

Monographie *Artemisia annua* et *Artemisia afra*

I. Les plantes

Avant toute chose, il convient de préciser que le terme « Artemisia » couramment utilisé par La Maison de l'Artemisia renvoie aux espèces de plantes *Artemisia afra* et *Artemisia annua*. Ce nom générique n'est pas écrit en italique afin de ne pas être confondu avec le nom de genre « Artemisia » qui comprend plusieurs centaines d'autres espèces.

Taxonomie

a) *Artemisia annua*

Artemisia annua L. est une espèce de la famille des *Asteraceae*. Elle possède de nombreux noms communs, dont « sweet wormwood » ou « annual wormwood » en anglais et « armoise annuelle » en français [1]. Son nom chinois est qinghao (青蒿) [2].

L'*Artemisia annua* possède de nombreux noms locaux, dont les suivants repris par l'OMS [1].

Chinois : Caohao, Cao Qinghao, Cao Haozi, Chouhao, Chou Qinghao, Haozi, Jiu Bingcao, Kuhao, San Gengcao, Xianghao, Xiang Qinghao, Xiang Sicao, Xiyehao.

Japonais : Kusuninjin.

Coréen : Chui-ho, Hwang-hwa-ho, Gae-tong-sook.

Vietnamien : Thanh cao hoa vàng.

b) *Artemisia afra*

Artemisia afra Jacq. ex Willd est une espèce de la famille des *Asteraceae*. Elle possède de nombreux noms communs, dont « african wormwood », « wild wormwood » en anglais et « armoise africaine » en français.

Parmi ces nombreux noms locaux, on retrouve Wilde als (Afrikaans), Fivi (Kisambaa), Lunyaga (Kisafwa), umhlonwane (isiXhosa), mhlonyane (isiZulu), lengana (Tswana) et zengana (Sotho du Sud).

[3-4]

Origine et aire de distribution

a) *Artemisia annua*

L'*Artemisia annua* est une plante originaire des hauts plateaux de Chine, où elle pousse dans une végétation de steppes (40° latitude Nord - 1000 à 1500 m d'altitude). Elle s'est largement propagée dans le monde : Nord de la Chine, Europe, Nord de l'Afrique, Nord de l'Inde, Nord du Vietnam, USA, Argentine, ...

Depuis une trentaine d'années, elle a été introduite en Afrique de l'Est et à Madagascar pour y installer de grandes plantations (Kenya, Madagascar, Ethiopie, Tanzanie, ...), en Afrique Centrale (Burundi, Cameroun, RDC, Rwanda, Soudan, Ouganda, ...), en Afrique de l'Ouest (Burkina, Gambie,

Mali, Nigeria, Sénégal, Togo, ...) et en Amérique du Sud (Brésil, Pérou, Colombie) de manière plus marginale. [1-2, 5]

b) *Artemisia afra*

L'*Artemisia afra* Jacq. ex Willd est une des plantes médicinales les plus anciennement connues et largement utilisées dans le Sud de l'Afrique.

Elle pousse naturellement dans les régions montagneuses d'Afrique de l'Est et du Sud entre 1500 et 3000 m d'altitude : Ethiopie, Kenya, Tanzanie, Ouganda, RDC, Zambie, Zimbabwe, Angola, Namibie, Swaziland, Lesotho et Afrique du Sud.

C'est la seule espèce indigène (naturellement originaire de cette région) du genre *Artemisia*.

[3, 6-7]

Botanique

a) *Artemisia annua*

On observe une grande diversité morphologique de cette plante, le genre *Artemisia* étant reconnu pour être largement affecté par les conditions écologiques [8].

- **Plante herbacée annuelle** formant des **buissons** dont la hauteur peut dépasser 3 mètres [1,5].
- Système racinaire constitué d'une courte racine pivotante et de nombreuses racines secondaires [5].
- **Généralement** composée d'**une seule tige fibreuse dressée**, très dure, avec des **ramifications alternées** qui peuvent atteindre un niveau supérieur à n+4 (ramifications quaternaires) [2-5].
- **Divers ports** possibles selon le mode de ramification (élanqué, pyramidal, globuleux) [5].
- Branches alternes portant des feuilles pétiolées de 1,5 à 10 cm de long, très découpées (bipennatiséquées à segments linéaires dentelés) [2, 5].
- Les feuilles dégagent une **forte odeur aromatique** caractéristique (fraîche et amère) due à la présence de trichomes glandulaires qui sécrètent une huile volatile [2, 8-9].
- **Tiges striées**, glabres (sans poil), dont la couleur peut aller **du rouge au vert** [5,9].
- La tige principale et les premières ramifications se lignifient avec l'âge (deviennent "dur comme du bois) [2, 5, 8, 9].
- En cas de recépage de la plante, les bourgeons de la base de la tige principale débourrent et donnent des tiges secondaires [9].
- **Inflorescences en panicules¹ vert-jaune** qui apparaissent au sommet de la tige principale et des rameaux [2, 9].
- **Fleurs jaunes**, très petites et agencées en capitules² de 2 à 3 mm de diamètre réunis dans les inflorescences [9].

