIGG, PI.
Qinghaosu as an antimalarial drug.
Economic and Medicinal Plant Research, 1989, 3, 19-55.

67. DEBRUNNER, N., DVORAK, V., MAGALHAES, P., DELABAYS N.
Selection of genotypes of *Artemisia annua* L. for the agricultural production of artemisinin.
Proceedings of an international Symposium: breeding research in medicinal and aromatic plants
Quedlinburg (Allemagne): F. Pank editions, 1996, 222-225.

68. KINDERMANS *ET AL.*
Malaria Journal 2007 disponible sur http://www.malariajournal.com/content/6/1/125 consulté le 04/05/08.

69. LAUGHLIN, JC.
Agricultural production of artemisinin, a review.
Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg., 1994, 88, 21-22.

70. RO, DK., PARADISE, EM., OUELLET, M., FISHER, KJ., NEWMAN, KL.
Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast.
Nature, 2006, 440 (7086), 940-943.

71. ANONYME.
The wrong resistance.
Editorial, New scientist, 1996, 151, 3.

72. WOERDENBAG, HJ., PRAS, N., NOGUYEN, GC., BUI, TB., BOS, R., VAN UDEN, W.
Artemisinin related sesquiterpenes and essential oil in *Artemisia annua* during a vegetation period in vietnam.
Planta Med., 1994, 60, 272-275.

73. FERREIRA, JFS., SIMON, JE., JANICK, J.
Developmental studies of *Artemisia annua* ; flowering and artemisinin production under greenhouse and field conditions.
Planta Medica, 1995, 61 :167-170.

74. RAJENDRA, S., BHAKUNI, DHARAM, C., RAM, P
Phytochemistry of *Artemisia annua*.
Londres: Taylor & Francis, 2001, 211-240.

75. JUTEAU, F., MASOTTI, V., BESSIERE, JM., DHERBOMEZ, M., VIANO, J.
Antibacterial and antioxydant activities of *Artemisia annua* essential oil.
Fitoterapia, 2002, 73, 532-535.

76. KRAFT, C., JENETT-SIEMS, K., SIEMS, K.
In vitro antiplasmodial evaluation of medicinal plants from Zimbabwe.
Phytother.Res., 2003, 70, 123-128.

77. YANG, S., ROBERTS, MF., PHILLIPSON, J.D.
Methoxylated flavones and coumarins from *Artemisia annua.*
Phytochem., 1989, 28, 1509-1511.

78. BILIA, AR., LAZARI, D., MESSORI, L., TAGLIOLI, V., TEMPERINI, C., VINVIERI, FF.
Simple and rapid physico-chemical methods to examine action of antimalarial drugs with hemin : its application to *Artemisia annua* constituents.
Life Sci., 2002, 70, 769-778.

79. KUDAKASSERIL, GJ., LAM, L., STABA, EJ.
Effect of sterol inhibitors on the incorporation of C-isopentenyl pyrophosphate in artemisinin by a celle free system from art annua tissue cultures and plants.
Planta Med, 1987, 53: 280-284.

80. WHO.
International pharmacopeia.
Genève : OMS, 2003.- 3ème édition, vol. 5

81. AFECT.
Principaux fongiques et antiparasitaires.
Traité de chimie thérapeutique
Paris: Editions Tec Doc, 2000.- tome 2, p.320.

82. VAN GELDRE, E., VERGAUWE, A., VAN DER EECKHOUT, E.
State of the art of the production of antimalarial compound artemisinin in plants
Plant.Mol.Biol., 1997, 33, 199-209

83. MDEWICK, P.
Medicinal Natural products :a biosynthetic approach.
Londres: Editions Willey, 2001.- 2ème édition, p.218.

84. HAZAN, PIERRE
MSF accuse la firme Novartis de violer ses engagements dans la lutte contre la malaria
Le Temps, 2004, n°du 23 novembre, p.7

85. PAREEK, A., NANDY, A., KOCHAR, D., PATEL, KH., MISHRA, SK., MATHUR, PC.
Efficacy and safety of beta arteether and alpha/beta arteether for treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria.
Am.J.Trop.Med.Hyg., 2006, 75(1), 39-42.

86. CHINA COOPERATIVE GROUP ON QINGHAOSU AND ITS DERIVATIVES AS ANTIMALARIALS.
Chemical studies on Qinghaosu.
J.Trad.Chin.Med., 1982, 2, 3-8.

87. MESHNICK, SR.
Artemisinin: mechanisms of action, resistance and toxicity.
Int. J. Parasitol., 2002, 32, 1655-1660.

88. PANDEY, AV., TEKWANI, BL., SINGH, RL., CHAUHAN, VS.
Artemisinin an endoperoxyde antimalarial disrupts the hemoglobin catabolism and heme detoxification systems in malarial parasite.
J. Biol.Chem., 2002, 274, 383-388.

