

## **anamed international**

Chers lecteurs, nous remercions Pierre Lutgen de l'ONG « Iwerliewen fir bedreete Volleker » pour son rapport sur le 2<sup>ème</sup> congrès « Maladies tropicales, aspects humanitaires et scientifiques » tenu à Luxembourg, 6-7 avril 2009. Ici quelques passages choisies par nous, que nous avons trouvés très utiles avec titre : **La tisane d'*artemisia annua*, une puissante polythérapie !**

### Résumé

Les travaux présentés lors de ce congrès par les chercheurs de plusieurs pays du Nord et du Sud <sup>1</sup> infirment la thèse que la tisane d'*artemisia annua* serait une monothérapie basée uniquement sur l'action de l'artémisinine contre le Plasmodium. De fortes synergies ont été constatées avec d'autres substances présentes dans la tisane telles les flavonoïdes ou encore des ajouts tels que la curcumine, l'huile d'arachide ou les antibiotiques. Et cet effet multiplicateur est noté non seulement contre les protozoaires de la malaria ou d'autres maladies tropicales, mais également contre les bactéries, les virus et certains cancers.



### Introduction et historique

Dans des articles antérieurs publiés dans la Revue Technique Luxembourgeoise (numéro 2 Avril-Juin 2008 et numéro 3 Juillet-Septembre 2008) l'origine et les propriétés de cette variété d'armoise ont été décrits.

C'est surtout son efficacité contre la malaria qui a attiré l'attention sur cette plante. Elle guérit plus de 90% des cas et ne donne guère lieu à des rechutes si elle est prise durant 7 jours. Il y

---

#### <sup>1</sup> Les partenaires

- Nestor Aguirre, groupe de recherche Gaia, Universidad de Antioquia, Colombie
- Emilien Fouda, directeur de l'Hôpital de la Cité Verte de Yaoundé, Cameroun
- Papa Elhadji Omar Gueye, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Sénégal
- Pedro Melillo de l'Université de Campinas au Brésil, actuellement en postdoc à l'UCL
- Joseph Mabingui et Olga Mobili, Université de Bangui, Chaire UNESCO, Centre-Afrique
- Edmond Mukambi, agronome, Université de Lubumbashi, RDCongo
- Dirk Rezelman, ACT-COMBAT project, Gambia.
- Ivan Velez, groupe de recherche en maladies tropicales PECET, Universidad de Antioquia, Medellin
- Merlin Willcox, Oxford, RITAM, Antenna (la photo ci-dessous est extraite de sa présentation)
- Mario Dicato, CHL, Luxembourg
- Robert Goerens, délégué luxembourgeois Croix-Rouge pays du Sud
- Francis Langenfeld, ArcelorMittalFoundation, Luxembourg et Sénégal.
- Francis Massen, Lycée Classique, Diekirch
- André Steinmetz, CRP-Santé, Luxembourg
- Carlo Steffes, Ministère de la Santé, Luxembourg
- Rolf Tarrach, Recteur de l'Université de Luxembourg

avait donc intérêt à étudier de plus près les propriétés et les constituants de l'*artemisia annua*. Elle se révélait en contenir un ensemble fort complexe. L'une d'elles, l'artémisinine était absente des autres variétés d'armoise. Et de ce fait cette substance était unique en son genre, un endoperoxyde (l'eau oxygénée p.ex. est un peroxyde) qui attaque et tue le plasmodium de la malaria dans le sang humain. Mais les études faites dans les années 80 (notamment les travaux de Elford et Roberts en Angleterre), avaient révélé que l'efficacité de l'artémisinine était doublée ou triplée par d'autres substances présentes dans la tisane, notamment par les flavonoïdes. On était donc loin d'une monothérapie due à la seule artémisinine, et on pouvait admettre que la tisane d'*artemisia annua* par la synergie de toutes les substances qu'elle contient était le médicament le plus efficace contre la malaria. Non seulement guérit-elle les malades mais elle interrompt également le cycle de retransmission vers le moustique par les gamétocytes sexués qui, avec le sang humain, entrent dans le moustique. En plus depuis 2 000 ans aucune résistance ne s'était développée contre les effets de la tisane chez les moustiques alors que pour les produits chimiques tels que chloroquine, amodiaquine, mefloquine la résistance était notoire. Par ailleurs, extraire l'artémisinine des plantes est un procédé fort coûteux et fort peu rentable. On a essayé sans succès pendant des années à la synthétiser industriellement.

