



BioPaludrine

Zanthomycine 450 mg



Par Bruno ETO, PhD

Directeur des Laboratoires TBC, Faculté de Pharmacie et des sciences biologiques de Lille
contact@afrique-sante.org / etobr@laboratoires-tbc.com

Artemisia-based Combination Therapy (ACT)



Breveté



PPTAC



Essai clinique



Sans Gluten



Gélule végétale

Biopaludrine : Rupture avec les concepts thérapeutiques usuels pour éradiquer le paludisme en Afrique

Le paludisme reste un problème majeur de morbidité et de mortalité dans le monde, avec des impacts sociaux et économiques sur le développement. Une grande majorité des pays sous-développés sont concernés par ce problème, en particulier dans les pays d'Afrique subsaharienne.

On estime à 435 000 par an le nombre de décès dus au paludisme dans le monde, contre 451 000 décès estimés en 2016 et 607 000 en 2010. Les enfants de moins de 5 ans sont le groupe le plus vulnérable touché par le paludisme. En 2017, ils représentaient 61% (266 000) de tous les décès dus au paludisme dans le monde.



De nombreux programmes pour éradiquer le paludisme ont été menés par plusieurs organisations locales et internationales avec un effet minimal ou limité. Le paludisme continue de tuer dans le monde. Près d'un million de personnes meurent chaque année, dont 800 000 enfants. Pendant des milliers d'années, les remèdes traditionnels à base de plantes ont été utilisés pour traiter le paludisme. Des extraits d'écorce de quinquina sont utilisés pour traiter le paludisme depuis au moins 1632. Le développement de la chimie par les industries pharmaceutiques a amené les professionnels de la santé à utiliser les molécules isolées ou synthétisées aux dépens des plantes médicinales. Toutes ces molécules isolées ou synthétisées pour lutter contre le paludisme deviennent inefficaces à cause de la résistance du plasmodium aux antipaludiques.

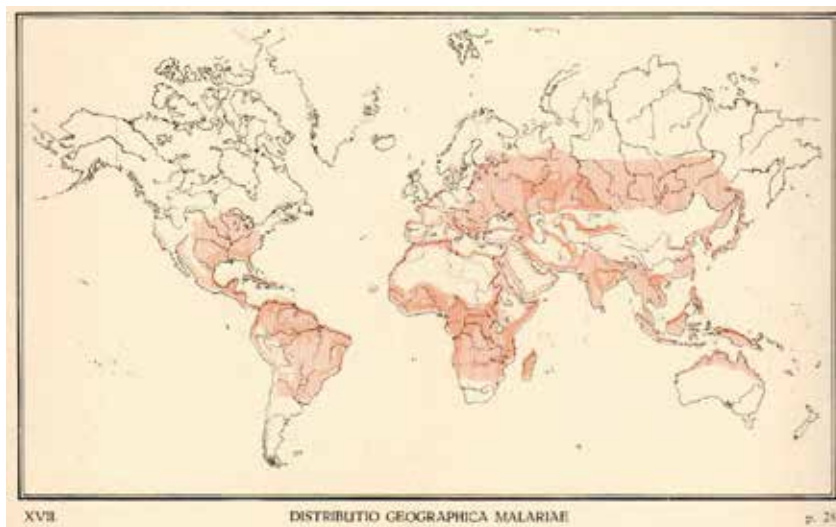
Depuis 2006, L'OMS a recommandé que les thérapies combinées à base d'artémisinine (ACT) soient le traitement de première intention contre le paludisme falciparum dans le monde. Après l'introduction de l'artémisinine comme remède administré avec d'autres remèdes, la mortalité en Afrique a diminué de moitié. Malheureusement dans certaines régions du monde, on observe déjà la résistance à l'artémisinine et ses dérivés. Face à cette situation préoccupante, il est urgent de trouver une solution pour lutter contre le développement des résistances aux antipaludéens.

Bref historique du paludisme

Pour mieux comprendre cette maladie, il est important de rappeler l'historique du paludisme

- À la fin du 19^{ème} siècle, Ronald Ross a découvert que le vecteur du paludisme était l'anophèle, établissant le premier modèle mathématique de transmission du paludisme.

- 1955. L'OMS a voté l'éradication du paludisme par une utilisation intensive du dichlorodiphényl-trichloroéthane (DDT). Et elle a répété son autorisation en 2006. Cela aurait permis d'éradiquer le paludisme en Afrique comme en Europe, Russie, Amérique du Nord. Mais les producteurs de pesticides avec l'aide des États s'y sont opposés, et cela est la cause du génocide que nous connaissons aujourd'hui du Paludisme en Afrique.



Worldmap of malaria endemic areas 1926. Elias P van Bommel, Amstelodami (Zones endémiques du Paludisme en 1926. Elias P van Bommel, Amstelodami)

- 1972. L'artémisinine a été isolée de la plante *Artemisia annua*, l'absinthe douce, une herbe utilisée en médecine traditionnelle chinoise. C'était un immense espoir de voir enfin le paludisme éradiqué
- 2006. Après avoir vu que la monothérapie artémisinine et dérivés échouait, l'OMS a recommandé que les thérapies combinées à base d'artémisinine (ACT) soient le traitement de première intention contre le paludisme falciparum dans le monde. Après l'introduction de l'artémisinine comme remède administré avec d'autres remèdes, la mortalité en Afrique a diminué de moitié.
- 2008. Des preuves cliniques de résistance à l'artémisinine en Asie du Sud-Est ont été signalées pour la première fois.
- 2017. La plupart des cas de paludisme se sont produits dans la Région africaine de l'OMS (200 millions ou 92%).
- 2020. Mise en développement des nouveaux biophytomédicaments par les laboratoires TBC selon le principe de la polyphytothérapie alternative et combinatoire dont la Biopaludrine (*Artemisia*-base combination therapy – ACT) et d'autres *Zanthoxylum*-based Combination therapy – ZCT).



Zones géographiques infectées par le paludisme dans le monde

De nos jours, du point de vue de la santé publique, le traitement vise à réduire la transmission de l'infection à autrui, en réduisant les réservoirs infectieux et en empêchant l'émergence et la propagation de la résistance aux antipaludiques.

Du point de vue de la médecine, le principal problème de l'éradication du paludisme reste la résistance aux médicaments, y compris la résistance à l'artémisinine, qui est devenue une menace mondiale. La réussite du contrôle du paludisme dépend dans une large mesure du traitement par des antipaludéens efficaces.