1 Inflorescence composée : une grappe de grappes de fleurs.

<http://www.pixiflore.com/pages/glossaire/glossaire.html>

2 Capitule : Inflorescence dans laquelle les fleurs sont regroupées sur un réceptacle. NB : Le capitule ressemble souvent à une fleur (ex : marguerite). <http://herbierfrance.free.fr/lexique.htm>

- Les fruits sont des **akènes**³ gris clair, ovoïdes et lisses de 0,5 cm de long [2].
- Chaque fruit contient une unique **graine** brune oblongue **de très petite taille** (moins 1 mm, soit 10 000 à 14 000 par gramme) [2, 5].
- Pollinisation essentiellement par le vent, moins fréquemment par les insectes [5, 9].
- Fécondation essentiellement allogame (fécondation croisée, entre deux individus distincts) [5].
- La fertilité des plantes (nombre d'akènes par inflorescence) est très variable [5].

b) *Artemisia afra*

La morphologie de l'*Artemisia afra* varie énormément à l'échelle de l'individu.

- Arbuste ligneux, formant des **buissons** vivaces dont la hauteur varie de 0,6 à 2 m.
- **Tiges multiples, striées et velues** [7].
- Tiges **plus épaisses** et devenant **ligneuses à la base** [10].
- **De nombreuses branches latérales** plus petites poussent des tiges principales [10].
- **Feuilles** pétiolées finement divisées de manière **semblable à l'*Artemisia annua*** pouvant aller jusqu'à 8 cm de long, 4 cm de large.
- Les feuilles sont de couleur **vert sur la face supérieure**. Par contre, elles sont couvertes de petits poils blanc donnant une couleur **vert plus clair** sur la **face inférieure**. Ces poils présents aussi sur les tiges donnent à l'*Artemisia afra* une **couleur « gris-argenté » caractéristique** qui la différencie de l'*Artemisia annua* [7,10-11].
- **Odeur aromatique facilement identifiable** [7].
- Ramification extrêmement importante en cas de recépage de la plante.
- **Inflorescences en panicules**⁴ **vert-jaune** qui apparaissent sur certaines branches de la plante.
- **Fleurs jaunes-crème**, très petites et agencées en capitules globuleux de plus ou moins 3 mm de diamètre [7,11].
- Fruits de 1 mm de long.
- Chaque ovaire donnera un **akène**⁵ **de très petite taille**.
- Jusqu'à présent, l'obtention de semences viables semble difficile.

NB : Tout ce qui n'est pas référencé relève d'observations reportées au sein du réseau de La Maison de l'Artemisia.

3 Akène (n.m.) : Fruit sec, contenant une seule graine et ne s'ouvrant pas à maturité.

<http://herbierfrance.free.fr/lexique.htm>

4 Inflorescence composée : une grappe de grappes de fleurs

<http://www.pixiflore.com/pages/glossaire/glossaire.html>

5 Akène (n.m.) : Fruit sec, contenant une seule graine et ne s'ouvrant pas à maturité

<http://herbierfrance.free.fr/lexique.htm>

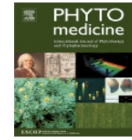
Références :

1. World Health Organization. WHO monograph on good agricultural and collection practices (GACP) for *Artemisia annua* L. 2006.
Disponible sur : <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9241594438/en/>
2. Alexandre Sanner, L'Artémisinine et ses dérivés. Apports de la médecine traditionnelle chinoise dans la lutte contre le paludisme chimiorésistant et perspectives contemporaines, Université de Lorraine, Faculté de médecine de Nancy. 2008.
Disponible sur : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2008_SANNER_ALEXANDRE.pdf
3. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Some medicinal forest plants of Africa and Latin America (FAO Forestry Paper) 67. 1986.
Disponible sur : <http://www.fao.org/docrep/015/an797e/an797e00.pdf>
4. Liesl van der Walt, Kirstenbosch National Botanical Garden. *Artemisia afra* Jacq. ex Willd. *PlantZAfrica & South African National Biodiversity Institute (SANBI)*. 2004.
Disponible sur : <http://pza.sanbi.org/artemisia-afra>
5. Mergeai Guy. Enseignant chercheur à Gembloux Agro-Bio Tech (Faculté des Sciences Agronomiques de l'Université de Liège). Observations reportées.
6. Patil GV, Dass SK, Chandra R. *Artemisia afra* and Modern Diseases. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*. 2011;2;105.
Disponible sur : <https://www.omicsonline.org/artemisia-afra-and-modern-diseases-2153-0645.1000105.php?aid=2815>
7. N.Q. Liu, F. Van der Kooy, R. Verpoorte. *Artemisia afra*: A potential flagship for African medicinal plants?. *South African Journal of Botany*. 2009;75(2);185-195.
Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629908003165>
8. Aftab, T. et al. *Artemisia annua* - Pharmacology and Biotechnology, Berlin, Heidelberg. Springer Berlin Heidelberg. 2014
9. Blanc B., Weniger B., Nicolas J.-P. Réflexions autour de la culture d'*Artemisia annua* et de la production d'artémisinine. 2008.
Disponible sur : <http://www.jardinsdumonde.org/wp-content/uploads/2016/03/R%C3%A9flexions-autour-de-la-culture-Artemisia-annua-Barbara-Blanc-Bernard-Weniger-Jean-Pierre-Nicolas.pdf>
10. Association Kokopelli. Armoise. Fiche technique de la campagne Semences Sans Frontières. 2018.
11. Anonyme. African wormwood production: Essential oil crops Production guidelines for African wormwood. Plant Production, Agriculture, forestry & fisheries department, RSA. 2009.
Disponible sur : <https://www.daff.gov.za/Daffweb3/Portals/0/Brochures%20and%20Production%20guidelines/Production%20guidelines%20African%20wormwood.pdf>