## Nouveaux résultats et état des connaissances

Un des problèmes majeurs est la biodisponibilité. L'artémisinine est quasi insoluble dans l'eau, donc difficile à être transférée dans le circuit sanguin. Nous avons confirmé en 2008 que l'artémisinine était bien présente dans l'infusion de la tisane, même faite avec de l'eau froide. Cette dissolution se fait dans doute par la formation d'un complexe avec les flavonoïdes ou autres composés présents dans la tisane (voir fig.4). Des chercheurs chinois<sup>i</sup> ont pu mettre en évidence de tels complexes doubles ou triples de l'artémisinine avec la L-cystéine et des surfactants. La biodisponibilité de l'artémisinine contenue dans la tisane est plus de deux fois plus grande que celle des pilules ACT<sup>ii</sup>, c'est-à-dire à dose égale on trouve au moins le double d'artémisinine dans le plasma sanguin. Le complexe d'artémisinine extrait de la plante par infusion à l'eau chaude est fluorescent comme il fut découvert par des chercheurs luxembourgeois en 2008<sup>iii</sup>. Ceci devrait permettre la dosimétrie de l'artémisinine dans les remèdes.

L'effet de synergie potentialisante de l'artémisinine par les flavones a été décrit BC Elford dès 1987. L'effet inhibiteur de nombreux flavonoïdes sur la croissance des parasites<sup>iv</sup> de la malaria a été confirmé par des travaux plus récents<sup>v</sup> dont ceux des chercheurs autour de Pedro Melillo<sup>vi</sup>. Le contenu relatif en artémisinine et flavonoïdes varie fortement en fonction des semences, du climat, de la géologie. Des échantillons en provenance de l'Afrique de l'Est contiennent généralement de très faibles concentrations en artémisinine mais de hautes concentrations en camphre. Cela pourrait expliquer le fait que de nombreuses études de terrain confirment l'efficacité à plus de 90% de la tisane d'*artemisa annua*. Le complexe soluble dans l'eau de la tisane amène probablement dans le plasma les flavonoïdes qui agissent contre le stress oxydatif causé par le plasmodium, stress qui peut conduire à l'anémie. Les ACT par contre ne contiennent pas ces flavonoïdes naturels.

Les derniers résultats d'essais cliniques sur la tisane sont ceux présentés le 13 Mars 2009 au congrès de Rome de l'ICEI : sur une cohorte de 151 patients on a pu obtenir des taux de guérison, sans recrudescence, de 97 %, équivalents pour le moins à ceux des ACT utilisés comme contrôle.

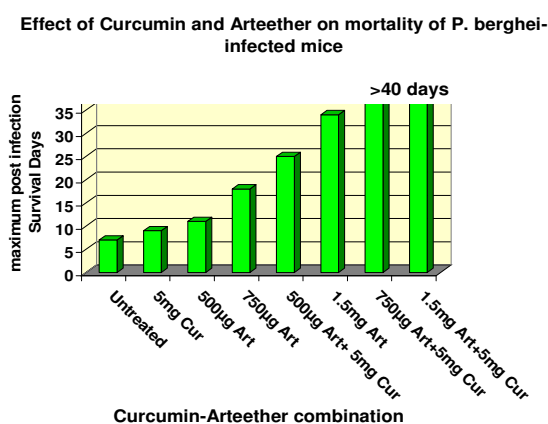
Nous sommes contents de constater que les tisanes cultivées par IfbV à Walferdange (Luxembourg), en France, au Katanga, et ne contenant que 0.2% d'artémisinine, ont donné

d'excellents résultats de guérison dans une dizaine de pays africains. Ceci est un argument majeur pour convaincre les populations locales de semer l'*Artemisia Annu* dans leur jardin.

Incompréhensible dans ce contexte est l'affirmation publiée par l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers (AVG-ITG-FNOOMAL.DOC-4-1-2008) : « Les extraits de la plante *artemisia annua* sous forme de thé ou de pilules d'herbes sont à déconseiller, car l'efficacité est insignifiante jusqu'à absente (sic)».

