



Table des matières

À propos de l'auteur	17
Liste des contributeurs	19
Avant-propos	21
Préface	29
L'histoire de la découverte de l'artémisinine	33
Partie 1 <i>Artemisia annua</i> L.	45
Chapitre 1 • Introduction	47
1 L'histoire de l' <i>Artemisia annua</i> L. et son efficacité contre le paludisme	48
Références	52
Chapitre 2 • Études de l'Herba Artemisiae Annuae certifiée et confondue	53
1 Une révision du nom chinois de la plante d'armoise douce	53
2 Étude de marché sur le commerce de l'Herba Artemisiae Annuae	55
3 Plantes d'origine d' <i>Artemisia annua</i> L. et ses cinq congénères confondus	56
3.1 <i>Artemisia annua</i> L.	56
3.2 <i>Artemisia apiacea</i> Hance	57
3.3 <i>Artemisia scoparia</i> Waldst. et Kit.	58

3.4	<i>Artemisia capillaris</i> Thunb	59
3.5	<i>Artemisia japonica</i> Thunb	60
3.6	<i>Artemisia eriopoda</i> Bunge	60
4	Études pharmacognostiques et physicochimiques de l' <i>Artemisia annua</i> L. et ses cinq congénères confondus	61
4.1	<i>Artemisia annua</i> L.	62
4.2	<i>Artemisia apiacea</i> Hance	68
4.3	<i>Artemisia scoparia</i> Waldst. et Kit.	70
4.4	<i>Artemisia capillaris</i> Thunb	73
4.5	<i>Artemisia eriopoda</i> Bunge	75
4.6	<i>Artemisia japonica</i> Thunb	77
5	Chromatographie en couche mince (CCM)	83
6	Étude des constituants chimiques de l' <i>A. annua</i> L. et de ses congénères confondus	85
7	Recherche dynamique sur les constituants chimiques de l' <i>A. annua</i> L.	89
	Références	93

Chapitre 3 • Recherche sur l'*Artemisia annua* L. pour le traitement du paludisme

1	Recherches sur les ingrédients antipaludiques actifs dans les herbes	96
1.1	Exploration et identification	96
1.2	Recherche sur la pharmacodynamie du principe actif dans la fraction neutre de l' <i>Artemisia annua</i> L.	99
1.3	Recherches sur la sécurité du principe actif dans la fraction neutre de l' <i>Artemisia annua</i> L.	100
1.4	Première étude sur l'efficacité clinique du principe actif dans la fraction neutre de l' <i>Artemisia annua</i> L.	103
2	Séparation et purification de l'ingrédient actif (artémisinine) et détermination de son efficacité antipaludique et de sa structure chimique	107
2.1	Découverte de l'artémisinine	107
2.2	Recherches sur la sécurité de l'artémisinine et la détermination de l'effet antipaludique clinique	109
2.3	Identification de la structure chimique de l'artémisinine	113
3	Première mesure de la configuration absolue de l'artémisinine avec diffusion anormale de l'atome d'oxygène en Chine	116
3.1	Expérience et traitement de données	116
3.2	Détermination de la structure	118
3.3	Modification de la structure	122
3.4	Détermination de la configuration absolue	124

Chapitre 4 • Avancées des recherches sur les ingrédients chimiques dans l'<i>Artemisia annua</i> L.	133
1 Terpénoïdes	134
1.1 Composés sesquiterpènes	134
1.2 Autres terpénoïdes	138
2 Autres composés	140
2.1 Coumarines	140
2.2 Flavonoïdes	140
2.3 Composés aliphatiques et énynes	142
2.4 Autres composés	142
3 Analyse par chromatographie en phase gazeuse des huiles volatiles	144
Références	147
Chapitre 5 • Études sur le contrôle de la qualité du Qinghao	149
1 Artémisinine	149
1.1 Identification de l'artémisinine dans le Qinghao par CCM	149
1.2 Détermination de l'artémisinine dans le Qinghao (partie aérienne de l' <i>Artemisia annua</i> L.)	150
2 Scopolétine	154
2.1 Identification de la scopolétine dans le Qinghao par CCM	154
2.2 Détermination de la scopolétine dans le Qinghao (partie aérienne de l' <i>Artemisia annua</i> L.)	155
Référence	157
Chapitre 6 • Études sur les actions pharmacologiques de l'<i>Artemisia annua</i>	159
1 Études sur les actions antipyrétiques, résistantes à la chaleur, anti-inflammatoires, analgésiques et antimicrobiennes de l' <i>Artemisia annua</i>	160
1.1 Portion d'eau extraite	161
1.2 Portion extraite par solvant	170
1.3 Test anti-inflammatoire de scopolétine	170
1.4 Tests antimicrobiens	173
1.5 Test de toxicité aiguë	175
2 Études sur les actions pharmacologiques des huiles volatiles de l' <i>Artemisia annua</i>	176
2.1 Études sur les actions expectorantes, antitussives et antiasthmatiques	176
2.2 Tests de toxicité des huiles volatiles de l' <i>Artemisia annua</i>	177
2.3 Études de formulation	179
2.4 Études cliniques	180