89. ROBERT, A., BENOIT-VICAL, F., MEUNIER, B.
The key role of heme to trigger the antimalarial activity of trioxanes.
Coord.Chem.Rev., 2003, 249, 1927-1936.

90. OLLIARO, PL., HAYNES, RK., MEUNIER, B., YUTHAVONG, Y.
Possible mode of action of the artemisinin-type compounds.
Trends Parasitol., 2001, 17, 122-126 corrigé dans 17, 268

91. GOLENSER, J., WAKNINE, JH., KRUGLIAK, M., HUNT, NH., GRAU, GE.
Current perspective on the machanism of action of artemisinins.
Int. J. Parasitol., 2006, 36, 1427-1441.

92. MERCEREAU-PUIJALON, O., FANDEUR, T.
Antimalarial activity of artemsinins : identification of a novel target ?
Lancet, 2003, 362, 2035-2036.

93. GORDI, T., HUONG, DX., HAI, TN., NIEU, NT., ASHTON, M.
Artemisinin pharmacokinetics and efficacy in uncomplicated-malaria patients treated with two different dosage regimens.
Antimicrob. Agents Chemoter, 2002, 246: 1026-1031.

94. COLIN W. WRIGHT, DAVID C. WARHURST.
The mode of action of artemisinin.
Londres: Ed. Taylor and Francis, 2001, pp. 272-276.

95. DANIS, M.
Demi-vie d'élimination sanguine des antipaludiques.
Disponible sur
http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires_desc/2005-octobre/DESC-octobre-2005-danis.pdf consulté le 10/05/08.

96. ASHTON, M., GORDI, T., TRINH, NH., NGUYEN, VH., NGUYEN, DS., NGUYEN, TN., DINH, XN., JOHANSSON, M., LE, DC.
Artemisinin pharmacokinetics in healthy adults after 250, 500, and 1000mg single oral doses.
Biopharm. Drug Dispos., 1998, 19, 245-250.

97. NEALON C., DZEING, A., MULLER-ROMER, U., PLANCHE, T., SINOU, V., KOMBILA, M., KREMSNER, P., PARZY, D., KRISHNA, S.
Intramuscular bioavailability and clinical efficacy of artesunate in Gabonese children with severe malaria.
Antimicrob. Agents Chemoter., 2002, 46: 3933-3939.

98. KYLE, DE., TEJA-ISAVARDHARM, P., LI, Q., LEO, K.
Pharmacokinetics of qinghaosu derivatives : how do they impact on the choice of drug and the dosage regimens ?
Med.Trop., 1998, 58, 38-44.

99. RAPPORT D'UNE CONSULTATION INFORMELLE CONJOINTE CTD/DMP/TDR, WHO
L'artémisinine et ses dérivés dans le traitement du paludisme.
Genève : OMS, 1998.- Disponible sur www.who.int/malaria/docs/artrep_fr.doc consulté le 19/03/08.

100. RIBEIRO, IR., OLLIARO, P.
Safety of artemisinin an dits derivatives. A review of published and unpublished clinical trials.
Medicine Tropical, 1998, 58, 50-53.

101. PRICE R. ET AL.
Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives.
Am.J.Trop.Med.Hyg., 1999, 60, 547-555.

102. LEONARDI ET AL.
Severe allergic reactions to oral artesunate : a report of two cases.
Transactions of the Royal Society of Medicine and Hygiene, 2001, 95, 182-183.

103. TOUZE, J., HENO, P., FOUCARDE, L., DELARO, JC., MAFART, B., LEMAITRE, X
La toxicité cardiaque des antipaludéens
Med. Mal. Infect., 1999, 29(Suppl. 3), 316-325.

104. SORO, L., BROUH, Y., AMONKOU, A., AYE, YD., SISSOKO, J., BABO, C., MAWANDZA, P.
Intoxication mortelle à l'artésunate: à propos d'un cas chez l'enfant.
Rev.Int.Sc.Med., 2007, Vol.8, 2, 49-52.

105. OMS
Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy.
Genève: OMS, 2003 (document WHO/CDS/MAL/2003.1094).

106. GINSBERG, G., ET AL.
Pediatric pharmacokinetic data : implications for environmental risk assessment for children.
Pediatrics, 2004, 113 (4 Suppl.), 973-983.

107. HIEN, TT ., TAM, DTH., CUC, NTK., ARNOL, K.
Comparative effectiveness of artemisinin suppositories and oral quinine in children with acute falciparum malaria.
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg., 1991, 85, 201-211.