Incompréhensible aux yeux des Africains présents au Congrès qui viennent de pays où la médecine traditionnelle basée sur les herbes médicinales est la seule accessible aux pauvres, soit en général plus de 90% de la population. Voir à ce sujet la présentation de Merlin Willcox sur le site [www.maladiestropicales.org](http://www.maladiestropicales.org).

## Synergie Artemisinine - Curcumin



Curcumin-Artemisinin Combination Therapy for Malaria  
 Jalavaikodihalli Nanjiah Nandakumar,† Viswanathan Arun Nagaraj,† Palakkod Govindan Vathsala,†  
 Pundi Rangarajan, and Govindarajan Padmanaban\*  
 Department of Biochemistry, Indian Institute of Science, Bangalore 560 012, India  
 Received 22 December 2005/Returned for modification 24 January 2006/Accepted 30 January 2006

**Fig. 1**

L'effet synergétique entre artemisinine et curcumine a été mis en évidence récemment. Des données plus surprenantes furent présentées par Dirk Rezelman, Université de Groningue, sur base de travaux réalisés en Chine et portant sur la synergie entre l'huile d'arachide et l'artemisinine. Ce mélange est trois fois plus actif que la substance pure chez des souris inoculées au *Plasmodium berghei*.

Tous les résultats à notre connaissance à ce jour montrent que la tisane garde son efficacité pendant des années, et que le contenu en artemisinine ne varie guère. L'analyse de la variation de la composition de la plante séchée mérite cependant des études plus poussées. Par contre, en ce qui concerne les médicaments, des études faites par une équipe de l'OMS<sup>vii</sup> montrent que l'artemisinine extraite de la plante et les ACT ont une stabilité très faible et préoccupante sous le climat tropical.

L'artemisinine qui est contenue dans la tisane ne se transforme pas en dihydroartemisinine (DHA) comme certains articles de vulgarisation le prétendent ou comme c'est de fait le cas pour le dérivé chimique artesunate<sup>viii</sup>. La DHA est caractérisée par une action rapide sur le plasmodium mais également par une grande instabilité. L'artemisinine par contre est

éventuellement protégée d'un métabolisme rapide par d'autres constituants de la tisane qui forment un complexe avec elle. Elle garderait donc son action antipaludique plus longtemps.

Les données collectées par SR Meshnick montrent que l'artémisinine a un temps de demi-vie de 1,9 à 2,6 heures dans le plasma alors que ce temps de demi-vie n'est que de 45 minutes pour la dihydroartémisinine<sup>ix</sup>. L'artémisinine et ses dérivés sont des endoperoxydes assez agressifs qui provoquent une réaction de défense et de rejet de l'organisme par les enzymes cytochrome P450 qui métabolisent l'artémisinine et ses dérivés. Ceci explique que leur biodisponibilité mesurée par concentration dans le plasma sanguin soit réduite d'un facteur 5-7 au cinquième jour lors d'un traitement prolongé de ce type. Une étude<sup>x</sup> portant sur les interactions entre différentes doses d'artémisinine, d'artesunate et de dihydroartémisinine arrive à la conclusion que l'artémisinine freine l'élimination trop rapide de la dihydroartémisinine et qu'il y aurait intérêt à ajouter de l'artémisinine aux pilules ACT basées sur l'artesunate.

Dans ce contexte les doses généralement recommandées dans la littérature de 500 mg par jour paraissent trop élevées. Les travaux réalisés en Thaïlande par une équipe d'Oxford<sup>xi</sup> montrent qu'il est vain d'excéder une dose 2 mg/kg de poids corporel, soit 120 mg par jour pour une personne de soixante kg. Lors d'un autre travail réalisé en Thaïlande (voir réf.W Ittarat) on a déterminé que des concentrations de 1 ng/ml d'artesunate conduisaient à un effet inhibitoire IC-50 sur les parasites. Une équipe néerlandaise<sup>xii</sup> estime que les concentrations d'artémisinine requises dans le plasma sont efficaces à partir de valeurs de 3-30 ng/ml dans le plasma. Une étude chinoise récente parle de 0,80 ng/ml<sup>xiii</sup>.

