

# THÉRAPEUTIQUE

## L'artémisinine et l'artésunate dans le traitement du paludisme au Vietnam (1984-1999).

**Vu Thi Phan**

Ex-directrice de l'Institut national de malarologie, de parasitologie et d'entomologie  
Conseiller du programme national de lutte antipaludique  
6 av. Ly Thuong-Kiet, Hanoi, Vietnam.

Manuscrit n°2252. "Thérapeutique". Reçu le 21 novembre 2000. Accepté le 26 décembre 2001.

**Summary:** Artemisinin & artesunate.

The long history of the use of *Artemisia annua* L. to treat malaria (called Quinghao in China and Thanh hao in Vietnam) has led Vietnamese scientists to manufacture locally preparations of artemisinin and artesunate, to test their tolerance for human beings as well as their efficiency in treating *P. falciparum* and *P. vivax* infections. Associating these drugs with antibiotics (such as tetracyclin or doxycyclin) could be an interesting topic for future research. Under the auspices of the National Program against Malaria, specialists will try to prevent the occurrence of drug resistance in *Plasmodium* and to propose new associations of drugs.

**Résumé :**

L'histoire de l'utilisation d'*Artemisia annua* L. contre le paludisme en Chine (sous le nom de Quinghao) et au Viet-Nam (Thanh hao) a conduit les chercheurs vietnamiens à fabriquer localement des formes pharmaceutiques utilisables d'artémisine et d'artésunate et à tester leur innocuité pour l'homme et leur efficacité sur *P. falciparum* et *P. vivax*. L'association de ces médicaments avec des antibiotiques (tétracycline ou doxycycline) ou un autre antipaludique (proguanil) semblerait une voie de recherche pleine d'avenir. Dans le cadre du Programme national de lutte antipaludique, les spécialistes vont tenter de prévenir d'éventuelles résistances de *Plasmodium* à ces agents thérapeutiques et proposer de nouvelles associations.

malaria  
qinghao-su  
therapeutics  
artemisinin  
artesunate  
doxycyclin  
Viet-Nam  
South-East Asia

paludisme  
qinghao-su  
thérapeutique  
artémisinine  
artésunate  
doxycycline  
Viet-Nam  
Asie du Sud-est

## Introduction

Dès 1972, les auteurs chinois ont publié la découverte du quinghaosu (artémisinine), extrait de la plante médicinale Quinghao (*Artemisia annua* L.) employée dans le traitement du paludisme en Chine depuis quelques millénaires. Dans la littérature médicale vietnamienne, cette plante (Thanh hao en vietnamien) a été utilisée dans le traitement du paludisme depuis le XIV<sup>e</sup> siècle par l'éminent médecin de cette époque Tue Tinh.

Du fait du manque d'informations sur le quinghaosu, mais attirés par son efficacité sur *Plasmodium falciparum* chimiorésistant, les chercheurs vietnamiens ont mené des études intensives, multidisciplinaires, précliniques et cliniques à son sujet, de 1984 à 1991, et ont réussi :

- à confirmer l'existence de l'*Artemisia annua* L au Vietnam et à dessiner une carte de répartition géographique de cette plante ;
- à réglementer la méthode de culture de cette plante dans diverses régions climatiques du Vietnam ;
- à extraire de l'*Artemisia annua* L vietnamien un produit chimique : l'artémisinine de production vietnamienne dont les caractéristiques physiques, chimiques, pharmacologiques et

thérapeutiques ne cèdent en rien à l'artémisinine de production chinoise ;

- à faire adopter, en 1991, l'artémisinine par le Ministère de la santé vietnamien dans la liste officielle des médicaments antipaludiques utilisés dans le Programme national de lutte antipaludique (dans cette liste figurent également : la quinine, la méfloquine, la primaquine, la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine ; ces deux derniers antipaludiques sont seulement utilisés dans les régions où *P. falciparum* est encore sensible ou bien là où *P. vivax* prédomine).

## Artémisinine et artésunate

L'artémisinine et l'artésunate sont des médicaments antipaludiques de grande importance au Vietnam. Parmi les dérivés de l'artémisinine (artésunate, artémether, artéether, dihydroartémisinine) étudiés, l'artésunate a été choisi en plus de l'artémisinine ; il est fabriqué et employé de plus en plus fréquemment.

Ses caractéristiques galéniques sont les suivantes :

**Présentations au Vietnam :**

- artémisinine : soit comprimé, capsule contenant 250 mg d'artémisinine,  
soit suppositoires contenant 100 mg, 200 mg, 300 mg, 500 mg d'artémisinine ;

- artésunate : comprimé contenant 50 mg d'artésunate, ou flacon pour injection contenant 60 mg d'artésunate (poudre).