Actuellement, une polythérapie à base d'artémisinine (ACT) est recommandée pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum*. ACT est recommandée pour deux raisons principales : la réduction de la résistance aux antipaludéens et la garantie de l'utilisation d'au moins une bithérapie.

Le Paludisme : les données scientifiques.

Pierre Lutgen (Avec sa permission) dans son article Artésunate renforce la transmission du paludisme, l'*Artemisia afra* la bloque (dans *Malaria World*) résume bien les contradictions multiples entre les discours officiels sur les antipaludéens et les faits constatés par les chercheurs et les professionnels de la santé. Je rappelle ici quelques informations les plus pertinentes de sa revue.

1. Plusieurs études ont remis en question la croyance que la quinine est prophylactique. Elle ne protège pas efficacement contre l'infection ni ne réduit pas considérablement la transmission [1,2].
2. Les études effectuées au Mali en 2016 concernant l'artésunate sont alarmantes [3]. L'artésunate n'élimine pas les gamétocytes matures pendant le traitement et n'empêche pas l'apparition de nouveaux gamétocytes de stade V. Ce qui inquiète les auteurs de l'étude, ce n'est pas seulement que des résultats similaires ont été trouvés dans une étude en 2002-2004, mais le fait que le portage gamétocytaire de base était significativement plus élevé 6 ans plus tard. Si les dérivés de l'artémisinine améliorent réellement la recrudescence et le portage des gamétocytes, cela est en effet alarmant. Cela signifierait que les ACT n'éradiqueront pas le paludisme mais l'augmenteront à long terme. La même recrudescence avec l'artémisinine en monothérapie par voie orale avait déjà été observée au Vietnam en 2001 [4].
3. L'artésunate n'élimine pas les gamétocytes matures pendant le traitement oral à l'artésunate et n'empêche pas l'apparition de nouveaux gamétocytes. Cela confirme dans une large mesure les essais cliniques randomisés, en double aveugle et à grande échelle menés au Maniema-Congo. Après 14 jours jusqu'au jour 28, les gamétocytes avaient complètement disparu chez ceux traités par *Artemisia annua* et *Artemisia afra* en infusion de la plante, mais il était toujours présent au jour 28 chez 10% de ceux traités par ASAQ [5].
4. Il est conforme aux conclusions de l'Institut polytechnique de Worcester que l'*Artemisia annua*, plante entière séchée, ralentit l'évolution de la résistance aux médicaments antipaludiques et surmonte la résistance à l'artémisinine [6]. Un article récent d'une équipe de recherche sud-africaine montre que parmi 8 plantes médicinales, *Artemisia afra* a la IC50 la plus basse pour altérer le développement des gamétocytes de stade avancé. C'est une découverte très importante car peu de plantes ont un effet gamétocytocide aussi important [7].
5. Les résultats d'une étude au Burkina Faso suggèrent que bien que les gamétocytes soient le plus souvent détectés chez les enfants, la proportion de parasites asexués qui s'engagent à se développer en gamétocytes peut augmenter avec l'âge. Ces résultats soulignent l'importance des adultes comme le réservoir infectieux humain du paludisme [8]. La conclusion des auteurs est la suivante : la monothérapie à l'artémisinine peut offrir une guérison rapide et une élimination rapide du parasite, mais la recrudescence est fréquente. Pour jusqu'à 20 % des cas au jour 28, bien que les gamétocytes aient complètement disparu au jour 7. L'extension de la durée de la monothérapie de 5 à 7 jours ne réduit pas la recrudescence.
6. Une étude menée au Kenya avait également révélé que le portage des gamétocytes était beaucoup plus faible au jour 14 qu'aux jours 28 et 42 pour l'artéméter luméfantine, mais pas pour la dihydroartémisinine - pipéraquline [9].

Pour réduire ou éradiquer la transmission, il est important d'éliminer les gamétocytes mâles et femelles. L'artémisinine et ses dérivés jouent un rôle douteux dans ce domaine [10].

7. Il est bien connu que les médicaments à base d'artémisinine sont gamétocytocides pour les gamétocytes immatures, mais pas matures. Un article de l'Institut suisse tropical et de la santé publique arrive à la conclusion que dans les contextes de transmission pérenne élevée, la prise en charge des malades avec les ACTs peut avoir peu d'impact sur l'infectiosité globale sur la population. Ils ont même découvert dans leur étude que l'indicateur le plus direct de transmission interhumaine, à savoir la prévalence des oocystes, était nettement plus élevé après l'introduction de l'ACT. Une étude du Burkina Faso a révélé lors d'un nouveau contrôle 12 mois après un essai clinique avec des ACT que le nombre d'épisodes de paludisme symptomatique était même légèrement plus élevé dans le bras ACT que dans le bras contrôle et qu'après plusieurs traitements, la prévalence des porteurs de gamétocytes était la même dans les deux bras [11, 12].

8. Une autre étude a révélé que l'ACT ne réduit pas significativement la proportion d'enfants infectieux. La gamétocytémie submicroscopique est courante après le traitement et contribue considérablement à l'infection par les moustiques. En raison de la courte demi-vie de l'artémisinine et du fait que des doses élevées induisent une dormance chez le parasite asexué. Les formes asexuées, principalement des anneaux, qui subsistent après la fin du traitement par ACT peuvent se développer en gamétocytes matures 7 à 15 jours plus tard [13].

La chimiothérapie pourrait augmenter la circulation de souches plus virulentes en gardant en vie des patients qui autrement seraient morts d'infections virulentes [14]. Cela a été observé dans le cas des vaccins RTS, [15].

9. De nouvelles techniques de détection des gamétocytes ont montré que le portage submicroscopique des gamétocytes est courant et contribue substantiellement au réservoir infectieux humain. Quantification des gamétocytes par microscopie et par dosage d'amplification basée sur la séquence d'acide nucléique (QT-NASBA) chez les enfants au Burkina-Faso : par microscopie, seuls 30,0% des enfants se sont avérés porteurs de gamétocytes contre 91,6% par QT-NASBA.

10. Plusieurs études montrent que les moustiques peuvent être infectés avec des densités de gamétocytes inférieures au niveau de détection de la microscopie standard. Les individus à faible densité de gamétocytes indétectables par microscopie peuvent encore être infectieux pour les moustiques. Les porteurs de gamétocytes *P. falciparum* hébergent généralement moins de 100 gamétocytes / μ l de sang et il est prouvé que 1 à 10 gamétocytes / μ l de sang sont infectieux pour les moustiques [16, 17, 18, 19].