108. WHITE, NJ., WALLER, D., CRAWLEY, J., NOSTEN, F., CHAPMAN, D., BREWSTER, D., ET AL.
Comparison of artemether and chloroquine for severe malaria in Gambian children.
Lancet, 1992, 339, 317-321.

109. LOOAREESUWAN, S., WILAIRATANA, P., VANNAHAN, S., ET AL.
Co-administration of desferrioamine B with artesunate in malaria: an assessment of safety and tolerance.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 1996, 90, 551-554.

110. WILAIRATANA, P., LOOAREESUWAN, S.
The clinical use of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria.
Londres: Taylor & Francis, 2001, 289-302.

111. UDOMSANGPETCH, R., PIPITAPORN, B., KRSIHNA, S., ANGUS, B., PUKRITTAYAKAMEE, S., BATES, I., ET AL.
Antimalarial drugs reduce cytoadherence and rosetting of *Plasmodium falciparum.*
J.Infect.Dis., 1996, 173, 691-698.

112. WHITE, NJ.
Assessment of the pharmacodynamic properties of the antimalarial drugs *in vivo.*
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1997, 41, 1413-1422.

113. HIEN, TT., WHITE, NJ.
Qinghaosu.
Lancet, 1993, 341, 603-608.

114. ALIN, MH., ASHTON, M., KIHAMIA, CM., MTEY, GJ., BJORKMAN, A.
Clinical efficacy and pharmacokinetics of artemisinin monotherapy and in combinations with mefloquine in patients with *falciparum* malaria.
Br.J.Clin.Pharmacol., 1996, 41, 587-592.

115. EZDINACHI, E.
In vivo efficacy of chloroquine, halofantrine, pyrimethamine-sulfadoxine and qinghaosu (artesunate) in the treatment of malaria in Calabar, Nigeria.
Central Afr.J.Med., 1996, 42, 109-111.

116. MEHRA, N., BHASIN, VK.
In vitro gametocytocidal activity of artemisinin and its derivatives on *Plasmodium falciparum.*
Japanese Journal of Medical sciences and Biology, 1993, 46, 37-43.

117. BROCKMAN, A., PRICE, RN., VAN VUGT, M., HEPPNER, DG., WALSH, D., SOOKTO, P., WIMONWATTRAWATEE, T., LOOAREESUWAN, S., WHITE, NJ., NOSTEN, F.
Plasmodium falciparum antimalarial drug susceptibility on the north-western border of Thaïland during five years of extensive use of artesunate-mefloquine.
Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg., 2000, 94(5), 537-544.

118. WHITE, NJ.
Preventing antimalarial drug resistance through combinations.
Drug Resistance Updates, 1998, 1, 3-9.

119. WATKINS, WM., MASOBO, M.
Treatment of *Plasmodium falciparum* malaria with pyrimethamine-sulfadoxine: selective pressure for resistance is a function of long elimination half-life.
Trans.Roy.Soc.Med.and Hyg., 1993, 87, 75-78.

120. BENAKIS, A.
Mettre à la disposition des pays africains le médicament antipaludéen : l'artésunate, une tâche urgente.
8th Global Forum for Health Research, 16-20 novembre 2004, disponible sur www.globalforumhealth.org/Forum8/Forum8-CDROM/Posters/Benakis%20A%20French.doc – consulté le 02/04/08.

121. CHAWIRA, AN., WARHURST, DC., ROBINSON, BL., PETERS, W.
The effect of combinations of qinghaosu with standard antimalarial drugs in the suppressive treatments of malaria in mice.
Trans.Roy.Soc.Med.Hyg., 1987, 81, 554-555.

122. OMS
Guidelines for the treatment of malaria
Genève : OMS, 2006.- Disponible sur
http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf consulté le 12/02/08.

123. ADJUIK M. ET AL., FOR THE INTERNATIONAL ARTEMISININ GROUP.
Artesunate combinations for the treatment of malaria: meta-analysis.
Lancet, 2004, 363, 9-11.

124. HIEN, TT., DOLECEK, C., WHITE, NJ., FARRAR, J.
Dihydroartemisinin-piperaquin against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Vietnam: randomised clinical trial.
Lancet, 2004, 363, 18-22.

125. MUTABINGWA, TK., ET AL.
Amodiaquine alone, amodiaquine+sulfadoxine-pyriméthamine, amodiaquine+artésunate, and artéméther+luméfantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four arm randomised effectiveness trial.
Lancet, 2005, 365, 1474-1480.