II. Preuves d'efficacité : Essais cliniques

- **La Médecine Traditionnelle Chinoise utilise l'*Artemisia annua* en Chine depuis des siècles avec succès et sans résistance.**
- **Pendant la guerre, les soldats vietnamiens se soignaient avec de la tisane d'*Artemisia annua* fournie par la Chine.**
- **1972 - en Chine, essai clinique probant avec de la tisane et des gélules :**
30 patients (*P. vivax*) ont reçus 17,1 g de poudre d'*Artemisia annua* sur 6 jours ont eu de meilleurs résultats que la chloroquine.
- **1986 - Chang et But : Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica, Singapore: World Scientific Publishing, 1986.-volume 1**
485 patients (*P. Falciparum*) et 105 patients (*P. vivax*) ont reçu 72 g d'*A. annua* en extrait alcoolique sur 3 jours. Le taux de guérison fut de **100 %**.
- **2000 - Mueller et al: The potential of *Artemisia annua* L. as a locally produced remedy for malaria in the tropics: agricultural, chemical and clinical aspects**
Journal of Ethnopharmacology 73 (2000) 487–493
53 patients (*P. falciparum*) ont reçu l'infusion ou la décoction de 5 g de feuilles d'*Artemisia annua* sèches/L, 1L/j pendant 5 jours. Le taux de guérison a été de **100 %** avec l'infusion et de **92 %** avec la décoction.
- **2003 – Hirt, HM. Report of the visit to Bokungu-Ikela , D. R. Congo, 1212003.**
Anamed, non publié
254 patients (*P. Falciparum*) ont reçu 5 g/j du totum de la plante pendant 7 jours. Le taux de guérison était de **97 %**.
INFUSION : mettre les plantes dans de l'eau bouillante, retirer la casserole du feu et laisser infuser une quinzaine de minutes, avant de filtrer à travers une passoire fine.
DECOCTION : mettre les plantes dans de l'eau bouillante, laisser la casserole sur feu le temps requis, avant de filtrer à travers une passoire fine.
- **2004 - Mueller et al: Randomized controlled trial of a traditional preparation of *Artemisia annua* L. (Annual Wormwood) in the treatment of malaria**
[Trans R Soc Trop Med Hyg.](#) 2004 May;98(5):318-21.
115 patients (*P. falciparum*) dont 39 ont reçu l'infusion de 5 g de feuilles d'*Artemisia annua* sèches/L, 1L/j pendant 7 jours, 33 ont eu une dose de 9g/J/7j et 43 ont eu 1,5g quinine/j. Le taux de guérison a été de **74 %** avec l'infusion et de **91 %** avec la quinine. Après 35j fort taux de recrudescences dans le groupe *Artemisia* sans génotypage, échecs et réinfection ne sont pas séparés.
- **2008 - Blancke et al : Herba *Artemisia annua* tea preparation compared to sulfadoxinepyrimethamine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in adults: a randomized double-blind clinical trial**
Tropical Doctor 2008; 38: 113–116 DOI: 10.1258/td.2007.060184
23 patients (paludisme simple, semi immuns) dont 6 ont reçu l'infusion de 5 g de feuilles d'*Artemisia annua* sèches/L, 1L/j pendant 7 jours, 7 ont eu une dose de 9g/J/7j et 10 ont eu la SP. Le taux de guérison a été **70 %** pour l'*Artemisia annua* et la SP; puis fort taux d'échecs thérapeutiques dans les 2 bras.