11. Une étude brésilienne concernant les porteurs asymptomatiques de la région amazonienne aboutit à des conclusions similaires. Bien que le groupe asymptomatique ait été infecté par les moustiques à un taux beaucoup plus faible, ces patients restent infectieux plus longtemps que les patients symptomatiques. De plus, la prévalence des infections asymptomatiques est 4 à 5 fois plus élevée que les infections symptomatiques chez les natifs. Ces résultats ont des implications pour le programme de lutte antipaludique au Brésil, qui se concentre essentiellement sur le traitement des patients symptomatiques [20].

12. Une étude récente de l'Université de Kinshasa montre également une forte présence de gamétocytes chez les porteurs asymptomatiques. Un défi pour les organismes impliqués dans la lutte antipaludique en RD Congo de prendre en compte les porteurs asymptomatiques dans les actions menées et de considérer le paludisme asymptomatique comme un obstacle majeur à l'élimination du paludisme [21]. Le portage des gamétocytes augmente même l'attrait des humains pour les moustiques [22]. Les adultes contribuent de manière significative au réservoir infectieux, en particulier dans les zones de transmission saisonnière intense [23, 24]. Espérons de reconfirmer l'étude récente de l'Institut technique de Worcester qui montre que les feuilles séchées d'*Artemisia annua* sont capables d'inverser la résistance induite par l'artémisinine et ses dérivés [25]. Et cela est devenu un champ d'étude plus large, menant même à la publication d'un livre [26].

Et le vaccin ? L'immunité au paludisme est lente et de courte durée malgré l'exposition répétée aux parasites dans les zones d'endémie.

13. Les parasites du paludisme ont développé une machinerie raffinée pour échapper au système immunitaire sur la base d'une gamme de changements génétiques qui incluent la variation allélique, l'exposition biomoléculaire aux protéines et la réplication intracellulaire. Toutes ces caractéristiques augmentent la probabilité de survie des moustiques et celle du plasmodium chez l'hôte vertébré. Chez l'hôte humain, les espèces de *Plasmodium* utilisent diverses stratégies d'évasion immunitaire à différents stades du cycle de vie. La persistance des parasites contre la réponse immunitaire des vertébrés dépend de l'équilibre entre les facteurs de virulence, la pathologie, le coût métabolique de la réponse immunitaire de l'hôte et la capacité des parasites à échapper à la réponse immunitaire.

14. L'artémisinine et ses dérivés chimiques, ainsi que l'amodiaquine et la méfloquine, la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont immunodépresseurs. Quant aux ACT, ils peuvent donner des résultats spectaculaires à court terme, mais nuire à long terme à l'éradication du paludisme. La PCR au jour 28 est un effort vain si elle n'est pas réalisée en parallèle avec une numération des CD4.

15. Déjà en 1995, il a été montré que l'artésunate réduisait l'immunité humorale, réduisait la phagocytose et augmentait le poids de la rate [27].

16. L'artésunate stimule le système immunitaire à faibles doses et l'inhibe à fortes doses (brevet US 5578637 H. Lai). Les doses prescrites par l'OMS dans les CTA sont 100 fois supérieures à la DL50.

Ne serait-il pas préférable d'apporter une aide initiale au système immunitaire, puis de le laisser prendre le relais et lutter contre les parasites résistants ? Même en l'absence de tout traitement clinique, il peut guérir la plupart des épisodes de paludisme en 10 jours.

17. La tisane à *Artemisia annua* et celle à *Artemisia afra* contiennent cependant de nombreuses substances stimulant le système immunitaire, comme les polyphénols, la scopolétine, les polysaccharides, les proanthocyanidines, les triterpènes pentacycliques, les acides gras, les saponines, les phytostérols, les acides aminés, l'arginine par exemple. Parmi tous les acides aminés, l'arginine a la capacité spécifique d'augmenter la production de monoxyde d'azote (oxyde nitrique ou NO) et l'inactivation des gamétocytes. L'oxyde nitrique est un médiateur connu de la destruction des parasites par les globules blancs, comme cela a été montré lorsque la production de NO par l'arginine est bloquée par un inhibiteur [28].

Une autre directive irresponsable est que l'OMS recommande toujours dans les zones de transmission stable du paludisme un traitement préventif intermittent pendant la grossesse (IPTp) avec la sulfadoxine-pyriméthamine (SP). Cela peut créer des situations pires que la persistance et la recrudescence de la gamétocytemie constatée pour l'artésunate.

19. Plusieurs études récentes montrent des taux d'échec spectaculaires pour SP-IPTp. Au Malawi, une recrudescence de 33% après correction PCR a été notée 95% des femmes atteintes de parasitémie asymptomatique portaient un quintuple mutant et le taux de survie des primigravides (femmes enceintes pour la première fois) infectés par le paludisme est resté désastreux malgré le traitement [29].

20. Depuis de nombreuses années, il est bien connu que la Pyriméthamine-Sulfadoxine (SP) augmente même la densité des gamétocytes. Dans un essai en Afrique du Sud, la durée du portage des gamétocytes est passée de 3 à 22 semaines entre 1998 et 2002. Pire encore, une multiplication par 5 de la gamétogénèse chez *Plasmodium falciparum* a été documentée pour la chloroquine in vitro. Cette transmission plus élevée des gamétocytes aux anophèles après un traitement à la chloroquine a également été documentée dans des études in vivo [30, 31, 32, 33]. La persistance de l'OMS à recommander la SP pourrait conduire à une augmentation exponentielle du paludisme en Afrique.

24. Il est encore moins compréhensible car il est bien connu que ce médicament est mortel pour les patients atteints du favisme un déficit en G6PD (Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase), déconseillé aux femmes enceintes car l'effet sur les nouveau-nés n'est pas connu et il a de nombreux effets secondaires graves. Les gamétocytes de *Plasmodium falciparum* sont relativement insensibles à de nombreux antipaludéens et circulent plus longtemps que les gamétocytes d'autres espèces de paludisme.

25. Dans un système immunitaire affaibli, les parasites se multiplient à des densités extrêmement élevées. Ce pool de parasites contient un plus grand nombre de mutants, augmentant les chances que certains aient un plus grand potentiel de virulence [34].

Il est de notoriété publique que tout ce qui conduit à un système immunitaire déprimé (épisodes répétés de paludisme, grossesse, VIH, malnutrition, certains médicaments) entraînera une augmentation de la charge de Plasmodium chez la personne infectée.