#### Activité sur les espèces plasmodiales :

- efficace contre *P. falciparum* sensible, contre *P. falciparum* multirésistant et contre *P. vivax* ;
- schizontocide puissant, agissant plus rapidement que la quinine et la méfloquine ;
- disparition de la fièvre et des parasites du sang périphérique au bout de 24 à 56 heures ;
- action schizontocide puissante sur tous les stades plasmodiaux, contribuant à prévenir et à diminuer la formation des gamétocytes à partir des mérozoïtes.

#### Toxicité :

- elle est très faible : LD 50 *per os* 4228 mg/kg pour l'artémisinine et LD 50 *per os* 1150 mg/kg pour l'artésunate ; (chloroquine *per os* LD 50 : 400 mg/kg)
- élimination rapide pour une dose de 10 mg/kg/24 h, la demi-vie est de 120 à 156 minutes chez l'adulte et de 100 à 110 minutes chez l'enfant.

#### Indications :

L'artémisinine et son dérivé, l'artésunate, sont utilisés dans le traitement du paludisme, de préférence à *P. falciparum* chimiorésistant, pour soigner les cas de paludisme non compliqué ou pour traiter d'urgence les cas de paludisme sévère (accès pernicioeux).

#### Contre-indications :

femmes enceintes au cours du premier trimestre de la grossesse.

#### Posologies :

- plusieurs recherches ont démontré les doses convenables dans les formes simples :

durée du traitement : 5 jours

artémisinine : 1<sup>e</sup> jour : 20 mg/kg/24 h

2<sup>e</sup> à 5<sup>e</sup> jour : 10 mg/kg/24 h, (soit, pour un adulte de 50 kg, une dose totale de 3 g.)

artésunate : 1<sup>e</sup> jour : 4 mg/kg/24 h

2<sup>e</sup> à 5<sup>e</sup> jour : 2 mg/kg/24 h (soit, pour un adulte de 50 kg, une dose totale de 600 mg.)

On préférera les suppositoires chez les jeunes enfants, dans les cas avec vomissements, les cas graves et lorsqu'on n'a pas la possibilité de faire des injections ;

dose : 10 mg/kg/24 h

emploi de l'artésunate par voie intraveineuse ou intramusculaire dans les cas d'accès pernicioeux, à la dose de 1,2 mg/kg à 0, 4e, 24e, 48e heures et, après la sortie du coma, compléter *per os* jusqu'à 600 mg pendant 5 jours.

Avec les doses présentées ci-dessus, le taux de rechutes précoces (moins d'un mois) est inférieur à 20 %

#### Inconvénients :

Le taux des rechutes précoces est assez élevé (30-36 %), surtout dans les cas où la cure est inférieure à 5 jours avec des doses normales.

Les recherches cliniques, avant la confirmation officielle de la valeur de l'artémisinine et après l'emploi à grande échelle de ce médicament sur des milliers de malades avec positivité des étalements sanguins, ont démontré la possibilité de diminuer la fréquence des rechutes précoces, selon les protocoles suivants :

- il est recommandé de prolonger le traitement de 5 jours à 7 jours, afin de diminuer le pourcentage de rechutes précoces de 30-36 % à 10-20 %. Cette attitude est difficile à réaliser au niveau des structures sanitaires de base (hameau, commune) ;
- associer l'artémisinine ou l'artésunate avec un autre médicament antipaludique : tétracycline, doxycycline, méfloquine ou proguanil.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'association artémisinine + méfloquine, avec une réduction du pourcentage de récurrences précoces de 5 à 6 % pour une dose d'artémisinine de 10 mg/kg/24 h pendant 3 jours + méfloquine 15 mg/kg/24 h au 3<sup>e</sup> jour.

Avec la méfloquine à 20 mg/kg/24 h le 3<sup>e</sup> jour et la même dose d'artémisinine, le pourcentage de récurrences est réduit à presque 0 %.

- L'association artémisinine + tétracycline s'accompagne encore d'un taux de récurrences précoces de plus de 30 % ;

- l'association artémisinine + doxycycline réduit le taux de récurrences précoces à 6/7 %, aux doses suivantes :

artémisinine : 10 mg/kg/24 h pendant 5 jours

doxycycline : 2 mg/kg/24 h pendant 5 jours ;

- l'association artémisinine + proguanil permet d'obtenir un faible taux de récurrence : 3 à 7% (mais, dans ce cas, le nombre de malades étudiés est encore limité), selon la posologie :

artémisinine : 20 mg/kg/24 h pendant 5 jours

proguanil : 8 mg/kg/24 h pendant 5 jours.

#### Impact de l'artémisinine et de l'artésunate dans la lutte antipaludique au Vietnam

De 1991 à 1997, en association à la lutte contre les vecteurs par les pyréthroïdes, l'artémisinine et l'artésunate ont agi sur la morbidité et la mortalité paludiques à l'échelle nationale :

- réduction de la morbidité : 59 % ;

- réduction de la mortalité : 97 %.

#### Problèmes restant à résoudre :

- prévention de la résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine et à l'artésunate ;

- association avec les autres antipaludiques pour réduire le taux de récurrences précoces ;

- recherche de nouveaux médicaments pouvant être associés.