- **2010 – Gebeyaw, T. et al : Use of the plant *Artemisia annua* as a natural anti-malarial herb in Arbaminch town**
Ethiop. J. Health Biomed Sci., 2010. Vol.2, No.2
 73 patients (paludisme simple) ont reçu 1L de tisane d'*Artemisia annua* à 5 g/L par jour pendant 7 jours. Le taux de guérison était de **95,5 %** sans effets secondaires.
- **2011 - Ogwang, P.E. et al : Use of *Artemisia annua* L. Infusion for Malaria Prevention : Mode of Action and Benefits in a Ugandan Community**
British Journal of Pharmaceutical Research 1(4): 124-132, 2011
 Effet **préventif** de l'*A. annua* sur le paludisme sur 132 adultes qui ont pris 1 tasse de tisane 1 fois par semaine et ont **réduit de 55 % leur risque** d'avoir un accès palustre.
- **2012 – Chougouo, R. et al : Etude comparative de l'efficacité thérapeutique de l'Artesunate seule ou en association avec l'amodiaquine et de la tisane d'*Artemisia annua* cultivée à l'ouest de Cameroun**
Annales de Pharmacie, Université de Kinshasa Vol 4, N1, Avril 2012 pp127-148
 73 patients (*P. falciparum*) ont reçu 1 L/j d'infusion avec 5 g de feuilles *A. annua* par litre pendant 5 ou 7 jours. Le taux de guérison fut respectivement de **71%** et **100%** et aucun effet secondaire.
- **2013 - Chougouo, R.D. et al : Efficacy and tolerancy of *Artemisia annua* lemonade in treatment of *Plasmodium Falciparum* Malaria of children between 6 months to 10 years at Bahouoc and Bangang Fokam (Cameroon)**
6th MIM Conference 6-11 Oct. 2013 – Durban
 62 enfants ont reçu pendant 6 jours 16.66 ml/BW/24h de tisane à 5 g/l adjointe de citron et de stévia, la **parasitémie** moyenne est passée de 1.860 à **0 / µl**.
- **2013 - Onimus, M. et al : The Surprising Efficiency of *Artemisia annua* Powder Capsules**
Med Aromat Plants 2013, 2:3
 25 enfants ont reçu 0,5 g/jour de poudre d'*A.annua* en pré et post opératoire, ce qui a réduit de 60% leur parasitémie.
- **2015 - Zime-Diawara, H. et al : The antimalarial action of aqueous and hydro alcoholic extracts of *Artemisia annua* L. cultivated in Benin: *In vitro* and *in vivo* studied**
Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2015, 7(8):817-823
 108 patients reçurent pendant 7 jours 1 litre de tisane d'*A.annua* dosée à 12 g/litre. Le taux de guérison fut de **100 %** à la 36^{ème} heure, avec une excellente tolérance clinique.
- **2016 – Bouygue, P : 100% de succès clinique en prévention du paludisme péri-opératoire sur 400 patients tchadiens opérés alors qu'auparavant 5 à 10 % de crises de palu assez sévères en post opératoire.**
- **2017 - Daddy, B.N. et al : *Artemisia annua* dried leaf tablets treated malaria resistant to ACT and i.v. artesunate: Case reports.**
Phytomedicine 32, 37–40. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017>
 18 cas de malaria sévère ont pris 0,5g de feuilles d'*A.annua* séchées, 2 fois par jour pendant 5 jours après échecs thérapeutiques des médicaments de 1^{ère} et 2^{ème} intention. Le taux de guérison fut de **100 %**



Artemisia annua and *Artemisia afra* tea infusions vs. artesunate-amodiaquine (ASAQ) in treating *Plasmodium falciparum* malaria in a large scale, double blind, randomized clinical trial

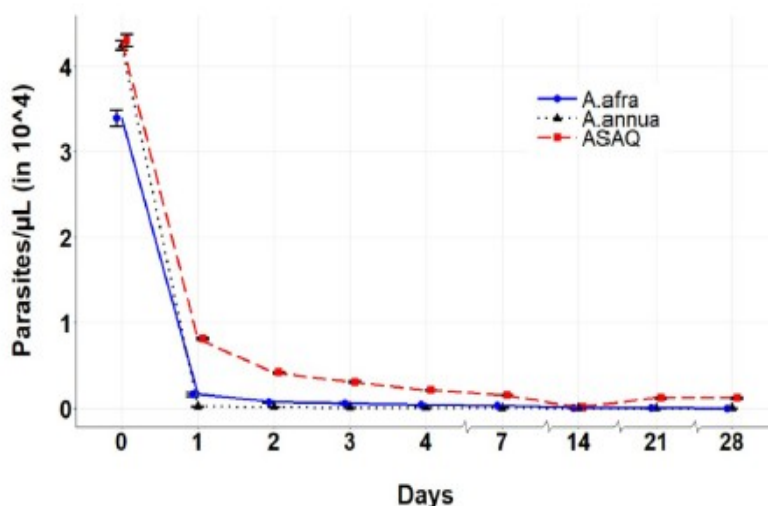
Jérôme Munyangi ^a, Lucile Cornet-Vernet ^b ✉, Michel Idumbo ^c, Chen Lu ^d, Pierre Lutgen ^e, Christian Perronne ^f, Nadège Ngombe ^g, Jacques Bianga ^h, Bavon Mupenda ⁱ, Paul Lalukala ^j, Guy Mergeai ^k, Dieudonné Mumba ^l, Melissa Towler ^m, Pamela Weathers ^m

Phytomedicine 57 (2019) 49–56

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

- 472 patients ont reçu l'ASAQ et 471 de la tisane d'*Artemisia* (248 *A. annua*, 223 *A. afra*).
Posologie : 1 L/j dosé à 5 g de feuilles et tiges sèches /L pendant 7 jours.
- Le double aveugle a été réalisé avec des placebo d'ASAQ et de tisane.
- Le taux de guérison parasitaire sous *Artemisia* est bien supérieur à celui sous ACT.
- Effets secondaires : 5% des patients sous *Artemisia* et 42,8 % sous ASAQ
- Chute de la fièvre en 24 h pour les patients sous *Artemisia*
- Efficacité