Le statut immunitaire global de l'hôte a une influence sur la virulence du micro-organisme, il est possible qu'un parasite vive à l'intérieur d'un hôte sans effet néfaste, jusqu'à ce que les défenses de l'hôte commencent à diminuer ou soient remises en cause par d'autres facteurs tels qu'une exposition accrue à d'autres toxines, une mauvaise nutrition, ou par d'autres facteurs qui compromettent la capacité immunitaire de l'hôte.

26. Face à la réexposition à *Plasmodium falciparum*, les enfants acquièrent des réponses immuno-régulatrices dépendant de l'exposition qui atténuent l'inflammation pathogène tout en améliorant les mécanismes effecteurs antiparasitaires. Ces données fournissent un aperçu de l'observation selon laquelle les enfants infectés par *P. falciparum* dans les zones d'endémie sont souvent afebriles et ont tendance à contrôler la réplication du parasite [35].

Il est de notoriété publique que tout ce qui conduit à un système immunitaire déprimé (épisodes répétés de paludisme, grossesse, VIH, malnutrition, médicaments immuno-suppresseurs) entraînera une augmentation de la charge de *Plasmodium* chez la personne infectée. Le moyen le plus simple, bien qu'incomplet, est d'évaluer l'immunosuppression est la numération des CD4 [36, 37]. Avec un nombre de cellules CD4 de 200 à 500 cellules / μL , on a une incidence 3 fois plus élevée de paludisme. Pour un nombre de CD4 <200 cellules / μL , on a 4,4 fois plus d'incidence que chez les individus avec un nombre de CD4 > 500 cellules / μL .

27. Plus intrigant encore est le fait que plusieurs articles récents ont montré que chez les patients ayant un faible taux de CD4, il était impossible de réduire la charge élevée de *Plasmodium* à zéro avec un traitement antipaludique, même avec le médicament le plus puissant connu : la dihydro-artémisinine. [38, 39, 40]. Après une attaque de paludisme, le taux de CD4 reste bas pendant plusieurs mois chez les personnes qui avaient un taux de CD4 de base de faible au moment de l'infection. Dans les zones endémiques, ces personnes constituent un vivier de recrudescence, de réinfection et de transmission.

Les antipaludiques actuels guérissent le paludisme ou préviennent les infections, mais n'ont pas d'impact durable sur la santé publique, car ils ne parviennent pas à accélérer l'acquisition d'une immunité protectrice. Le renforcement du système immunitaire devient finalement plus important dans la lutte contre le paludisme que la réduction du nombre de parasites avec un médicament antipaludique puissant.

28. La propriété immunostimulante (augmentation de CD4) de l'*Artemisia annua* et *Artemisia afra* a été mise en évidence par l'équipe IFBV-BELHERB avec une réduction de la parasitémie des patients infectés par le paludisme à 0 au jour 11 dans 95% des cas.

29. Il a été montré que les plantes d'*Artemisia* éliminaient complètement la présence de gamétocytes après 7 jours de traitement. L'efficacité était équivalente pour *Artemisia annua* et *Artemisia afra*. Des résultats similaires sur l'élimination des gamétocytes avaient déjà été observés au Mozambique par B Agosthino en 1998 et dans d'autres petits essais à travers l'Afrique. Malheureusement, ces résultats n'ont pas été publiés car leur énorme importance avait été sous-estimée. [42].

30. Un rapport récent du Worldwide Antimalarial Resistance Network (WWARN Gametocyte Study Group, BMC Medicine 2016, 14 :79), basé sur quelques 160 études publiées, met en évidence la forte association de la gamétocytémie avec les infections recrudescences et les nouvelles infections. Ce rapport met en garde contre une comparaison simpliste des traitements basés sur la gamétocytémie peu de temps après le traitement. L'efficacité du traitement initial et la prophylaxie post-traitement qui retardent la nouvelle infection, et donc la reproduction de gamétocytes, sont des déterminants importants de l'impact des schémas d'ACT sur la transmission du paludisme. Cette revue, qui a analysé les données de près de 50 000 patients provenant d'essais des mesures de la gamétocytémie par frottis sanguins, a révélé que la prévalence de la gamétocytémie avant et après le traitement était la plus élevée chez les jeunes patients et chez sur ceux présentant une densité parasitaire asexuée plus faible, avec une anémie et une absence de fièvre. [43].

31. Les évaluations standards de l'efficacité des médicaments antipaludiques et de la résistance aux médicaments négligent les paramètres des gamétocytes dans leurs protocoles. Avec la propagation de la résistance aux médicaments et l'absence de vaccins, l'utilisation de gamétocytocides ou d'associations médicamenteuses ayant une activité de blocage de la transmission est une priorité élevée pour le contrôle et l'élimination du paludisme [44]. Sur la base des résultats des essais cliniques de RD Congo avec les infusions de tisane d'*Artemisia annua* et *Artemisia afra* remplissent définitivement cette exigence.

Les techniques d'étude de la charge gamétocytaire après traitement antipaludique avaient perdu de leur priorité au fil des années car tous les traitements (quinine, chloroquine, sulphadoxine pyriméthamine, etc.), laissaient de toute façon une charge gamétocytaire plus ou importante. Ces techniques avaient été développées il y a plus de 70 ans [45].

Les gamétocytes ont déjà été découverts par Laveran en 1880, mais nous n'avons pas fait beaucoup de progrès dans la compréhension de leur genèse, ni en 1935 ni en 2018, [46]. L'une des particularités des gamétocytes de *Plasmodium falciparum* est qu'ils ont une durée de vie beaucoup plus longue au stade infectieux : 2,5 jours contre seulement 5 heures pour *Plasmodium knowlesi*, *berghei* ou *chabaudi*. [47, 48].

Quel antipaludéen utilisé pour lutter contre le paludisme ?

Il en ressort après avoir lu les 31 constations ci-dessus qu'un bon antipaludéen devrait avoir les caractéristiques suivantes :

- Il doit être un bon gamétocytocides (éliminer les gamétocytes mâles et femelles à tous les stades de développement),
- Il doit renforcer le système immunitaire et accélérer l'acquisition d'une immunité protectrice,
- Il doit lutter contre les parasites résistants tout en évitant lui-même de devenir résistant aux parasites à long terme.
- Il doit être au moins une bithérapie, de préférence une multithérapie.
- Il ne doit pas être toxique et doit être utilisé par voie orale.
- Il doit être disponible et à faible coût pour permettre l'accès aux soins aux plus démunis.

Solution Proposée : La solution endogène Africaine.