3	Progrès dans les études sur l'action pharmacologique et l'application clinique de l' <i>Artemisia annua</i>	181
3.1	Fonction d'immunomodulation	182
3.2	Activité antischistosomique	182
3.3	Action antivirale	182
3.4	Action antimicrobienne	183
3.5	Action anti-endotoxine	183
3.6	Action pharmacologique des ordonnances de l' <i>Artemisia annua</i>	184
3.7	Activité anti-appétante contre les parasites	185
3.8	Autres activités biologiques et applications cliniques	185
	Références	186

Chapitre 7 • Études sur la culture et le développement de l'*Artemisia annua* L.

1	Caractéristiques biologiques de l' <i>Artemisia annua</i> et de son développement	189
1.1	Culture d' <i>Artemisia annua</i>	189
1.2	Physiologie de la reproduction de <i>Artemisia annua</i>	192
1.3	Physiologie et biochimie de <i>Artemisia annua</i>	192
1.4	Fonctions structurales, biochimiques et physiologiques des trichomes glandulaires de <i>Artemisia annua</i>	194
1.5	Amélioration génétique	195
2	Culture tissulaire de <i>Artemisia annua</i>	196
2.1	Induction du calus et régénération de l'installation	196
2.2	Détermination de la teneur en artémisinine	197
3	Cultures de racines poilues de <i>Artemisia annua</i> L.	197
3.1	Cultures de racines poilues, de racines non transformées et de calus	198
3.2	Sélection de lignées de racines poilues à haut rendement d'artémisinine	198
3.3	Dynamique de la croissance et de la biosynthèse d'artémisinine de la racine poilue de <i>Artemisia annua</i>	199
4	Induction des grappes d'épis de <i>Artemisia annua</i> L.	200
4.1	Facteurs influençant l'induction des grappes d'épis <i>Artemisia annua</i>	200
4.2	Régulation des facteurs physico-chimiques sur la croissance des grappes d'épis et la biosynthèse d'artémisinine	203
4.3	Effets de la lumière, de la température et du cycle de croissance sur la croissance des grappes d'épis et la biosynthèse de l'artémisinine	206
5	Production d'artémisinine dans les bioréacteurs	208

6	Reproduction dans l'espace de <i>Artemisia annua</i> L.	209
6.1	Sélection de la souche à haut rendement	210
6.2	Culture en milieu naturel d'une souche spatiale SP-18 à haut rendement	210
6.3	Comparaison de la teneur en artémisinine des plantes SP-18 dans le Sud et dans le Nord de la Chine	211
	Remerciements	212
	Références	213
	Chapitre 8 • Ingénierie métabolique de <i>Artemisia annua</i> L.	215
1	Avancées dans la régulation moléculaire de la biosynthèse de l'artémisinine	215
1.1	La voie biosynthétique de l'artémisinine	216
1.2	Enzymes apparentées de la biosynthèse de l'artémisinine	219
1.3	Régulation génique de la biosynthèse de l'artémisinine	225
2	Mise en place du système de transformation génétique de <i>Artemisia annua</i>	226
2.1	Transformation génétique médiée par le plasmide Ri de <i>Artemisia annua</i>	226
2.2	Transformation génétique de <i>Artemisia annua</i> induite par le plasmide Ti	229
3	Transformation génétique de <i>Artemisia annua</i> par les gènes hétérologues et leurs influences sur la biosynthèse de l'artémisinine	231
3.1	Cultures racinaires poilues et analyse de la teneur en artémisinine de l' <i>Artemisia annua</i> transformée par le gène de la cadinène synthétase du coton (CAD)	231
3.2	Culture de racines poilues transformées par le gène FPS (Cotton Farnésyl-pyrophosphate Synthétase) et analyse de la teneur en artémisinine	233
3.3	Transformation par Ti de <i>Artemisia annua</i> Avec un gène recombinant de la farnésyl-Diphosphate synthétase (FPS) et une analyse de la teneur en artémisinine	234
4	Clonage et analyse fonctionnelle des gènes impliqués dans la biosynthèse d'artémisinine	235
4.1	Clonage et analyse enzymatique du gène de la farnésyl-diphosphate synthétase (FPS) de <i>Artemisia annua</i>	235
4.2	Clonage moléculaire, expression de <i>Escherichia coli</i> , et analyse moléculaire du gène Amorpha-4,11-diène Synthétase (ADS) de <i>Artemisia annua</i>	238
4.3	Clonage moléculaire, expression de <i>Escherichia coli</i> et organisation génomique du gène de la squalène synthétase (SQS) de <i>Artemisia annua</i>	242