Evolution de la température moyenne



Evolution du nombre de parasites

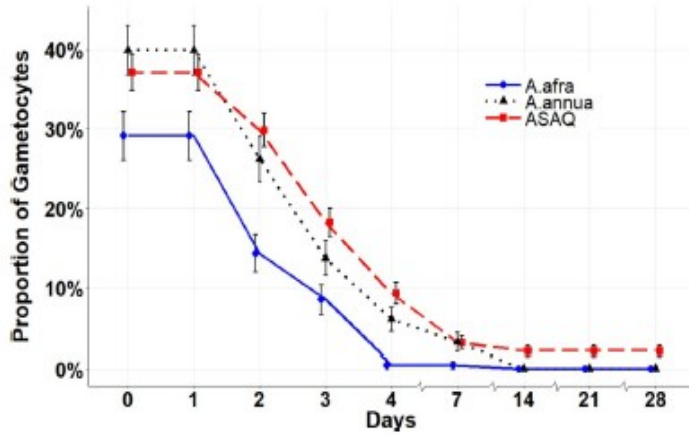
Taux de guérison :

88,8 % *A. afra*

96,4 % *A. annua*

34,3 % ASAQ

Evolution du nombre de porteur de gamétocytes



Pour les patients sous Artemisia :

0 gamétocyte à 28 jours

=

plus de transmission

Etude d'efficacité aux normes OMS

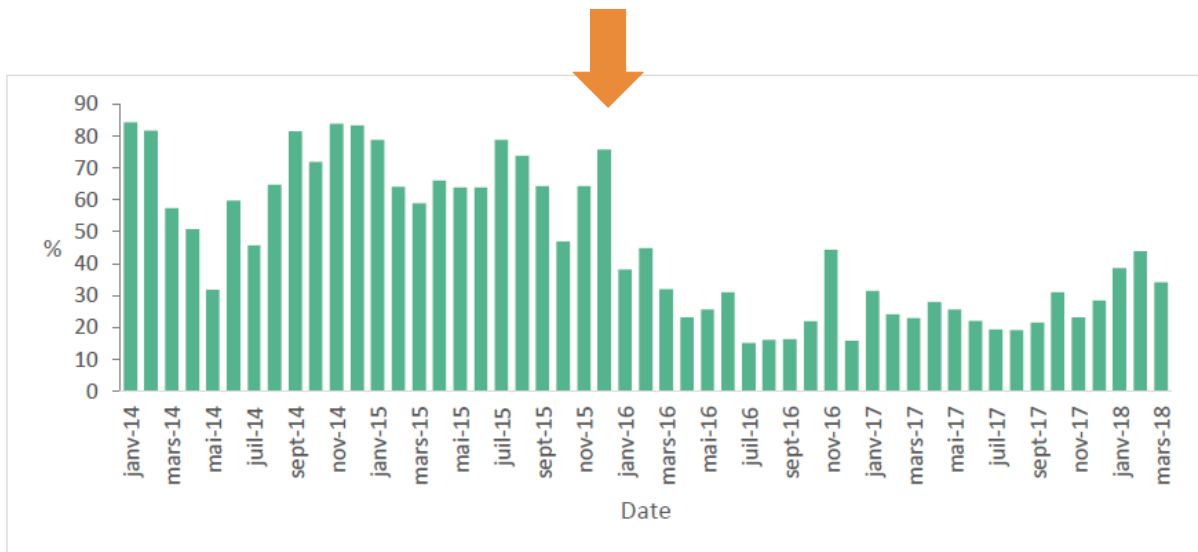


Figure 7 : Evolution de la proportion de cas de paludisme diagnostiqués au centre de santé de Lubile, sur les consultations toutes causes confondues du centre, entre 2014 et 2018.

III. Les mécanismes d'action

Constituants

Artemisia annua et *Artemisia afra* sont constitués d'environ **600 composés phytochimiques** :

- 10 sesquiterpénoides dont l'artémisinine **UNIQUEMENT** dans l'*A. annua*
- 54 Huiles essentielles (camphène, β -camphène, isoartémisia ketone, 1-camphor, β -caryophyllène and β -pinène) ;
- 53 composés phénoliques (coumarines, flavones, flavonols, acides phénoliques, miscellaneous), associés à des protéines (β -galactosidase, β -glucosidase) ;
- phytostérols (β -sitosterol et stigmastérol) ;
- alcaloïdes ;
- polysaccharides ;
- saponines ;
- acides (dont l'Arginine, l'acide Arachidonique);
- 35 minéraux ;

Table 1
Partial phytochemical composition of *Artemisia* cultivars used in this clinical trial (mg/g DW).

Phytochemical	<i>A. afra</i> PAR	SEN	1 : 4 Blend	<i>A. annua</i> LUX	BUR
Voucher id	LG0019528 Université de Liège	LG0019529 Université de Liège	Not applicable	MNHNL17732 Herbarium Luxembourg	LG0019527 Université de Liège
Total terpenoids ^a and flavonoids ^b					
Total terpenoids	47.92a	31.94a	35.14	63.89x	45.14x
Total flavonoids	3.74a	3.03b	3.18	5.55x	3.84y
Artemisinic compounds					
Artemisinin	nd	0.045	0.036	1.34x	1.70y
Arteannuin B	nd	nd	nd	0.93	nd
Deoxyartemisinin	nd	nd	nd	0.32x	0.39y
Artemisinic acid	nd	nd	nd	0.86	nd
Flavonoids					
Luteolin	0.07a	0.11a	0.11	0.07	nd
Phenolic acids					
Chlorogenic acid	0.45a	2.36b	1.98	1.32x	0.09y
Rosmarinic acid	nd	nd	nd	nd	nd
Coumarins					
Scopoletin	0.10a	0.10a	0.10	0.06x	0.05x
Essential oils					
Camphor	3.26a	0.72b	1.24	0.44x	0.33y
Caryophyllène ^c	nd	nd	nd	nd	nd
Caryophyllène oxide ^c	nd	nd	nd	1.27	nd
β -pinène ^c	nd	nd	nd	nd	nd
1,8 cineole (eucalyptol)	0.47a	0.27b	0.31	0.03	nd
Borneol ^c	0.67a	0.07b	0.19	nd	nd
Spathulenol ^c	0.12	nd	0.02	nd	nd
β -neoclovene ^c	0.51a	0.13b	0.21	nd	nd
Phytol ^c	nd	nd	nd	0.40x	0.68y
Thujone ^c	nd	0.86	0.69	nd	nd