Le problème de la solution endogène de lutte contre le paludisme à réellement commencé sur le plan scientifique par mon ami BATANGU MPESA, E.F., Pharmacien-Analyste, Chercheur, Directeur du Centre de Recherche Pharmaceutique de Luozi, CRPL, Kongo-Central, RD-Congo depuis 1980. Ce chercheur expérimenté en phytothérapie a toujours affirmé que la question du paludisme trouvera une solution endogène. Le 25 avril 2009 je fus convié à une conférence sur le thème « l'apport des Africains à la lutte contre le Paludisme » en tant que spécialiste en sciences du médicament et directeur du Laboratoire Trans-cell-Lab à la Faculté de médecine Xavier Bichât à Paris. Mon laboratoire était connu par les travaux de passage des xénobiotiques à travers les barrières biologiques et surtout par les travaux sur les interactions herb-drug et le développement de phytomédicaments. La question principale de la conférence était la suivante :

Le paludisme touche essentiellement les africains et les médicaments antipaludiques sont presque tous de l'Occident. Quel est donc l'apport des pays africains dans la lutte contre le paludisme ?

J'ai ainsi appris pour la première fois, les résultats très prometteurs de ses recherches sur le paludisme au CRPL. Ce fut le premier chercheur à ma connaissance à avoir combiné deux plantes complémentaires pour éradiquer le paludisme chez lui à Luozi en utilisant une approche mathématique et statistique basée sur l'analyse combinatoire. Il avait associé les extraits de deux plantes *Senna occidentalis* et *Sarcocephalus latifolia* pour fabriquer le Manalaria®, un phytomédicament utilisé en clinique pour soigner le paludisme en RDC. Manalaria® est un exemple parfait de l'approche phyto thérapeutique combinatoire et alternative du paludisme exploitant des extraits de deux plantes médicinales antipaludiques, une anticipation de plurithérapie au-delà de la bithérapie face au phénomène crucial de résistance plasmodiale à tous les antipaludiques connus. Dans tous les cas, en cas d'apparition éventuelle dudit phénomène de résistance, l'approche de combinaison alternative est envisagée pour plusieurs préparations possibles selon l'analyse combinatoire.

Le bon antipaludéen

Pour avoir un bon antipaludéen selon les critères énumérés ci-dessus, le candidat médicament devrait être :

1. Une combinaison des extraits de plante (totum). Le totum d'un extrait de plante est souvent formé d'une combinaison des différentes molécules naturelles semblables ou dérivées ayant souvent les mêmes activités biologiques ou complémentaires. Un tel extrait devient alors à lui seul une multithérapie. C'est le cas de la tisane de l'*Artemisia annua* ou *afra* qui est à elle seule gamétocytocidaire, immunoreconstituante, antipyrétique, et composée de plusieurs molécules. L'*Artemisia* n'est pas toxique, administré par voie orale, et disponible à faible coût.

2. Pour rassurer les fonctionnaires de l'OMS qui exhortent l'utilisation de l'artémisinine associée à une autre molécule antipaludéenne (Artemisinin-based Combination Therapy), on peut associer au nouveau candidat phytomédicament, l'*Artemisia* à une autre plante ayant les mêmes caractéristiques pharmacologiques. On pourrait ainsi avoir une *Artemisia*-based Combination Therapy).

Mise en œuvre de la solution endogène Africaine

La mise en œuvre de la solution se fait sous le nom de Biopaludrine comme candidat phytomédicament, une combinaison de l'*Artemisia annua* ou *Afra* avec d'autres plantes déjà connues pour leur efficacité contre le paludisme en bithérapie ou trithérapie voir même en quadrithérapie avec la possibilité d'alterner les plantes avec des plantes plus efficaces et plus disponibles. C'est le principe de la poly-phytothérapie alternative et combinatoire (PPTAC) propre à la médecine ancestrale Africaine [56]. L'utilisation du PPTAC pour l'éradication du paludisme est possible, compte tenu de la grande variété de plantes très efficaces utilisées par les guérisseurs traditionnels pour soigner le paludisme en Afrique.

Le principe de la PPTAC



Combinaison

$$C_{n,k} = \frac{n!}{k!(n-k)!}$$
$$C_{6,3} = \frac{6!}{3!(6-3)!} = 20$$

Alternance

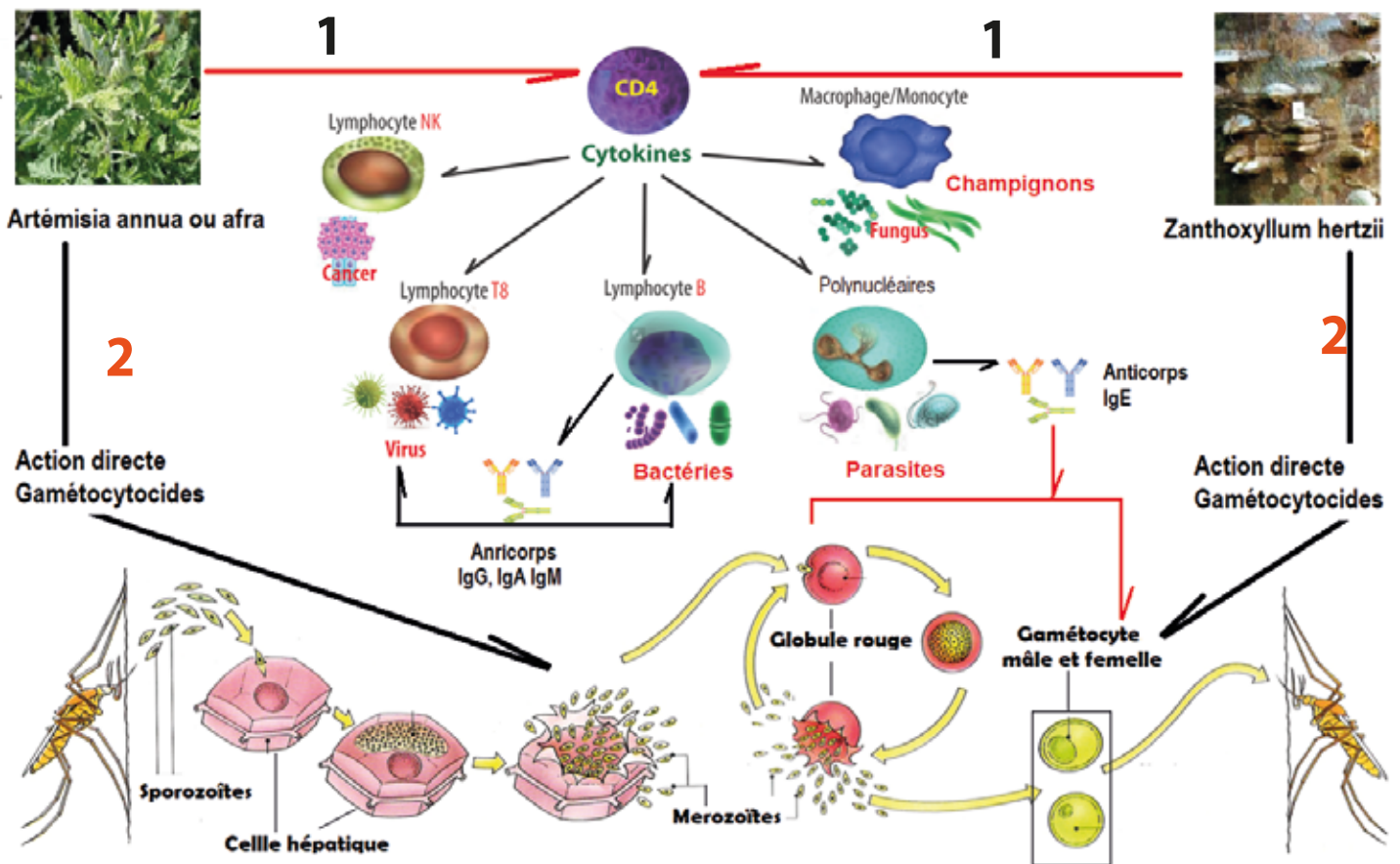
$$C_{n,k} = \frac{n!}{(n-k)!}$$
$$C_{6,3} = \frac{6!}{(6-3)!} = 120$$