126. SHETTY, P.
Malaria parasite could developp resistance to key drug.
SciDevNet, 6 Juin 2005, News.- Disponible sur www.scidev.net consulté le 14/04/08

127. VIJAYKADGA, SAOWANIT ET AL.
In vivo sensitivity monitoring of mefloquine and artesunate-mefloquine combinations in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Thaïland in 2003.
Trop.Med.and Int.Health, 2006, 11, 211-219

128. JAMBOU, R. ET AL.
Resistance to *Plasmodium falciparum* field isolates to in-vitro artemether and point mutations of the SERCA-type PfATPase6.
Lancet, 2005, 366, 1960-1963.

129. DUFFY, P., SIBLEY, CH.
Are we losing artemisinin combination therapy already ?
Lancet, 2005, 366, 1908-1909.

130. OMS
Liste actualisée des firmes pharmaceutiques identifiées produisant des monothérapies.
Disponible sur http://www.who.int/malaria/pages/performance/marketingmonotherapies.html consulté le 25/04/08.

131. MUHEKI, C., MCINTYRE, D., BARNES, KI.
Artemisinin-based combination therapy reduces expenditure on malaria treatment in Kwazulu Natal, South Africa.
Trop.Med.Int.Health, 2004, 9, 959-966.

132. AGNAMEY, P., BRASSEUR, P., CISSE, M., GAYE, O., DUMOULIN, J., RIGAL, J., TAYLOR, W. R. J., OLLIARO, P.
Economic evaluation of a policy change from single-agent treatment for suspected malaria to artesunate-amodiaquine for microscopically confirmed uncomplicated falciparum malaria in the Oussouye District of south-western Senegal.
Tropical Medicine and International Health, 2005, 10(9), 926-933.

133. WISEMAN, V., KIM, M., MUTABINGWA, TK., WHITTY, CJM.
Cost-Effectiveness Study of Three Antimalarial Drug Combinations in Tanzania.
PLoS Med, 2006, 3(10): e373.
Disponible sur http://medicine.plosjournals.org/perlserv?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0030373 consulté le 05/04/08.

134. LOUIS, F., 2000
Les antipaludiques.
Disponible sur http://www.asmt.louis.free.fr/ttt.html consulté le 02/05/08 consulté le 10/04/08.

135. OMS.
Rapport d'une consultation technique de l'OMS, Genève, 4-5 avril 2001, p.18.
Disponible sur
http://www.who.int/malaria/cmc_upload/0/000/015/082/use_of_antimalarials2_fr.pdf
consulté le 10/04/08.

136. ALMERAS, D., BOHAND, X., CARDE, A., BURNAT, P.
Les dérivés de l'artémisinine utilisés dans le traitement du paludisme, aspects pharmaceutiques.
Pharmacien hospitalier, 2001, n°144, 36, 23-32.

137. ARTÉMÉTHER-QUININE META-ANALYSIS STUDY GROUP.
A meta-analysis using individual patient data of trials comparing artéméther with quinine in the treatment of severe falciparum malaria.
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg, 2001, 95, 637-650.

138. DAY, N., DONDORP, A.
The management of patients with severe malaria.
Am.J.Trop.Med.Hyg., 2007, 77(Suppl 6), 29-35.

139. DONDORP, A., NOSTEN, F., STEPNIEWSKA, K., DAY, N., WHITE, NJ.
Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. Lancet, 2005, 366: 717–725.

140. SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE.
Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. Révision 2007 de la Conférence de consensus de 1999.
Disponible sur http://www.sfmu.org/documents/consensus/rbpc_paludisme-court.pdf. consulté le 12/05/08.

141. BRUNEEL, F., HOCQUELOUX, L., ALBERTI, C., WOLFF, M., CHEVRET, S., BEDOS, JP., DURAND, R., LE BRAS, J., REGNIER, B., VACHON, F.
The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults.
Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2003, 167(5), 684-689.

142. VAN VUGT, M., LOOAREESUWAN, S., WILAIRATANA, P., ET AL.
Artemether-lumefantrine for the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria.
Trans. Roy. Soc.Trop. Med. Hyg., 2000, 94, 545-548.

143. LEFEVRE, G., LOOAREESUWAN, S., TREEPRASERTSUK, S., ET AL.
A clinical and pharmacokinetic trial of six doses of artemether-lumefantrine for multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand.
Am.J. Trop. Med. Hyg., 2001, 64, 247-256.

144. OLLIARO, P., VAILLANT, M., MUSSANO, P., PHALKEY, R.
Artesunate and Amodiaquine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria : an inventory of clinical studies and systematic review of safety and efficacy data.
Abstracts of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (55th Annual Meeting; November 12-15, 2006; Atlanta; Abstract.n°307)
Am.J.Trop.Med.Hyg., 2006, 75 (Suppl. 5)

145. BRASSEUR, PH. ET AL
Artesunate (AS) plus amodiaquine (AQ) for treating falciparum malaria: assessing its efficacy and tolerability during six years of field deployment in Southern Senegal.
American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Nov. 2006, Abstract n°306.