Plant cultivar origins (BUR, Burundi; LUX, Luxembourg; PAR, Paris; SEN, Senegal) had an $n \geq 4$. Significance at $p \leq 0.05$; a,b letters compare *A. afra* PAR and SEN; x,y letters compare *A. annua* LUX and BUR; nd, not detectable. Statistical analysis impossible when 1 of the 2 samples was nd.

^a Expressed as santonin equivalents.

^b Expressed as quercetin equivalents.

^c Expressed as camphor equivalents.

Munyangi J. et al. Effect of *Artemisia annua* and *Artemisia afra* tea infusions on schistosomiasis in a large clinical trial. *Phytomedicine* (2018) 51 233–240

Constituants de la tisane

- 37 des composés du matériel végétal se retrouvent dans l'infusion dont 23 sont communs à l'*Artemisia afra* et l'*Artemisia annua*.
- L'artémisinine est très soluble dans l'eau à 100°C, jusqu'à 93 % d'extraction.

Table 1
Compounds identified within the *Artemisia annua* traditional formulations.

nr	Chemical name	Preparation method	Place/Year of harvest	Reference
1	3-Caffeoylquinic acid	500 mg dried leaves, 13 mL boiling water, left to cool before filtering.	Italy 2008	Carbonara et al. (2012)
2	4-Caffeoylquinic acid			
3	3,4-Dicaffeoylquinic acid			
4	3,5-Dicaffeoylquinic acid			
5	4,5-Dicaffeoylquinic acid			
6	3-Feruloylquinic acid			
7	4-Feruloylquinic acid			
8	5-Feruloylquinic acid			
9	3,4-Diferuloylquinic acid			
10	3,5-Diferuloylquinic acid			
11	4,5-Diferuloylquinic acid			
12	3,5-Caffeoylferuloylquinic acid			
13	4-Caffeoyl-3,5-disuccinoylquinic acid			
14	6-C-arabinosyl-8-C-glucosyl apigenin			
15	6-C-glucosyl-8-C-arabinosyl apigenin			
16	Caffeic acid			
17	Chrysoeriolrutinoside			
18	Cirsilineol			
19	Isovitexin (6C-glucosyl apigenin)			
20	Jaceidin			
21	Luteolin-7-O-glucoside			
22	Patuletin glycoside			
23	Quinic acid			
24	Vitexin (8-C-glucosyl apigenin)			
25	Isoquercitrin	20 g dried leaves, 1 L boiling distilled water, allowed to cool for 15 min before filtering.	Brazil and Luxembourg 2012	Magalhaes et al. (2012)
26	Scopoletin			
27	Rosmarinic acid			
28	Artemisinin	9 g/L dried leaves kept at boiling point for 5-10 min and filtered.	China, Brazil and USA 2012.	Weathers and Towler (2012)
29	Artemetin			
30	Casticin			
31	Chrysofenetin	5 g/L dried leaves in distilled boiling water, left for 15 min and filtered.	Amazonian ecosystem 2008	Silva et al. (2012)
32	Chrysofenol D	5 g/L dried leaves in boiling water, left to cool for 15 min and filtered.	Italy 2008	De Donno et al. (2012)
33	Chlorogenic acid (5-caffeoylquinic acid)	See above respective references to preparation method and place/year of harvest.		Carbonara et al. (2012) and Magalhaes et al. (2012)
34	cis-Melilotoside	90 mg dried leaves, 10 mL boiling water, boiled for 3 min and immediately filtered.	Germany 2010	Unpublished results
35	trans-Melilotoside			
36	Scopolin			
37	Rutin			

Please cite this article as: van der Kooy, E., Sullivan, S.E., The complexity of medicinal plants: The traditional *Artemisia annua* formulation, current status and future perspectives. *Journal of Ethnopharmacology* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2013.08.021>

Composition et efficacité de la tisane

Table 1. Metabolites in the aqueous *A. annua* extract analysed by both MS/MS and HPLC methods quantified as milligrams per litre of tea.

Compound	Amount (mg L ⁻¹ of tea)*
Artemisinin	47.5±0.8
Arteannuin B	1.3±0.0
Dihydroartemisinic acid	70.0±0.3
Caffeic acid	0.8±0.00
3,5-Di-caffeoylquinic acid	57.0±1.7
3-Caffeoylquinic acid	72.0±1.6
4-Caffeoylquinic acid	20.4±1.6
4,5-Di-caffeoylquinic acid	31.6±4.0
5-Caffeoylquinic acid	9.0±0.7
Isovitexin	105.0±7.2
Rosmarinic acid	1.1±0.0

*. Values are an average of triplicate determinations with ± S.E.M.

doi: 10.1371/journal.pone.0080790.t001

Table 2. IC₅₀ of extracts and components of *A. annua* in CQ-sensitive (HB3) and resistant (Dd2) strains.