#### Production de l'artémisinine et de l'artésunate dans le pays :

- près de 2 tonnes sont fabriquées chaque année pour satisfaire les besoins du Programme national de lutte antipaludique ;

- le prix de revient est environ la moitié de celui de la méfloquine.

## Références bibliographiques

### Travaux concernant l'artémisinine et l'artésunate effectués au Viet Nam

1. ASHTON M, TOUFIGH G, HAI TN *et al.* - Artemisinin pharmacokinetics in healthy adults after 250, 500, 100 mg single oral dose. *Biopharmaceutics & Drug disposition*, 1998, 9, 245-250.
2. BUI DAI, VU BANG DINH *et al.* - Etude comparée de l'efficacité du traitement du paludisme à *P. falciparum* par l'artémisinine, la méfloquine et la quinine (en vietnamien). *Bulletin d'information sur la lutte contre le paludisme et les maladies parasitaires de NIMPE*, 1992, 1, pp 120a-120b.
3. DOAN HANH NHAN, NGUYEN DIEU THUONG, TRAN THI UYEN - Recherche sur *P. falciparum* chloroquine résistant et efficacité du traitement par la quinine, la méfloquine, l'halofantrine et l'artémisinine à Khanh Nam, Khanh Hoa (en vietnamien). *Bulletin d'information sur la lutte contre le paludisme et les maladies parasitaires de NIMPE*, 1996, 2, 43-48.
4. DUC DD, DE VRIES PJ, KHANH NX, BINH LN, KAGER PA & VAN BOXTEL CJ. - The pharmacokinetics of a single dose of artemisinin in healthy vietnamese subjects. *Am J Trop Med Hyg*, 1994, 51, 785-790.

5. HIEN TT- An overview of clinical use of artemisinin and its derivatives in the treatment of *falciparum* malaria in Vietnam. *Trans R Soc Trop Med Hygiene*, 1994, **88**, supplement 1, 1-8.
6. LE DINH CONG - Results of malaria control in Vietnam 1992-1997 & malaria control plan for 1998-2000. *Mekong Malaria Forum*, 1998, **1**, 9-10.
7. LE DINH CONG, NGUYEN DUY SY, DOAN HANH NHAN *et al.*- Effectiveness and efficacy of artemisinin produced in Vietnam for malaria treatment in Vietnam. Report Second Global Meeting on Parasitic Diseases. Hyderabad India Aug. 1997 pp 1-15.
8. LE NGUYEN BINH, PHAM THI YEN, NGUYEN BA NEN, DANG CAM THACH, PHAM THI LA & LE DINH CONG - Efficacy and effectiveness of five day treatment of uncomplicated *falciparum* with artemisinin or artesunate in Vietnam. *Southeast Asian J Trop Med & Public Health*, 1999, **3**, 3-6.
9. NGUYEN DUY SY - Affirmation de la chimiorésistance de *P. falciparum* au Vietnam et étude du traitement par l'artémisinine et l'artésunate. Thèse en sciences médicopharmaceutiques. Académie de médecine militaire, 1995 (en vietnamien).
10. TRIEU NGUYEN TRUNG - Etude sur le traitement de *P. falciparum* chimio-résistant par des médicaments spécifiques dans diverses zones de la bordure maritime au centre Vietnam. Thèse en sciences médicopharmaceutiques. Institut de Médecine de Ha Noi, 1993 (en vietnamien).
11. TRINH KIM ANH, NGUYEN VAN KIM *et al.*- Comparaison des résultats dans le traitement de 106 cas d'accès pernicieux venant des différentes zones malariologiques du Sud Vietnam par la quinine en perfusion veineuse et l'artésunate par voie intraveineuse (en vietnamien). *Bulletin d'information sur la lutte contre le paludisme et les maladies parasitaires de l'Institut national de Malariologie, de Parasitologie et d'Entomologie (NIMPE)*, 1993, **2**, 28-35.
12. TRINH NGOC HAI, LE DINH CONG, NGUYEN DUY SY, ASHTON M, JACDEW SIDHU *et al.*- Etude comparée de la pharmacodynamique de l'artémisinine chez les malades paludéens par *P. falciparum* non compliqués adultes et infantiles (en vietnamien). *Annales de travaux de recherche scientifique de NIMPE*, 1997, pp 262-269.
13. TRUONG VAN NHU, NGUYEN DUY SY, PHAM DANG BINH - Etude de la toxicité aiguë et subaiguë de l'artésunate sur les animaux d'expérimentation (en vietnamien). *Bulletin d'information sur la lutte contre le paludisme et les maladies parasitaires de NIMPE*, 1996, **1**, 39-47.
14. VU THI PHAN - Epidémiologie du paludisme et lutte antipaludique au Vietnam (en français). Editions médicales Ha Noi, 1998, pp 42, 189-190.