5	Effets de la surexpression de <i>Artemisia annua</i> farnésyl-pyrophosphate synthétase sur la teneur en artémisinine dans <i>Artemisia annua</i>	247
5.1	Vecteur d'expression végétale recombinante et détection moléculaire des plantes transgéniques	248
5.2	Analyse de l'activité enzymatique du FPS et de l'artémisine dans le contenu de l' <i>Artemisia annua</i> transgénique	248
5.3	Effets de la surexpression du FPS endogène sur la régulation de la biosynthèse de l'artémisinine	249
6	Effets de la surexpression du gène ADS sur la régulation de la biosynthèse de l'artémisinine	250
7	Effet de l'expression du gène antisens squalène synthétase sur l'augmentation de la teneur en artémisinine dans <i>Artemisia annua</i>	252
7.1	Détection de la teneur en squalène dans les plantes transgéniques	252
7.2	Détection de la teneur en artémisinine dans les plantes transgéniques	253
7.3	Régulation de la biosynthèse d'artémisinine par l'expression du gène antisens squalène synthase	253
8	Effet de l'expression du gène antisens β -caryophyllène synthétase sur l'augmentation de la biosynthèse de l'artémisinine chez <i>Artemisia annua</i>	254
9	Effets de l'expression du gène <i>ipt</i> sur les caractéristiques physiologiques et chimiques de <i>Artemisia annua</i>	255
9.1	Expression du gène <i>ipt</i> dans les plantes transgéniques <i>Artemisia annua</i> et leurs changements physiologiques et biochimiques	256
9.2	La surexpression du gène <i>ipt</i> a augmenté la biosynthèse des cytokinines, de la chlorophylle et de l'artémisinine	257
10	Effets du gène <i>FPP1</i> , <i>CO</i> sur le temps de floraison de <i>Artemisia annua</i> et sur le lien entre la floraison et la biosynthèse d'artémisinine	258
10.1	Les effets des gènes promoteurs de fleurs sur le temps de floraison de <i>Artemisia annua</i> transgénique	258
10.2	Absence de lien direct entre la floraison et la biosynthèse d'artémisinine	258
	Remerciements	260
	Références	260

Partie 2 Artémisinine 265

Chapitre 9 • Introduction à l'artémisinine 267

Chapitre 10 • Structure et propriétés de l'artémisinine 271

1	Aperçu de la structure de l'artémisinine	271
---	------------------------------------------	-----

2	Propriétés chimiques et réactions de l'artémisinine	273
2.1	Réaction du groupe Peroxy	273
2.2	Réduction du borohydrure	273
2.3	Autres réactions de réduction	273
2.4	Réactions avec les bases	275
2.5	Réactions avec les acides	275
2.6	Propriétés électrochimiques	276
3	Réactions colorées de l'artémisinine	276
3.1	Réaction de condensation de PDAB	277
3.2	Essai à l'hydroxamate ferrique	277
3.3	Test à la 2,4-dinitrophénylhydrazine	277
3.4	Essai au m-dinitrobenzène alcalin	277
3.5	Réaction de la couleur de l'acide vanilline-sulfurique	277
3.6	Test en solution acide d'iodure de potassium	277
	Références	278