## Résultats

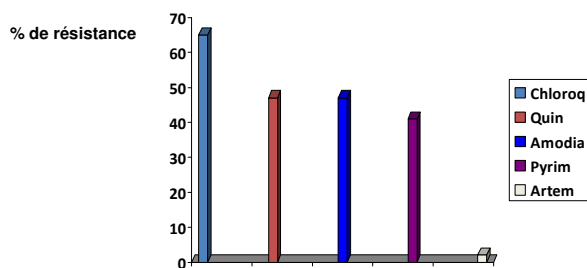
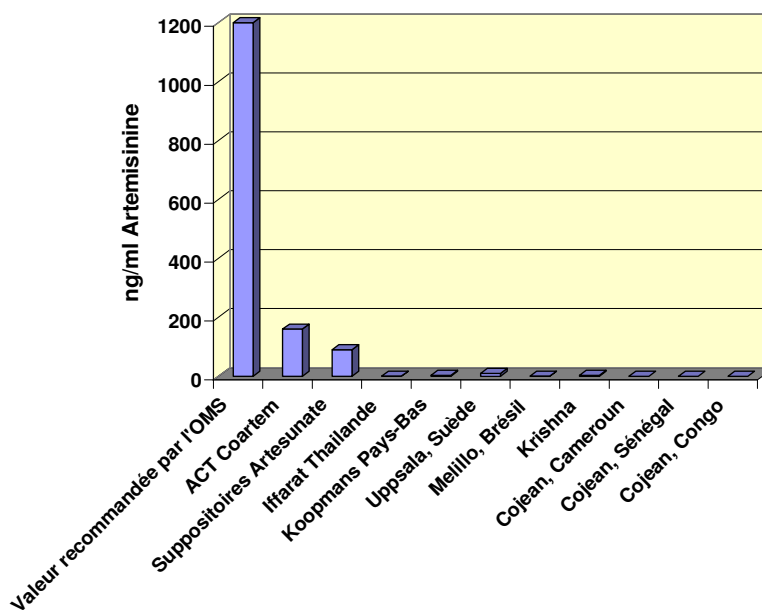


FIG 2 : Ces résultats obtenus à l'Université de Dakar montrent que de toutes les molécules utilisées contre la malaria la plus efficace est de loin l'artémisinine.

En 1994 l'Université d'Uppsala a trouvé que des concentrations de 10 ng/ml conduisaient à une bonne efficacité contre le plasmodium dans des essais in vitro. Pedro Melillo à l'UCL a trouvé lors d'essais in vitro qu'une bonne inhibition pouvait être atteinte avec 1 ng/ml. S Krishna<sup>xiv</sup> cite toute une série de valeurs IC50 pour les dérivés de l'artémisinine qui toutes se situent autour de 3 ng/ml.

L'Hôpital Bichat Claude Bernard a fait un relevé de travaux<sup>xv</sup> ayant déterminé les valeurs IC50 pour la dihydroartémisinine en différents pays d'Afrique. On a trouvé les valeurs suivantes : 0,30 ng/ml au Cameroun, 0,40 ng/ml au Sénégal et 0,29 au Congo. Une thèse de doctorat de l'Université d'Addis Ababa montre que l'extrait de plantes *artemisia annua* d'Ethiopie qui ne contiennent que 0, 014 % d'artémisinine possède quand même des propriétés antipaludiques. Une équipe suisse<sup>xvi</sup> a déterminé que des suppositoires contenant 50 mg d'artesunate conduisaient à des concentrations de 90ng/ml dans le plasma et que des doses supplémentaires administrées plus tard n'augmentaient guère la concentration sanguine en artesunate. L'OMS (WHO/MAL/98.1086) recommande des doses de 20mg/kg (soit 1200 mg) pour le premier jour et 10 mg/kg pour les jours suivants. Cette dose serait donc excessive comme l'estiment des chercheurs anglais<sup>xvii</sup> et suédois<sup>xviii</sup>. Elle est contraire à une approche hormétique de la médecine ; elle est contraire au principe de Paracelse qui veut que tout surdosage conduit à des effets secondaires, des actions de rejet et des accoutumances.

Et comme la quantité d'artémisinine extraite de la plante fait globalement défaut il est compréhensible que 10 ans après l'introduction des ACT ces remèdes ne soient disponibles que pour 3% de la population africaine, selon le « Malaria Report » de l'OMS de 2008.