146. LAUFER, MK. ET AL.
Return of chloroquine antimalarial efficacy in Malawi.
The New England Journal of Medicine, 2006, 355, 19.

147. COMMUNIQUE DE PRESSE DNDi du 17 avril 2008-10-02
Disponible sur http://actwithasmq.org/index2_fr.php?inter=21&&hight=21 consulté le 10/02/08.

148. ASHLEY, EA., ET AL.
A Randomized, Controlled Study of a Simple, Once - Daily Regimen of Dihydroartemisinin Piperaquine for the Treatment of Uncomplicated, Multidrug–Resistant *Plasmodium falciparum* malaria.
Clinical Infectious Diseases, 2005, 41, 425-432.

149. GRANDE, T., BERNASCONI, A., ERHART, A., GAMBOA, D., CASAPIA, M., DELGADO, C., TORRES, K., FANELLO, C., LLANOS-CUENTAS, A., D'ALESSANDRO, U.
A randomised controlled trial to assess the efficacy of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Peru.
ClinicalTrials.gov. enregistré le 7 mai 2008 disponible sur http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971864?dopt=Abstract. consulté le 12/04/08.

150. MMV ROADSHOW, Afrique francophone, octobre 2007.
Disponible sur http://www.mmv.org/IMG/pdf/WA_Roadshow_Presentation_MMV_Oct_07NEW.pdf consulté le 05/05/08.

151. COMMUNIQUE DE PRESSE GSK du 29 février 2008.
Disponible sur http://www.gsk.com/media/pressreleases/2008/2008_pressrelease_0014.htm consulté le 14/04/08.

152. CHANG, HM., BUT, PPH.
Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica,
Singapore: World Scientific Publishing, 1986.-volume 1

153. HIRT, HM.
Report of the visit to Bokungu-Ikela , D. R. Congo, 12/2003.
Anamed, non publié.

154. MUELLER, MS., KARHAGOMBA, JB., HIRT, HM., WERNAKOR, E., LI, SM., HEIDE L.
The potential of *Artemisia annua* as a locally produced remedy for malaria in the Tropics: agricultural, chemical and clinical aspects.
J.Ethnopharmacol., 2000, 73, 487-493.

155. WILLCOX, M., ET AL.
Artemisia annua as a Traditional Herbal Antimalarial in Traditional Medicinal Plants and malaria.
Washington: CRC Press, 2004, 43-59.

156. MUELLER, MS., RUNYAMBO, N., WAGNER, I., BORMANN, S., DIETZ, S., HEIDE, L.
Randomised controlled trial of a traditional preparation of *Artemisia annua* in the treatment of malaria.
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg., 2004, 98, 318-321.

157. YAO-DE, W., QI-ZHONG, Z., JIE-SHENG, W.
Studies on the antimalarial action of gelatin capsules of *Artemisia annua.*
Chung Kuo Chi Sheng Chung Hsueh Yu Chi Sheng Chung Ping Tsa Chih, 1992, 10, 290-294.

158. THE STATE PHARMACOPOEIA COMMISSION OF PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China, vol. 1, (English Edition).
Beijing: People's Publishing House, 2005.

159. RÄTH, K., TAXIS, K., WALZ, G., GLEITER, CH., LI, SM., HEIDE, L..
Pharmacokinetic study of artemisinin after oral intake of a traditional preparation of *Artemisia annua.*
Am.J.Trop.Med.Hyg., 2004, 70, 128-132.

160. ICIPE.
Answers from *Artemisia.*
ICIPE Annual Report Highlights, 2005, 20-27.

161. BOSMAN, A., KAMINI, N.
A Major Transition in Malaria Treatment: The Adoption and Deployment of Artemisinin-Based Combination Therapies.
Am.J.Trop.Med.Hyg., 77(Suppl.6), 193-197.

162. OMS
Informal consultation with manufacturers of artemisinin-based pharmaceutical products in use for the treatment of malaria, 2007.
Disponible sur http://www.who.int/malaria/docs/diagnosisandtreatment/MtgManufacturersArtemisininDerivatives.pdf consulté le 15/05/08.

163. AFFORDABLE MEDICINES FACILITY for malaria (AMFm).
Technical design, november 2007.
Disponible sur http://www.rbm.who.int/partnership/tf/globalsubsidy/AMFmTechProposal.pdf consulté le 15/05/08.

164. BIOSYNTHETIC ARTEMISININ ROLL-OUT STRATEGY.
BCG/Institute for OneWorldHealth, WHO, Dalberg, 2007.

165. SNOW, RW., GUERRA, CA., NOOR, AM., MYINT, HY., HAY, SI..
The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria.
Nature, 2005, 434, 214-217.