Principe de la polyphytothérapie alternative et combinatoire (PPTAC).

Cette technique montre que la combinaison des extraits des différentes plantes peut conduire à disposer de plusieurs formulations de candidats phytomédicaments. A cette combinaison raisonnée on y ajoute le principe d'alternance de plante selon leur disponibilité, on amplifie la probabilité d'avoir des bons candidats médicaments [Eto, 2019].

Ce concept permet d'avoir à la disposition des professionnelles de la santé des molécules pour éviter la résistance aux antipaludéens. Exemple de la composition de la Biopaludrine un antipaludéen qui permet de combiner dans une seule formule, les plantes ayant des propriétés gamétocytocides et un immunoreconstituant. Il existe des plantes qui présentent les deux propriétés pharmacologiques à la fois. Cette figure montre que si on dispose de 6 plantes antipaludéennes (k) et qu'on désire faire une formulation contenant 3 plantes seulement (n). L'analyse combinatoire montre qu'il existe 20 possibilités de combinaisons possibles et 120 possibilités d'alternance de plantes antipaludiques [56].

La Biopaludrine, une des solutions Africaine pour lutter contre le paludisme



Principe de la polyphytothérapie alternative et combinatoire (PPTAC). Cette figure montre une des possibilités de l'utilisation de deux plantes (*Artemisia annua* ou *afra* et *Zanthoxylum heitzii*) ayant des mêmes activités biologiques. Les extraits aqueux des deux plantes sont des immunoreconstituants naturels car stimulent la production des CD4. Il est bien connu que les CD4 sont les chefs d'orchestres de l'immunité. Parmi les actions des CD4, il y'a la stimulation des polynucléaires et les lymphocytes B par le biais des cytokines qui à leur tour produisent les anticorps spécifiques pour les virus, bactéries et parasites. Les polynucléaires sont des cellules qui luttent contre les parasites comme ceux du paludisme (schizontes, plasmodium, gamétocytes mâles et femelles). Le rôle important des anticorps principalement les IgE dans le paludisme a été rapporté dans plusieurs travaux. De plus, plusieurs études ont montré que les extraits aqueux de l'*Artemisia annua* et *afra* ainsi que les extraits du *Zanthoxylum heitzii* ont une action gamétocytocide sur les gamétocytes mâles et femelles voir les mérozoïtes.

Références bibliographiques

- [1] G Waugh Scott. Prophylaxie à la quinine dans le paludisme. Brit Med Journal, 1918, 11 mai.
- [2] NJ Serlin, JR Lisa. Une technique de concentration pour les gamétocytes du paludisme estivo-atumnal. Am J Clin Pathology 1942, 12, p8.
- [3] Abdoulaye A. Djimde, Amelia W. Maïga. Dynamique de la clairance des gamétocytes après traitement par artésunate oral du paludisme à falciparum non compliqué chez les enfants maliens. Parasite, 2016 ; 23 : 3.
- [4] PT Giao, TQ Binh, PA Kager, HP Long, N Van Thang, N Van Nam et PJ de Vries. L'artémisinine pour le traitement du paludisme à falciparum non compliqué : y a-t-il une place pour la monothérapie. Am J Trop Med Hyg, 2001 65690-695.
- [5] Munyangi J, Lutgen P, Cornet-Vernet L., Artemisia plants : une arme mortelle contre les maladies tropicales. Essais Int J Clin Res 2016, 109. doi.org / 10.15344 / ijcr / 2016/109.
- [6] Elfawal MA, Towler MJ, Reich NG, Weathers PJ, Rich SM. L'*Artemisia annua*, plante entière séchée, ralentit l'évolution de la résistance aux médicaments antipaludiques et surmonte la résistance à l'artémisinine. Proc Natl Acad Sci U S A. 20 janvier 2015 ; 112 (3) : 821-6. doi: 10.1073 / pnas.1413127112.
- [7] P. Moyo, ME Botha., Inhibition in vitro de la viabilité des gamétocytes de stade précoce et avancé de *Plasmodium falciparum* par des extraits de huit espèces végétales sud-africaines traditionnellement utilisées. Journal of Ethnopharmacology. 2016. 185 235-242.
- [8] André Lin Ouédraogo, Teun Bousema, Sake J de Vlas, Nadine Cuzin-Ouattara, Jan-Peter Verhave et Robert Sauerwein. La plasticité de la gamétocythémie à *Plasmodium falciparum* par rapport à l'âge au Burkina Faso. Malaria Journal 20109 : 281 DOI : 10.1186 / 1475-2875-9-281.
- [9] Sawa P, Shekalaghe SA, Drakeley CJ, Sutherland CJ, Mweresa CK, Bousema T. Malaria transmission after artemether-lumefantrine and dihydroartemisinin-piperazine: a randomized trial. J Infect Dis. 1 juin 2013; 207 (11): 1637-45. doi: 10.1093 / infdis / jit077.
- [10] MJ Delves, A Ruecker. Mâle et femelle de *Plasmodium falciparum* Les gamétocytes matures présentent des réponses différentes aux antipaludiques. Antimicrob. Ag Chemother. Juillet 2013 vol. 57 no. 7. 3268-327.
- [11] Bernadette J Huho, Gerard F Killeen, Heather M Ferguson, Adriana Tami, Christian Lengeler, la polythérapie à base d'artémisinine ne réduit pas de manière mesurable l'infectiosité humaine en vecteurs dans un contexte de transmission intense du paludisme. Journal du paludisme 2012.11: 118.