**Figure 3** Comparaison entre valeurs recommandées par l'OMS, valeurs obtenues avec des médicaments courants et données de la littérature concernant les valeurs mesurées dans le plasma sanguin pour différents dérivés de l'artémisinine et cela pour un effet d'inhibition du plasmodium égal ou supérieur à 50%. Ces données empiriques se situent autour de 1 ng/ml donc plus de 1000x en dessous des valeurs recommandées par l'OMS.

Tous les résultats de la littérature et de terrain montrent également qu'il faut prolonger le traitement pendant 7 jours. Une étude faite en 2003 en Thaïlande<sup>xix</sup> où les patients recevaient une dose totale de 600 mg limitée à 3 jours 32 malades sur une cohorte de 102 ont souffert d'une rechute. Les données présentées par A Benakis<sup>xx</sup> à Mexico City en 2004 parlent d'une résurgence de 56.7 % pour les traitements de 3 jours et de seulement 5.6% pour les traitements de 7 jours.

Certains essais de fabrication de médicaments appelés « artemisia combined therapy (ACT) » furent un échec<sup>xxi</sup>. La combinaison avec la chloroquine a dû être abandonnée dès les premiers essais. Dans une population où la résistance à la chloroquine est prévalente la recrudescence est fréquente parce qu'après trois jours la chloroquine ne peut pas prendre efficacement le relais. Il en est de même pour d'autres molécules ajoutées aux ACT et où la résistance est déjà connue.

Certains vont jusqu'à dire que l'effet thérapeutique prédominant et presque exclusif chez les ACT est dû aux dérivés de l'artémisinine. Plusieurs de ces molécules ont également un effet inhibiteur ou antagonistique avec l'artémisinine, sans doute parce qu'elles interfèrent avec le fer présent sous différentes formes dans le sang. La réaction entre le fer et l'endoperoxyde est essentielle dans l'action de l'artémisinine. Les radicaux OH générés par cette réaction de Fenton « brûlent » le plasmodium. Des phénomènes de résistance croisée entre artémisinine, chloroquine, méfloquine et halofantrine ont été étudiés par LK Basco<sup>xxii</sup> à l'Hôpital Bichat-Claude Bernard de Paris. Aussi n'est-il pas surprenant de voir un nombre croissant de publications scientifiques qui parlent de résistance aux ACT, surtout à la frontière entre la Birmanie et la Thaïlande. Citons également une étude concernant les problèmes liés à la combinaison artesunate-amodiaquine dans le village de M'lomp<sup>xxiii</sup> au Sénégal, pays dans lequel notre équipe est présente. Une étude récente montre que d'augmenter la dose de méfloquine ne réduit pas les échecs thérapeutiques des ACT constatés au Cambodge<sup>xxiv</sup>. La situation devient alarmante parce que *l'artemisia annua* pendant 2000 ans a interrompu la réinfection des moustiques par les gametocytes.

L'OMS d'ailleurs met en garde elle-même (WHO/MAL/98/1086) « contre le recours d'associations ACT lorsque le patient ne tolère pas la méfloquine, par exemple. On peut dans ce cas utiliser la monothérapie avec l'artémisinine ou de ses dérivés dans le cadre de schémas thérapeutiques de 7 jours en faisant tous les efforts nécessaires pour assurer l'observance ».

La position de l'OMS n'est pas monolithique. Elle recommande la monothérapie aux suppositoires d'artesunate ou par injections intraveineuses d'artemether en cas de malaria cérébrale sévère. Cette monothérapie est beaucoup plus efficace que la quinine. Le IC50 de l'artémisinine est de 1 ng/ml contre 150 ng/ml pour la quinine<sup>xxv</sup>.