166. GWATKIN, DR., GUILLOT, M.
The burden of disease among the global poor: current situation, future trends, and implications for strategy.
Lancet, 1999, 354, 586-589.

167. DALBERG FIELD RESEARCH.
Observations de la Banque Mondiale et de l'institut Research International (Nigéria), informations sur SP et CQ complétées par IOM, USA, 2007.

168. ARROW, KJ., PANOSIAN, CB., GELBAND, H.
Saving Lives, Buying Time: Economics of Malaria Drugs in an Age of Resistance.
Washington DC: National Academy Press, 2004.

169. MINISTERE DES FINANCES DE LA FRANCE.
Aide publique au développement, 2008.
Disponible sur
http://www.performance-publique.gouv.fr/farandole/2008/pap/pdf/PAP2008_BG_Aide_publique_au_developpement.pdf consulté le 20/05/08.

170. UNITAID.
Actions en matière de lutte contre le paludisme, 2008.
Disponible sur
http://www.unitaid.eu/fr/Actions-en-matiere-de-lutte-contre-le-paludisme.html consulté le 20/05/08.

171. WORLD BANK.
The World Bank Booster Programm for Malaria Control in Africa, Scaling-Up for Impact, a Two Year Progress Report, Octobre 2007, p.10.

172. LA TRIBUNE
L'aide au développement recule à nouveau.
La Tribune, 2008, n°du 4 avril.
Disponible sur http://www.latribune.fr/info/IDE20E5FAE4DD61963C12574210052D268 consulté le 20/05/08.

173. NEWTON, PN., MCGREADY, R., FERNANDEZ, F., GREEN, D., SUNJIO, M., BRUNETON, C., PHANOUVONG, S., MILLET, P., WHITTY, CJ., TALISUNA, AO., PROUX, S., CHRISTOPHEL, EM., MALENGA, G., SINGHASIVANON, P., BOJANG, K., KAUR, H., PALMER, K., DAY, NP., GREENWOOD, BM., WHITE, NJ.
Manslaughter by fake artesunate in Asia--will Africa be next?
PLoS Med., 2006, 3(6), e197.

174. NEWTON, N., FERNÁNDEZ, FM., PLANÇON, A., MILDENHALL, DC., GREEN, MD., ZIYONG, L., CHRISTOPHEL, EM., PHANOUVONG, S., HOWELLS, S., MCINTOSH, E., LAURIN, P., BLUM, N., HAMPTON, CY., FAURE, K., NYADONG, L., SOONG, CW., SANTOSO, B., ZHIGUANG, W., NEWTON, J., PALMER, K.
A collaborative epidemiological investigation into the criminal fake artesunate trade in South East Asia.
PLoS Med., 2008, 5(2), e32.

175. MEDECINS SANS FRONTIERES, SUISSE.
Rapport d'activités de MSF à l'occasion de la journée mondiale du paludisme, 2006. Disponible sur http://www.raopag.org/IMG/pdf/BP_MSF_journee_paludisme_2006_fr.pdf consulté le 20/05/08.

176. UTZINGER, J., KEISER, J., SHUHUA, X., TANNER, M., SINGER, BH.
Combination Chemotherapy of Schistosomiasis in Laboratory Studies and Clinical Trial.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2003, 47, 5, 1487-1495.

177. XIAO, S., SHI, Z., ZHOU, S., ET AL.
Field studies on the preventive effect of oral artemether against schistosomal infection.
Chin.Med.J. (Engl), 1996, 109, 272-275.

178. ROMERO, MR., EFFERTH, T., SERRANO, MA., CASTANO, B., MACIAS, RI., BRIZ, O., MARIN, JJ.
Effect of artemisinin/artesunate as inhibitors of hepatitis B virus production in an "*in vitro*" replicative system.
Antiviral Res., 2005, 68, 75-83.

179. PAESHUYSE, J., COELMONT, L., VLIEGEN, I., VAN HEMEL, J., VANDERKERCKHOVE, J., PEYS, E., SAS, B., DE CLERCQ, E., NEYTS, J.
Hemin potentiates the antihepatitis C virus activity of the antimalarial drug artemisinin.
Biochem.Biophys.Res.Commun., 2006, 348, 139-144.

180. KAPTEIN, SJF., EFFERTH, T., LEIS, M., RECHTER, S., AUEROCHS, S., KALMER, M., BRUGGEMAN, CA., VINK, C., STAMMINGER, T., MARSCHALL, M.
The antimalarial drug artesunate inhibits replication of cytomegalovirus *in vitro* and *in vivo*.
Antiviral Res., 2005, 69, 60-69.