Chapitre 11 • Recherche sur les dosages de l'artémisinine 279

1	Réactions quantitatives de l'artémisinine et ses méthodes d'analyse	279
1.1	Réaction de l'iodométrie	280
1.2	Essai à l'hydroxamate ferrique	281
1.3	Réaction de base	281
1.4	Réaction de conversion d'acide après la réaction de base	282
1.5	Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)	283
1.6	Chromatographie en phase gazeuse (CG)	284
1.7	Méthylation de la réaction de base - produit de conversion d'acide	284
1.8	2,4-Dinitrophénylhydrazine (2,4-DNPH) Dérivation de la réaction de base - produit de conversion d'acide	285
2	Progrès dans les méthodes d'analyse de l'artémisinine	285
2.1	Polarographie par impulsions	285
2.2	Chromatographie en phase gazeuse (CG)	285
2.3	Numérisation par chromatographie sur couche mince (CCM)	286
2.4	Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP)	286
2.5	Chromatographie par fluide supercritique (CFS)	288
2.6	Dosage immuno-enzymatique (DIE)	288
2.7	Essai radio-immunologique (ERI)	289
	Références	289

Chapitre 12 • Recherche sur les méthodes d'extraction de l'artémisinine 293

1	De l'initiation de la technologie d'extraction et de séparation de l'artémisinine à la formation de la première ligne de production	294
---	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

2	Progrès de la recherche sur les techniques d'extraction et de séparation de l'artémisinine	296
2.1	Extraction avec des solvants organiques conventionnels	296
2.2	Extraction au solvant assistée par micro-ondes	298
2.3	Extraction de fluide supercritique (EFS)	299
2.4	Chromatographie à contre-courant à grande vitesse	300
	Références	301

Chapitre 13 • Recherche sur la méthode de synthèse de l'artémisinine 303

1	Synthèse totale	304
2	Semi-synthèse	307
	Références	307

Chapitre 14 • Études pharmacologiques sur l'artémisinine 309

1	Recherche sur l'effet antipaludique	309
1.1	Effet de l'artémisinine sur le plasmodium	309
1.2	Effet de l'artémisinine sur le plasmodium au stade tissulaire	313
1.3	Effet anti-recrudescence de l'artémisinine	314
1.4	Effet de l'artémisinine sur l'ultrastructure du plasmodium de rongeurs	315
2	Études de pharmacologie générale	325
2.1	Système nerveux	325
2.2	Système cardiovasculaire	325
2.3	Appareil respiratoire	326
3	Études pharmacocinétiques	327
3.1	Animaux	327
3.2	Corps humains	333
	Références	334

Chapitre 15 • Études toxicologiques de l'artémisinine 335

1	Toxicité aiguë	335
2	Toxicité subaiguë	336
2.1	Essai de toxicité subaiguë de l'artémisinine chez les rats	336
2.2	Test de toxicité subaiguë de l'artémisinine chez le singe	336
3	Toxicité particulière	337
3.1	Tests de mutation	337
3.2	Test de toxicité pour la reproduction	340
	Références	345

Chapitre 16 • Études cliniques de l'artémisinine	347
1 Acquisition du premier certificat de nouveau médicament de classe I des DPII pour l'artémisinine	348
2 L'artémisinine en comprimé	348
3 L'artémisinine en suppositoire	351
Références	352
Partie 3 Dihydroartémisinine	353
Chapitre 17 • Généralités sur la dihydroartémisinine	355
Références	359
Chapitre 18 • Préparation et identification de la dihydroartémisinine	361
1 Préparation de la dihydroartémisinine	361
1.1 Équation chimique	361
1.2 Préparation	361
2 Identification de la dihydroartémisinine	362
2.1 Analyse des éléments	362
2.2 Spectrométrie de masse	362
2.3 Analyse RMN	363
2.4 Analyse spectroscopique infrarouge	364
Chapitre 19 • Méthodes d'analyse et critères de qualité de la dihydroartémisinine	367
1 Paramètres physiques et chimiques de la dihydroartémisinine	367
1.1 Description	367
1.2 Identification	367
1.3 Contrôle	368
2 Chromatographie sur couche mince (CCM)	368
3 Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)	368
4 Spectrophotométrie UV	370
Chapitre 20 • Études pharmacologiques sur la dihydroartémisinine	371
1 Études sur la pharmacodynamique antipaludique	371
1.1 Tests in vivo	371
1.2 Propriétés pharmacodynamiques contre le <i>Plasmodium falciparum</i> in vitro	375