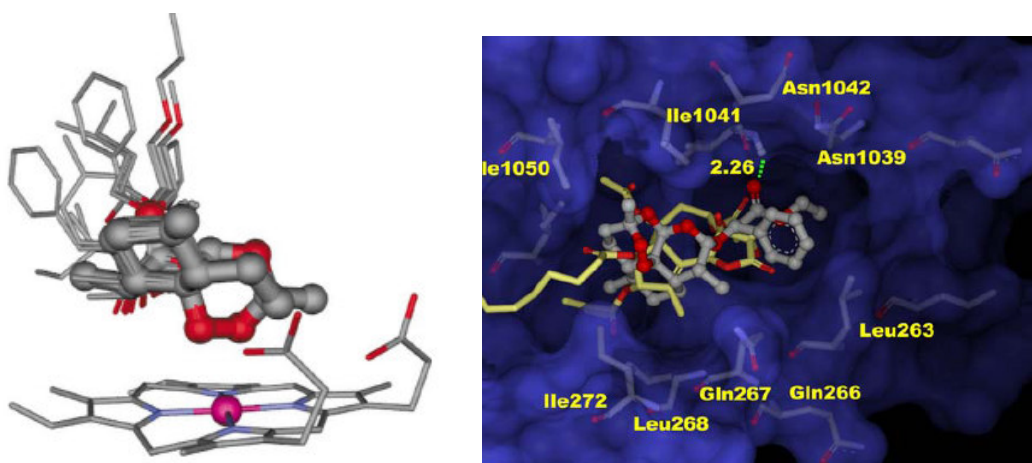


Fig 4. La molécule d'artémisinine avec ses façades électropositives et électronégatives offre de grandes possibilités pour la formation de complexes (molecular docking), soit avec les constituants de la tisane, soit avec les constituants du sang (modèles proposés à la conférence ICS Trieste, Mars 2009 par J. Walkimar et al, )

## Autres applications de *l'artemisia annua*

Des chercheurs luxembourgeois de l'ONG-IFBV ont découvert en 2008 que la tisane *d'artemisia annua* stérilisait l'eau. Cet effet, inconnu ou inexploité, a au cours des derniers 10 mois été confirmé par les université de Gand, de Medellin et de Bangui<sup>xxvi</sup> sur les E.coli et les streptocoques. Des résultats semblables ont été publiés au Cameroun<sup>xxvii</sup>. Elle agit également sur des bactéries entérocoques<sup>xxviii</sup>.

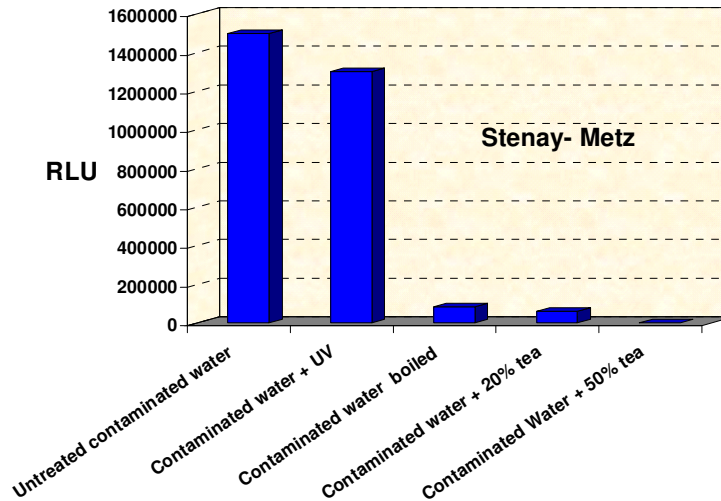


FIG 5: L'ajout de tisane à une eau polluée a des effets bactéricides plus marqués que le traitement UV ou l'ébullition (P Lutgen, 2008)

## Comparaison des trois échantillons après 24h Tc

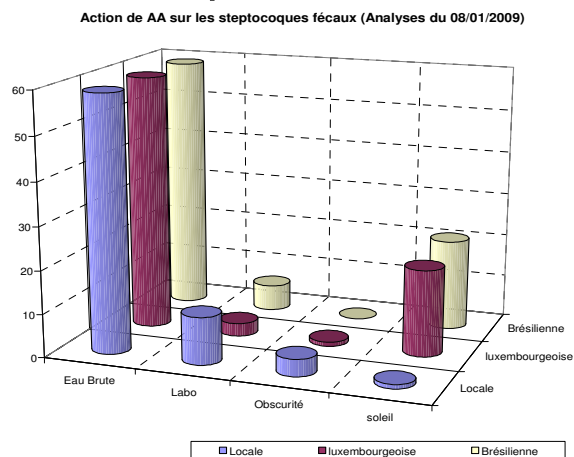


FIG 6: Combinaison du traitement Sodis et tisane. La synergie est nette mais complexe. Les *E.coli* et les *Streptocoques* peuvent être détruits complètement par la tisane locale de Bangui riche en camphre ,mais différents facteurs doivent encore être élucidés (Université de Bangui)