- [12] Alfred B Tiono, Alphonse Ouédraogo, Bernhards Ogutu, Un essai contrôlé, parallèle et randomisé en grappes de dépistage et de traitement à l'échelle communautaire des porteurs asymptomatiques de *Plasmodium falciparum* au Burkina Faso. *Journal du paludisme* 2013.12: 79 DOI: 10.1186 / 1475-2875-12-79
- [13] Johanna M. Roth, Patrick Sawa, Dynamique des gamétocytes de *Plasmodium falciparum* après traitement pyronaridine-artésunate ou artéméter-luméfántrine *Malaria Journal* 2018 17 : 223, 4
- [14] Sylvain Gandon, Margaret J. Mackinnon, Sean Nee et Andrew F. Read. Vaccins imparfaits et évolution de la virulence des pathogènes. *Nature* 414, 751-756 (13 décembre 2001) doi: 10.1038 / 414751a
- [15] A Olotu, G Fegan, P Bejon. Efficacité sur sept ans du vaccin antipaludique RTS, S / AS01 chez les jeunes enfants africains. *NEJM*, 2016, 374, 2519-2529.
- [16] Schneider P, Bousema JT, Gouagna LC, Otieno S, van de Vegte-Bolmer M, Omar SA, Sauerwein RW : les densités submicroscopiques de gamétocytes de *Plasmodium falciparum* entraînent fréquemment une infection par les moustiques. *Am J Trop Med Hyg* 2007, 76 : 470-474
- [17] Ouedraogo AL, Bousema T, Luty AJ, Sauerwein R. Contribution substantielle du portage submicroscopique des gamétocytes *Plasmodium falciparum* au réservoir infectieux dans une zone de transmission saisonnière. *PLoS One* 2009, 4: e8410
- [18] Muirhead-Thomson RC. Facteurs déterminant le véritable réservoir d'infection à *Plasmodium falciparum* et *Wuchereria bancrofti* dans un village d'Afrique de l'Ouest. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1954, 48: 208-225.
- [19] D Bunna, T Harinsuta. S Pinichpongse, P Suntharasamai. Un essai randomisé en ouvert sur l'artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine avec ou sans primaquine pour l'élimination de la parasitémie sous-microscopique à *P. falciparum* et du portage des gamétocytes dans l'est du Soudan. Rapport scientifique, 2007. Vol 2.
- [20] Alves FP, Gil LH, Marrelli MT, Ribolla PE, Camargo EP, Da Silva LH. Les porteurs asymptomatiques de *Plasmodium* spp. Comme source d'infection pour les moustiques vecteurs du paludisme en Amazonie brésilienne. *J Med Entomol.* 2005 septembre ; 42 (5): 777-9.
- [21] Dieudonné Makaba Mvumbi, Thierry Lengua Bobanga, Georges LeloMvumbi, Haute prévalence de l'infection à *Plasmodium falciparum* chez les individus asymptomatiques de la République démocratique du Congo. *Malaria Research and Treatment Volume* 2016, Article ID 5405802, 4 pages doi.org/10.1155/2016/5405802.
- [22] Renaud Lacroix, Jacob C Koella. L'infection par le paludisme augmente l'attrait des humains pour les moustiques *PLOS* 2009. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.0030298>
- [23] CJ Drakeley, Akim NI, Sauerwein RW, Greenwood BM, Targett GA. 2000. Estimations du réservoir infectieux de paludisme à *Plasmodium falciparum* en Gambie et en Tanzanie. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94: 472-6. 10.1016 / S0035-9203 (00) 90056-7 [PubMed] [Cross Ref].
- [24] Drakeley CJ, Bousema JT, Akim NI, Teelen K, Roefien W, Lensen AH. 2006. L'immunité réductrice de transmission est inversement proportionnelle à l'âge chez les porteurs de gamétocytes de *Plasmodium falciparum*. *Parasite Immunol* 28: 185-90. 10.1111 / j.1365-3024. 2005. 00818.x [PubMed] [Ref croisé]
- [25] Mostafa A. Elfawal, Melissa J. Towler, Nicholas G. Reich, Pamela J. Weathers et Stephen M. Richa, L'Artemisia annua, plante entière séchée, ralentit l'évolution de la résistance aux médicaments antipaludiques et surmonte la résistance à l'artémisinine. *Proc Natl Acad Sci US A.* 20 janvier 2015; 112 (3): 821-826.
- [26] Mahendra Rai, Kateryna Kon, Lutte contre la résistance multidroge avec des extraits de plantes, des huiles essentielles et leurs composants. *Presse académique* 2013 [27].
- [27] Lin PY, Feng ZM, Pan JQ, Zhang D, Xiao LY. Effets de l'artésunate sur la fonction immunitaire chez la souris. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1995 Septembre ; 16 (5) : 441-4.
- [28] T Naotunne, ND Karunaweera, KN Mendis. L'inactivation médiée par les cytokines des gamétocytes du paludisme dépend de la présence de globules blancs et implique des intermédiaires azotés réactifs. *Immunologie* 1993 78. 555-562.
- [28.] Julie Gutman, Dyson Mwandama, Ryan E Wiegand, Joseph Abdallah, Nnaemeka C Iriemenam, Efficacité in vivo de la sulfadoxine-pyriméthamine pour le traitement de la parasitémie asymptomatique chez les femmes enceintes dans le district de Machinga, Malawi. *Journal du paludisme* 2015.14: 197. DOI : 10.1186 / s12936-015-0710-7.
- [29] Julie Gutman, Dyson Mwandama, Ryan E Wiegand, Joseph Abdallah, Nnaemeka C Iriemenam, Efficacité in vivo de la sulfadoxine-pyriméthamine pour le traitement de la parasitémie asymptomatique chez les femmes enceintes dans le district de Machinga, Malawi. *Journal du paludisme* 2015.14: 197. DOI : 10.11
- [30] S. Enosse GA Butcher G. Margos J. La transmission du paludisme par les moustiques : les effets de l'atovaquone-proguanil (Malarone™) et de la chloroquine. *Transactions de la Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, Volume 94, N. 1, 1.