181. GOLENSER, J., WAKNINE, JH., KRUGLIAK, M., HUNT, NH., GRAU, GE.
Current perspective on the mechanism of action of artemisinins.
Int.J.Parasitol., 2006, 36, 1427-1441.

182. CHEN, HH., ZHOU, HJ., WU, GD., LOU, XE.
Inhibitory effects of artesunate on angiogenesis and on expressions of vascular endothelial growth factor and VEGF receptor KDR/flk-1.
Pharmacology, 2004, 71, 1-9.

183. EFFERTH, T.
Mechanistic perspectives for 1,2,4-trioxanes in anticancer therapy.
Drug Resist.Updates, 2005, 8, 85-97.

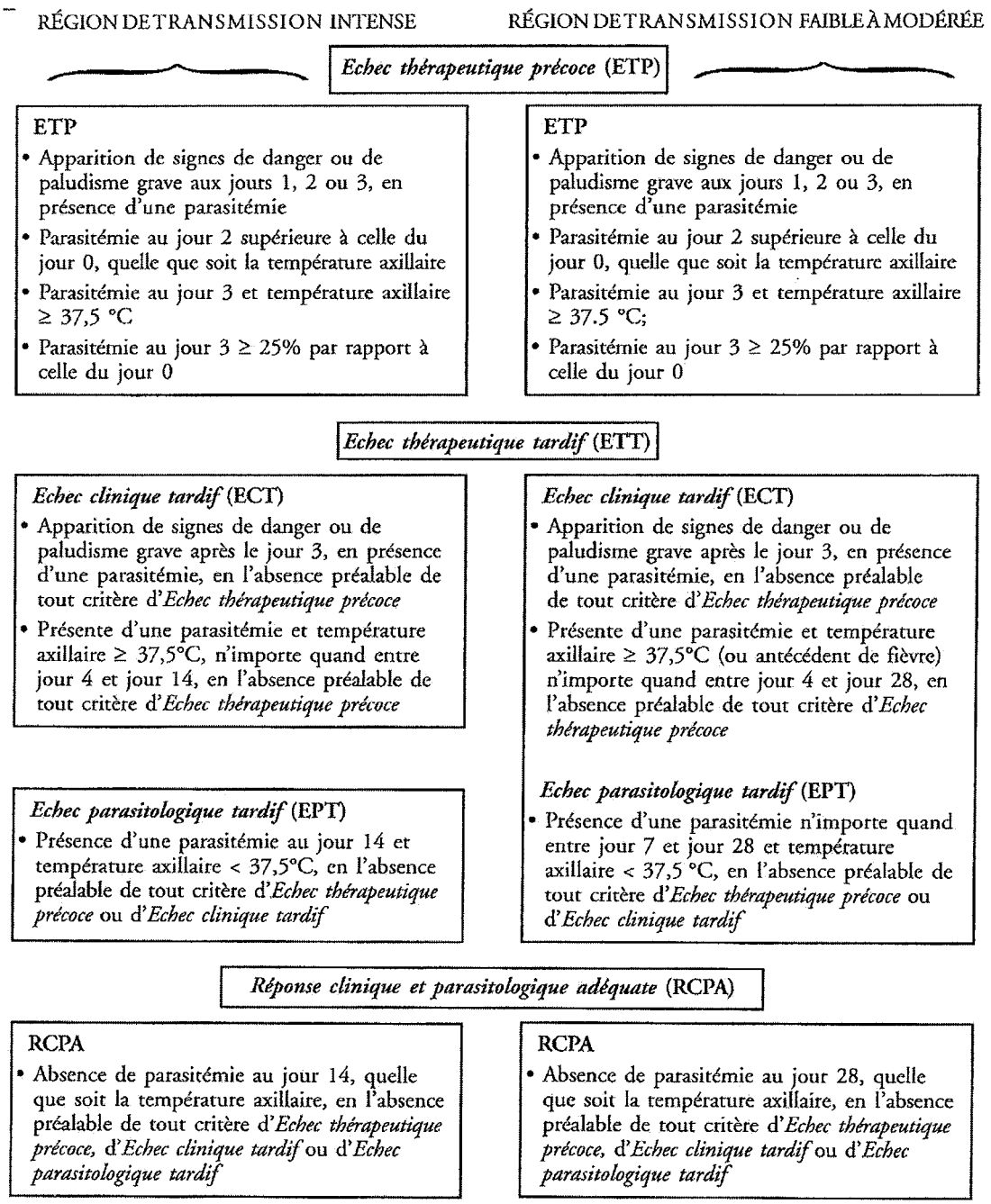
184. EFFERTH, T., BENAKIS, A., ROMERO, MR., TOMICIC, M., RAUH, R., STEINBACH, D., HAFER, R., STAMMINGER, T., OESCH, F., KAINA, B., MARSCHALL, M.
Enhancement of cytotoxicity of artemisinin toward cancer cells by ferrous iron.
Free Radic.Biol.Med., 2004, 37, 998-1009.