On a remarqué également des effets diurétiques<sup>xxix</sup> notables chez les patients traités contre le paludisme. Ceci se dénote par des fortes excrétions de nitrates et nitrites dans l'urine et pourrait avoir des effets sur les problèmes rénaux et respiratoires liés à la malaria sévère mais demande confirmation. Elle a un effet sur la dilatation de l'aorte chez le rat<sup>xxxxxi</sup>

La tisane *artemisia annua* freine l'angiogenèse<sup>xxxii</sup>, la prolifération des cellules cancéreuses<sup>xxxiii</sup>. Elle est utilisée en dermatologie contre l'acné et la rosacée. Ses effets anti-inflammatoires sont notables, notamment contre les douleurs arthritiques. On a remarqué également que la consommation de la tisane conduisait à une réduction de l'inflammation des gencives. L'hypothèse avancée est que l'artémisinine est excrétée en fortes concentrations dans la salive<sup>xxxiv</sup> et pourrait agir par ce biais.

## Anti-inflammatory effect on CACO-2

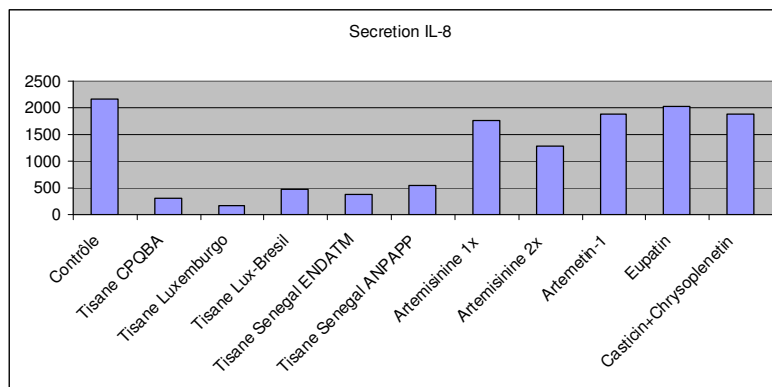


FIG 7 .Résultats présentés par Pedro Melillo de l'UCL au 2° Congrès « Maladies tropicales ». La tisane luxembourgeoise semble avoir les effets anti-inflammatoires les plus marqués, pour des raisons que nous devons encore explorer (voir détails sur [www.maladiestropicales.org](http://www.maladiestropicales.org))

Elle est active non seulement contre le Plasmodium mais également les protozoaires suivants<sup>xxxv</sup> : Schistosoma (bilharziose), Lepstopspira, Leishmania donovani<sup>xxxvi</sup>, Eimeria tenella, Trypanosoma brucei, Giardia duodenalis, Babesia divergens, Neospora caninum, Toxoplasma gondii ou encore contre les virus tels que celui de l'hépatite B<sup>xxxvii</sup>.

Ce sont surtout les mono-terpènes qui ont une action stimulante sur le système immunitaire, ce qui pourrait éviter que le paludisme entraîne le HIV<sup>xxxviii</sup> chez certains patients.

Elle a des propriétés fongicides<sup>xxxix</sup> et allélopathiques<sup>xl</sup> protégeant des insectes et autres nuisances les plantes poussant dans son voisinage. Ceci pourrait être utile dans les pays du Sud où les petites exploitations agricoles et horticoles n'ont pas les moyens de se payer des pesticides.

Ces propriétés répulsives pourraient également être mises à profit pour protéger les habitants d'une maison soit par la présence de plantes à l'intérieur ou aux alentours. Ce procédé est utilisé depuis des millénaires par les villageois en Chine. On nous a signalé d'autres plantes



ayant de fortes propriétés répulsives telles que l'arbre Neem ou encore la variété *Ocimum americanum* du basilic.