Compound/extracts	IC ₅₀ (nM) ^a	
	HB3 strain	Dd2 strain
Chloroquine (CQ)	21.8 ± 2.4	202.9 ± 10.7
Artemisinin	22.6 ± 0.7	21.2 ± 2.3
Artesunate	8.8 ± 0.3	5.6 ± 0.6
Artemisitene	88.4 ± 9.9	74.1 ± 7.8
9-epi-artemisinin	59.2 ± 1.7	62.2 ± 1.0
Artemisia aqueous extract (Tea) ^b	7.6 ± 3.4	2.9 ± 0.4
	IC ₅₀ (µM) ^a	
Artemisinic acid	77.8 ± 1.5	61.6 ± 7.5
Arteannuin B	3.2 ± 0.1	4.8 ± 0.4
Dihydroartemisinic acid	21.1 ± 0.7	17.7 ± 4.2
Caffeic acid	60.4 ± 4.3	47.5 ± 8.8
3-Caffeoylquinic acid	69.4 ± 6.4	61.4 ± 4.3
4-Caffeoylquinic acid	61.4 ± 4.3	53.6 ± 5.0
5-Caffeoylquinic acid	84.8 ± 6.4	85.3 ± 4.2
3,4-Caffeoylquinic acid	36.2 ± 1.0	49.0 ± 6.8
4,5-Caffeoylquinic acid	29.3 ± 2.4	43.2 ± 4.2
3,4,5-Caffeoylquinic acid	181.4 ± 2.1	88.2 ± 6.2
Rosmarinic acid	65.1 ± 5.0	65.0 ± 7.0
Isovitexin	72.5 ± 6.8	48.1 ± 4.5
Casticin	17.9 ± 4.7	12.2 ± 1.8

^a IC₅₀ values are an average of at least three independent measurements each performed in triplicate, and are shown ± S.E.M of the three independent experiments. ^b IC₅₀ of extract determined based on the artemisinin content (i.e. ART IC₅₀ of extract) see Table 2.

doi: 10.1371/journal.pone.0080790.t002

Les mécanismes d'action : SYNERGIE

- L'arteannuin B potentialise l'effet de l'artémisinine
- Une réduction de la parasitémie beaucoup plus marquée (~93%) a été trouvée avec la combinaison thérapeutique comparée avec l'artémisinine pure (~31%), indiquant une synergie pharmacodynamique se produisant entre l'artémisinine et l'arteannuin B, l'acide arteannuique et la scopolétine. (Li and al 2018)
- Les flavonoides potentialisent l'effet de l'artémisinine (Efferth 2009; Suberu et al. 2013; Weathers et al. 2014; Penna-Coutinho et al. 2018; Moyo et al. 2019)
- La saponine et les tanins augmentent la biodisponibilités des composés phytochimiques en général.

Prix nobel 2015 pour la découverte de l'artémisinine

Artémisinine : principal constituant des médicaments ACT (Artemisinin based Combination Therapy).

Un litre d'infusion de 5 g de feuilles contient entre 8,5 et 12 mg d'artémisinine : presque 100 % de l'artémisinine est extraite.

(Van der Kooy and Verpoorte 2011)



Variabilité de la concentration d'artémisinine dans l'*Artemisia annua*

Tableau1: Teneur en artémisinine dans différents échantillons de feuilles sèche d'*Artemisia annua* [27].

Origine	Type	Teneur en Artémisinine (% MS)	Référence bibliographiques
Allemagne	Sauvage	0.02	Singh et al [47]
USA (Connecticut)	Sauvage	0.06	Charles et al [48]
Argentine	Sauvage	0.10	Acton et al [49]
Inde	Sauvage	0.11	Sharma et al [45]
Chine	Hybride	0.14	Charles et al [48]
USA (Dakota)	Sauvage	0.21	Charles et al [48]
Espagne	Sauvage	0.24	Delabays et al [50]
Vietnam	Sauvage	0.46	Wallaart et al [46]
Pays bas	Tétraploïde	0.52	Wallaart et al [46]
Chine	Sauvage	0.60	Liu et al [18]
Chine	Sauvage	0.79	Anonymous [24]
Vietnam	Sauvage	0.86	Woerdenbag et al [51]
Chine	Sauvage	1.07	Delabays et al [50]
Suisse	Hybride	1.38	Delabays [12]

CHUIPET NJAMKEP Gaëlle Audrey. Etude préliminaire à l'utilisation d'une phytothérapie à base d'*Artemisia annua* chez les enfants de 6 mois à 5 ans : dosage de l'artémisinine et étude de la toxicité de la tisane et de la limonade. Thèse sous la direction du Pr Jean-Michel TEKAM en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie à l'Université des Montagnes, Cameroun. 2011.