185. OMS
Rapport de la Commission Macroéconomie et santé : investir dans la santé pour le développement économique
Genève : OMS, 2001, 200 p.

ANNEXE 1 : CALENDRIER DE SUIVI DE BASE DES TESTS IN VIVO DE L'OMS :

Jour 0	Evaluation clinique—transfert à l'hôpital en cas de paludisme grave ou de signes de danger Mesure de la température axillaire Evaluation parasitologique Consentement éclairé Mesure du poids et de la taille—traitement, première dose Facultatif : hémoglobine/hématocrite, test urinaire, prélèvement de sang pour PCR
Jour 1	Evaluation clinique—transfert à l'hôpital en cas de paludisme grave ou de signes de danger Mesure de la température axillaire Evaluation parasitologique en cas de paludisme grave ou de signes de danger Traitement, deuxième dose ou autre traitement en cas d'échec thérapeutique précoce
Jour 2	Evaluation clinique—transfert à l'hôpital en cas de paludisme grave ou de signes de danger Mesure de la température axillaire Evaluation parasitologique Traitement, troisième dose ou autre traitement en cas d'échec thérapeutique précoce
Jour 3, jour 7, jour 14, jour 21 et jour 28	Evaluation clinique—transfert à l'hôpital en cas de paludisme grave ou de signes de danger Mesure de la température axillaire Evaluation parasitologique Autre traitement en cas d'échec thérapeutique Facultatif : hémoglobine/hématocrite (jour 14, jour 28), prélèvement de sang pour PCR (en cas d'échec à partir du 14ème jour)
N'importe quel autre jour	Evaluation clinique—transfert à l'hôpital en cas de paludisme grave ou de signes de danger Mesure de la température axillaire Evaluation parasitologique Autre traitement en cas d'échec thérapeutique

ANNEXE 2 : CLASSIFICATION DES REPONSES AUX TRAITEMENTS :



VU

NANCY, le **15 octobre 2008**
Le Président de Thèse

Professeur A. GÉRARD

NANCY, le **15 octobre 2008**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **21 octobre 2008**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Artemisia annua ou armoise annuelle a fait couler ces dernières années beaucoup d'encre et animé bien des espoirs dans la lutte contre le paludisme entré en résistance contre les thérapies conventionnelles. Exhumée de la pharmacopée traditionnelle chinoise, cette plante vit dans les années 1970 une renaissance avec l'isolement de son principe actif, l'artémisinine, qui nourrit aujourd'hui la littérature scientifique et des volontés politiques nouvelles, des instances internationales qui n'ont pas su briser la spirale liant la pauvreté et la maladie, aux laboratoires qui se sont désintéressés de ce marché insolvable car africain.

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine et de ses dérivés représentent aujourd'hui des alternatives thérapeutiques à l'efficacité et à la rapidité d'action remarquables sur les plasmodies résistantes, avec une bonne tolérance. Cependant des zones d'ombre quant à leur toxicité chez la femme enceinte et l'enfant notamment demeurent. L'OMS les recommande à ce jour dans le traitement des cas de malaria non compliquée tout autour du globe, proscrivant les monothérapies à base d'artémisinine du fait de forts taux de recrudescences constatés dans les études et sur le terrain. Par ailleurs, l'artésunate administrée par voie intra-veineuse constitue une alternative équivalente ou supérieure à la quinine dans le paludisme grave. Mais le déploiement de ce nouvel arsenal se heurte à des réalités géopolitiques et financières chroniques dans la lutte contre le *plasmodium*.

La plante elle-même, dont l'ethnopharmacologie a permis de révéler le mystère, fournit aux populations asiatiques depuis deux millénaires un remède bon marché et disponible dans leur environnement direct, mais curieusement les infusions d'armoise annuelle chères à la Médecine Traditionnelle Chinoise restent peu étudiées. Et déjà l'activité immunosuppressive, anticancéreuse, antivirale de la molécule suscite de nouveaux espoirs pour l'Occident.

TITRE EN ANGLAIS

Artemisinin and its derivatives : Chinese Traditionnal Medicine in the field of drug-resistant malaria and current perspectives

---

THESE : MEDECINE GENERALE- ANNEE 2008

MOTS CLEFS : Paludisme – Résistance – Médecine Traditionnelle Chinoise – Artémisinine

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY cedex