Merlin Willcox nous a également fait connaître au séminaire les excellentes propriétés antipaludiques de *l'Argemone mexicana*

*Les auteurs déclarent être libres de tout conflit d'intérêt pour ce travail réalisé entièrement par des bénévoles, avec l'aide des ressources propres de l'association et de ses partenaires étrangers, Ne disposant pas de co-financement des Ministères de la Coopération ou de la Recherche les développements peuvent être menés dans des créneaux nouveaux sans restrictions.*

- 
- <sup>i</sup> P Yang et al., J Chin Clinical Medicine 11, 21-22, 2006  
<sup>ii</sup> K R ath et al., Am J Trop Med Hyg., 70, 128, 2004.  
<sup>iii</sup> P Lutgen et B Michels, Revue Technique Luxembourgeoise 2, 73, 2008  
<sup>iv</sup> AR Bilia, Natural Products Communications, Sept 27, 2006.  
<sup>v</sup> AD Lehane et al., BMC Research Notes, 1, 26, 2008.  
<sup>vi</sup> AR Bilia et al., Int J Phytotherapy&Phytopharmacy, July 1, 2006.  
<sup>vii</sup> S Houzé et al., J Clin Microbiol 45, 2734, 2007.  
<sup>viii</sup> AC Beekman et al., J. Pharm-Pharmacol, 49, 1254, 1997  
<sup>ix</sup> SR Meshnick et al., Microbiological Reviews, June 1996, p 306  
<sup>x</sup> Shu-Qiu Zhang et al., Br J Clin Pharmacol 52, Oct 2001  
<sup>xi</sup> BJ Angus et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 46, 778, 2002.  
<sup>xii</sup> R Koopmans et al., Am J Trop Med Hyg. 60, 244, 1999.  
<sup>xiii</sup> H Noedl et al., Shouxi 09, 21, 2008  
<sup>xiv</sup> S Krishna et al., Drug Resistance Updates, 7, 233, 2004.  
<sup>xv</sup> S Cojean et al., Emerging Infectious Diseases, 11, 1799, 2006.  
<sup>xvi</sup> B Halppap et al., Am J Trop Med Hyg. 58, 365, 1998.  
<sup>xvii</sup> Merlin Willcox et al., Traditional Medicinal Plants and Malaria, CRC Press, 2004.  
<sup>xviii</sup> M Ashton et al., Chemical Pharmacology and Therapeutics, 63, 482, 1998.  
<sup>xix</sup> W Ittarat et al, AmJ trop Med Hyg 68, 147, 2003.  
<sup>xx</sup> A Benakis, 8 Global Forum for Health Research, Mexico City, 16-20 Nov 2004  
<sup>xxi</sup> CL Sutherland et al., Am J Trop Med Hyg, 69, 19-25, 2003.  
<sup>xxii</sup> LK Basco et al., Am J Trop Med Hyg 49, 301, 1993  
<sup>xxiii</sup> S Sarrasat et al., Malaria Journal 7, 215, 2008  
<sup>xxiv</sup> W Rogers et al., Malaria Journal, 10, 1186, 2009  
<sup>xxv</sup> P Lim et al, Malaria Journal, 8 :11, Jan 12, 2009.  
<sup>xxvi</sup> O Alladhin et al., Revue Technique Luxembourgeoise, N3, Juillet-Septembre 2008.  
<sup>xxvii</sup> P Ringwald et al., Am J Trop Med Hyg. 61 187 1999.  
<sup>xxviii</sup> F Juteau et al Université de Provence, Marseille  
<sup>xxix</sup> A C Seguro et al., Am J Trop Med Hyg, 67, 473, 2002.  
<sup>xxx</sup> BG Elford et al., Trans R Soc Trop Med Hyg, 81, 434, 1987  
<sup>xxxi</sup> T B Mojarad et al, Iranian Biomedical Journal, 21 Nov 2004  
<sup>xxxii</sup> HH Chen et al., Pharmacol Res. 48, 231, 2003.  
<sup>xxxiii</sup> T Efferth, Planta Med 73, 299, 2007  
<sup>xxxiv</sup> T Gordi et al., Europ J Clinic Pharmacol., 56, 561, 2000  
<sup>xxxv</sup> M Kaiser et al., Antimicrob Ag and Chemotherapy, 2991, Aug 2007  
<sup>xxxvi</sup> R Sen et al., J Med Microbiol., 56, 1213, 2007  
<sup>xxxvii</sup> MR Romero et al., Antiviral Res., 65, 78, 2005  
<sup>xxxviii</sup> PE Behringer et al., Arch Internnal Med. 167, 17, 2007  
<sup>xxxix</sup> M Soylu et al., Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz, 112, 229, 2005  
<sup>xl</sup> N Delabays et al., Revue Suisse Agron., 34, 231, 2002