Artemisia annua contient 22 molécules antiplasmodiques = POLYTHÉRAPIE

Compound	Compound IC ₅₀ (μmol/L)	Compound + artemisinin IC ₅₀ (nmol/L)	Ref.
Terpenes			
Artemisinin	0.033	Not applicable	Liu et al [52]
	0.022, 0.023 ¹		
Artemisinic acid	77.8, 61.6 ¹	No numerical value provided; response depended on concentration of compound tested with artemisinin	Suberu et al [19]
Arteannuin B	3.2, 4.8 ¹		
Dihydroartemisinic acid	21.1, 17.7 ¹		
Nerolidol	9 ⁴	Interaction with artemisinin	van Zyl et al [55]
α-pinene	1 ⁴	not yet tested	
1,8-cineole (eucalyptol)	70 ⁴		
Limonene	533 ⁴		
Phenolic acids			
Chlorogenic acid	69.4, 61.4 ¹	No numerical value provided; response depended on concentration of compound tested with artemisinin	Suberu et al [19]
Rosmarinic acid	65.1, 65.0 ¹		
Flavonoids			
Artemetin	26	26	Liu et al [52]
Casticin	24	26	
Cirsilineol	23	22.5	
Chrysopenol-D	32	15	
Chrysopenetin	36	16	
Eupatorin	65	30	
Isovitexin	72.5, 48.1 ¹	Interaction with artemisinin	Suberu et al [19]
Luteolin	11, 12 ²	not yet tested	Lehane et al [54]
Kaempferol	33, 25 ²		
Myricetin	40, 76 ²		
Quercetin	15, 14 ² ,		
	14.7, 4.11, 2.94 ³		Ganesh et al [56]
Rutin	7.1, 3.5, 10.36 ³		

Weathers and al. Dried-leaf *Artemisia annua* : A practical malaria therapeutic for developing countries ?
World J Pharmacol 2014 December 9; 3(4): 39-55 ISSN 2220-3192 (online)

L'OMS

- **Recommande**
les ACT (bithérapies) pour diminuer le risque de résistances à l'artémisinine.
- **Ne recommande pas**
l'*Artemisia annua* pensant encore qu'elle n'est qu'une monothérapie d'artémisinine.
- **Encourage**
les thérapeutiques traditionnelles comme l'*Artemisia afra* qui ne contient pas d'artémisinine.



« La Médecine Traditionnelle, dont la qualité, la sécurité et l'efficacité sont avérées, participe à la réalisation de l'objectif d'un accès aux soins universel » et « qu'elle aidera les responsables de la santé à développer des solutions qui participent d'une vision plus large favorisant l'amélioration de la santé et l'autonomie des patients » (WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023)

Quid donc du risque de résistance à l'artémisinine ?

Nous avons déjà abordé la question de la résistance avec des études sur animal in vivo où des parasites résistants à l'artémisinine ont été induits à l'aide de médicaments purs; en utilisant de la poudre séchée de feuilles *A. annua*, cependant, il a fallu au moins **3 fois plus de temps pour que toute résistance possible à l'artémisinine se développe** (Elfawal et al. 2015).

Les + / les -



ACT	Artemisia
+ Standardisé	- Non standardise
+ <u>Efficacité reconnue</u>	- <u>Efficacité en cours de reconnaissance</u>
- Prix pas toujours abordable	+ Prix accessible à tous
- Difficultés d'accès en brousse	+ Production locale, autonome
- Dépendance de l'étranger	+ Difficile à falsifier
- <u>Très falsifiés</u>	+ Prévention possible
- Pas de prévention possible	+ Arrêt de la transmission
- Transmission possible	+ <u>Meilleure efficacité clinique</u>
- Effets secondaires	+ Peu d'effets secondaires
- Induit des résistances	+ N'induit pas de résistance
+ Bonne compliance pédiatrique	- <u>Mauvaise compliance pédiatrique</u>
	+ Soigne la bilharziose et d'autres parasitoses
	- <u>Amertume</u>

Artemisia et bilharziose

- Bilharziose dans le monde
 - 210 millions cas / an (2015)
 - 200 000 morts / an
- Contamination massive en brousse et difficile à éradiquer
- Praziquantel (PZQ) seul traitement existant
 - Traitement cher
 - Effets secondaires (vomissements, douleurs abdominales, maux de tête...)
 - Apparition de résistances
 - Essai clinique randomisé en double aveugle sur 780 patients
 - Efficacité curative de l'*Artemisia annua* ou *Artemisia afra* versus Praziquantel sur la schistosomiase au Maniema, Congo (RDC)
 - **Le taux de guérison parasitaire est de 100 % au 14^{ème} jour sous Artemisia et au 21^{ème} jour sous Prazicantel.**
- Même posologie que celle du paludisme



Effect of *Artemisia annua* and *Artemisia afra* tea infusions on schistosomiasis in a large clinical trial

Jérôme Munyangi ^a, Lucile Cornet-Vernet ^b  , Michel Idumbo ^c, Chen Lu ^d, Pierre Lutgen ^e, Christian Perronne ^f, Nadège Ngombe ^g, Jacques Bianga ^h, Bavon Mupenda ⁱ, Paula Lalukala ^j, Guy Mergeai ^k, Dieudonné Mumba ^l, Melissa Towler ^m, Pamela Weathers ^m

Efficacités comparées des infusions d'*Artemisia annua* et d'*Artemisia afra* versus Prazicantel sur la schistosomiase au Maniema, Congo (RDC).