- [31] Flambement A, lire AF. La chloroquine augmente la gamétocytogenèse de *Plasmodium falciparum* in vitro. *Parasitologie*, 1999, 118, 339-46.
- [32] Karen I. Barnes, Francesca Little, Aaron Mabuza et Nicholas J. White Gamétocytémie accrue après le traitement : un indicateur parasitologique précoce de la résistance émergente à la sulfadoxine-pyriméthamine dans le paludisme à *Falciparum*. *J Infect Diseases*, 2008, 197, 1605-1613
- [33] Harijani Ardi Marwoto, Production de gamétocytes chez les patients atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum* traités par Fansidar. *Bul Penelit Kesehatan*, 1986 14 (1).
- [34]. Elizabeth Pennisi. Système immunitaire faible ? Le paludisme ne s'en soucie pas. *Science*, 5 juillet 2013.
- [35] Portugal S, Moebius J, Skinner J, Doumbo S, Doumtabe D, Kone Y, et al. (2014) Contrôle dépendant de l'exposition de l'inflammation induite par le paludisme chez les enfants. *PLoS Pathog* 10 (4) : e1004079.
- [36] Miriam K. Laufer, Joep JG van Oosterhout, Philip C. Thesing, Feston Thumba, Eduard E. Zijlstra, Stephen M. Graham, Terrie E. Taylor et Christopher V. Plowe. Impact de l'immunosuppression associée au VIH sur l'infection et la maladie du paludisme au Malawi. *J Inf Dis.*, 2006, 193, 872-878.
- [37] Michael O. Iroezindu, Emmanuel I. Agaba, Association de l'immunosuppression induite par le VIH et du paludisme clinique chez les adultes nigériens, *Afr. J. Infect. Dis.* (2012) 6 (2) : 48 – 53.
- [38] Kirinyet JK, Esamai, FO, Magambo, JK, Mkoji, GM Effet de l'infection à VIH sur les résultats du traitement antipaludique chez les patients de l'hôpital Moi Teaching and Referral, Eldoret, Kenya. *International Journal of Advanced Research* (2013), Volume 1, Numéro 3, 140-149
- [39] Shah SN, Smith EE, Obonyo CO, Kain KC, immunosuppression contre le VIH et efficacité antipaludique : sulfadoxine-pyriméthamine pour le traitement du paludisme non compliqué chez les adultes infectés par le VIH à Siaya, Kenya. *J Infect Dis.* 1 décembre 2006 ; 194 (11): 1519-28.
- [40] *J Vect Borne Dis* 44, juin 2007, p. 111-115
- [41] Constant Kansango Tchandema, Pierre Lutgen Essais in vivo sur les effets thérapeutiques des Artemisia Annuia et Artemisia Afra encapsulés. *GJRA Global Journal for Research analyse* 2016 Juin, ISSN No2277-8160.
- [42]. J Munyangi, L Cornet-Vernet, P Lutgen, *Int J Clin Res Trials* 2016, 1: 109 [http:// dx. doi.org/ 10.15344/ ijcrt/2016/109](http://dx.doi.org/10.15344/ijcrt/2016/109)
- [43]. Harin A. Karunajeewa et Ivo Mueller. Quelle est l'importance de la clairance des gamétocytes après un traitement antipaludique ? *BMC Medicine* 2016 14 : 93 DOI : 10.1186 / s12916-016-0641-3
- [44] Rashad Abdul-Ghani, Leonardo K. Basco, John C. Beier et Mohammed AK Mahdy Inclusion des paramètres gamétocytaires dans les études d'efficacité des médicaments antipaludiques : combler une lacune négligée nécessaire à l'élimination du paludisme. *Journal du paludisme* 2015.14 : 413 DOI : 10.1186 / s12936-015-0936-4.
- [45] NJ Serlin, JR Lisa. Technique de concentration des gamétocytes du paludisme estivo-automne. Hôpital de la ville de New York, 1940.
- [46] JG Thompson A Robertson, La structure et le développement des gamétocytes de *Plasmodium falciparum* dans les organes internes et la circulation périphérique. *Transactions de la Société royale de médecine tropicale et d'hygiène.* Vol 29. N. juin 1935.
- [47] P Gautret, A Motard, Infectivité périodique des gamétocytes *Plasmodium* au vecteur, *Parasite*, 1999, 6, 103-111.
- [48] Smalley ME, Sinden RE. Gamétocytes de *Plasmodium falciparum* : leur longévité et leur infectivité. *Parasitologie.* 1977 février ; 74 (1) : 1-8.
- [49] Natural products from *Zanthoxylum heitzii* with potent activity against the malaria parasite (2016). Goodman et al. *Malar J* (2016) 15 :481 DOI 10.1186/s12936-016-1533.
- [50] Insecticidal Activities of Bark, Leaf and Seed Extracts of *Zanthoxylum heitzii* against the African Malaria Vector *Anopheles gambiae* (2014). Overgaard et al. *Molecules* 2014, 19, 21276-21290 ; doi:10.3390/molecules191221276.
- [51] Identification of chemical constituents of *Zanthoxylum heitzii* stem bark and their insecticidal activity against the malaria mosquito *Anopheles gambiae* (2015). Moussavi et al. *Parasites & Vectors* (2015) 8 :503 DOI 10.1186/s13071-015-1113-x
- [52] N.Q. Liu, F. Van der Kooy, R. Verpoorte. *Artemisia afra*: A potential flagship for African medicinal plants? *South African Journal of Botany* 75 (2009) 185-195.
- [53] Natural products from *Zanthoxylum heitzii* with potent activity against the malaria parasite (2016). Goodman et al. *Malar J* (2016) 15 :481 DOI 10.1186/s12936-016-1533.
- [54] Insecticidal Activities of Bark, Leaf and Seed Extracts of *Zanthoxylum heitzii* against the African Malaria Vector *Anopheles gambiae* (2014). Overgaard et al. *Molecules* 2014, 19, 21276-21290 ; doi :10.3390/molecules191221276.
- [55] Identification of chemical constituents of *Zanthoxylum heitzii* stem bark and their insecticidal activity against the malaria mosquito *Anopheles gambiae* (2015). Moussavi et al. *Parasites & Vectors* (2015) 8 :503 DOI 10.1186/s13071-015-1113-x.
- [56] Eto, B., *Clinical phytopharmacology improving health care in developing countries.* 2019: LAP Lambert academic publishing.