2	Études générales de pharmacologie	377
2.1	Système nerveux	377
2.2	Systèmes cardiovasculaire et respiratoire	380
3	Études pharmacocinétiques	382
3.1	Animaux	382
3.2	Homme	385
4	Effets de la dihydroartémisinine sur le développement de <i>Plasmodium yoelii</i> chez les moustiques	389
4.1	Matériaux et méthodes	390
4.2	Résultats	391
4.3	Discussion	394
	Références	394

Chapitre 21 • Études toxicologiques sur la dihydroartémisinine 395

1	Toxicité aiguë	395
1.1	Animaux	395
1.2	Méthodes d'analyse	395
1.3	Résultats	396
2	Toxicité subaiguë	396
2.1	Toxicité subaiguë chez les rats	396
2.2	Toxicité subaiguë chez les chiens	396
3	Toxicités spéciales	398
3.1	Tests de mutagénicité	398
3.2	Test de toxicité de reproduction	400
	Références	401

Chapitre 22 • Études cliniques sur la dihydroartémisinine 403

1	Dihydroartémisinine – Un autre certificat de nouveau médicament de classe I	403
2	Comprimés de dihydroartémisinine (nom commercial : COTECXIN comprimés)	405
2.1	Étude pharmacocinétique de Phase I	405
2.2	Étude clinique de phase I	405
2.3	Étude clinique de phase II	406
2.4	Étude clinique de phase III	412
2.5	Notice de la dihydroartémisinine comprimés	415
3	Suppositoires de dihydroartémisinine	416
	Remerciements	418

Partie 4	Avancées de la recherche sur les artémisinines	419
Chapitre 23	• Artémisinines	421
1	Artésunate	421
2	Artéméther	425
3	Artéether	428
	Références	431
Chapitre 24	• Les avancées de la recherche pharmacologique sur l'artémisinine dans le traitement du paludisme	433
1	Caractéristiques pharmacodynamiques	433
2	Pharmacocinétique	434
3	Mécanisme d'action	437
4	Effets secondaires	444
5	Résistance aux médicaments	445
	Références	447
Chapitre 25	• Les avancées de la recherche sur les dérivés de l'artémisinine et ses composés dérivés	451
1	Les dérivés de l'artémisinine	452
1.1	Les dérivés en C12	452
1.2	Les dérivés en C13	455
1.3	Les dérivés en C4	455
2	Les composés liés à la structure de l'artémisinine	456
2.1	Les composés liés à la structure de l'artémisinine avec pont peroxyde	456
2.2	Les composés liés à la structure de l'artémisinine déméthylée	457
2.3	Les composés liés à la structure de l'artémisinine décarbonylée	457
2.4	Les composés liés à la structure de l'artémisinine avec stéroïde	458
2.5	Les composés liés à la structure de l'artémisinine avec lactame	459
2.6	Les composés liés à la structure de l'artémisinine par ouverture de cycle	459
2.7	Les composés liés à la structure de l'artémisinine substituée par l'époxy-carbone-4,5	459
2.8	Structure des analogues simplifiés de l'artémisinine	460
2.9	Autres composés liés à la structure de l'artémisinine	461
	Références	461

Chapitre 26 • Étude des avancées sur d'autres effets pharmacologiques des artémisinines	465
1 Effet antitumoraux	466
1.1 Les effets antitumoraux des artémisinines	466
1.2 Le mécanisme antitumoral des artémisinines	467
2 Effets immunorégulateurs	469
2.1 L'action des artémisinines sur les maladies auto-immunes	469
2.2 L'étude du mécanisme d'action des artémisinines sur l'immunorégulation	470
3 Effet antibilharzien	472
4 Effet anti-inflammatoire	472
5 Effet de protection hépatique	473
6 Effet anti-arythmique	473
7 Effet antiviral	474
8 Effets sur le traitement de la toxoplasmose	474
9 Effet sur l'épérythrozoonose canine	474
10 Effet coccidiostatique	475
11 Effet anti-asthmatique	475
12 Effet contraceptif	475
Références	476
Annexe	481
Index	485