

# L'Artémisinine dans le traitement du Cancer

Pr. Narendra P. Singh

Département de Bio-ingénierie

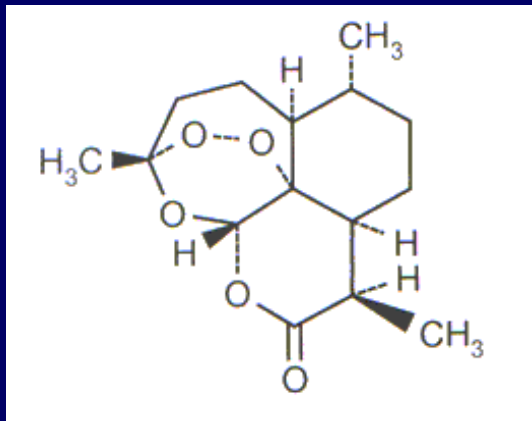
Université de Washington

Seattle, WA – États-Unis

Mise-à-jour – août 2013

# Qu'est-ce que l'Artémisinine?

- L'Artémisinine est une lactone sesquiterpénique, isolée de la plante *Artemisia annua* L. (est utilisée dans le traitement de la malaria).
- Le Dr. Zhenxing Wei a été le premier à isoler l'artémisinine en 1970.
- La molécule d'artémisinine contient un pont endopéroxyde qui réagit au fer pour former des radicaux libres.
- Il y existe plusieurs formes d'artémisinine incluant l'Artesunate et l'Artemether.



# Comment fonctionne l'artémisinine ?

- L'artémisinine provoque la mort des cellules cancéreuses par apoptose.
- La molécule d'artémisinine contient un pont endopéroxyde qui réagit avec l'atome de fer contenu dans la cellule pour former des radicaux libres.
- La formation de radicaux libres entraîne des dommages macromoléculaires et la mort de la cellule.
- Les cellules cancéreuses ayant une concentration en fer plus importante, sont ainsi plus vulnérables.

# Recherches sur l'artémisinine :

## Études MOLT-4

(Ligne de cellules leucémiques)

- La première étude avec l'artémisinine (1995) a été effectuée sur des cellules de cultures (ligne de cellules de leucémie MOLT-4 lymphoblastoïde).
- Les résultats ont montré que toutes les cellules MOLT-4 ont été tuées en 8 heures par 200 micro-moles de dihydroartémisinine.
- Ce médicament est 100 fois moins toxique aux lymphocytes humaines en culture.

# Recherche sur l'artémisinine : ligne de cellules de leucémie

<b>APOPTOSIS IN MOLT-4 LEUKEMIA CELLS</b>	
<b>(dihydro) Artemisinin (8 hours only)</b>	
Control	0 %
200 $\mu$ M	100 %
<b>Hyperthermia (24 hr incubation)</b>	
Control	3.26 %
44°C for 1 hr	5.01 %
<b>Hydrogen Peroxide (24 hr incubation)</b>	
Control	3.52 %
176 $\mu$ M	40.09 %
<b>Mitoxantrone (24 hr incubation)</b>	
Control	3.51 %
0.5 $\mu$ M	55.02 %
<b>Novobiocin (24 hr incubation)</b>	
Control	3.75 %
800 $\mu$ M	22.68 %
<b>Sodium Ascorbate (24 hr incubation)</b>	
Control	3.47 %
2000 $\mu$ M	62.59 %
<b>X-ray (24 hr incubation)</b>	
Control	3.2 %
100 rads	9.5 %

# Recherche sur l'artémisinine : essais sur les chiens

- Les essais sur les chiens ont débuté aussitôt après les résultats encourageants obtenus avec les expériences MOLT-4 (1994-1995).
- Des chiens de différentes races (mâles et femelles) ayant différents types de cancers (lymphosarcome, adénocarcinome mammaire, ostéosarcome, etc.) ont été traités.
- Résultats : variables selon les chiens, mais généralement satisfaisants. La taille des tumeurs a régressé drastiquement. Aucune récurrence de cancer chez les 5 chiens ayant reçu de l'artémisinine.

# Recherche sur l'artémisinine :

## Cellules de cancer du sein

### *in vitro*

- La plus récente recherche a été publiée en 2001 au sujet de lignes cancéreuses du sein (HB 27) *in vitro*.
- Les cellules cancéreuses du sein traitées avec de la dihydroartémisinine et de l'holotransferrine ont été pratiquement éliminées (après 16 h, on ne comptait plus que 2 % de cellules encore vivantes)

# Recherche sur l'artémisinine :

## Cellules de cancer du sein

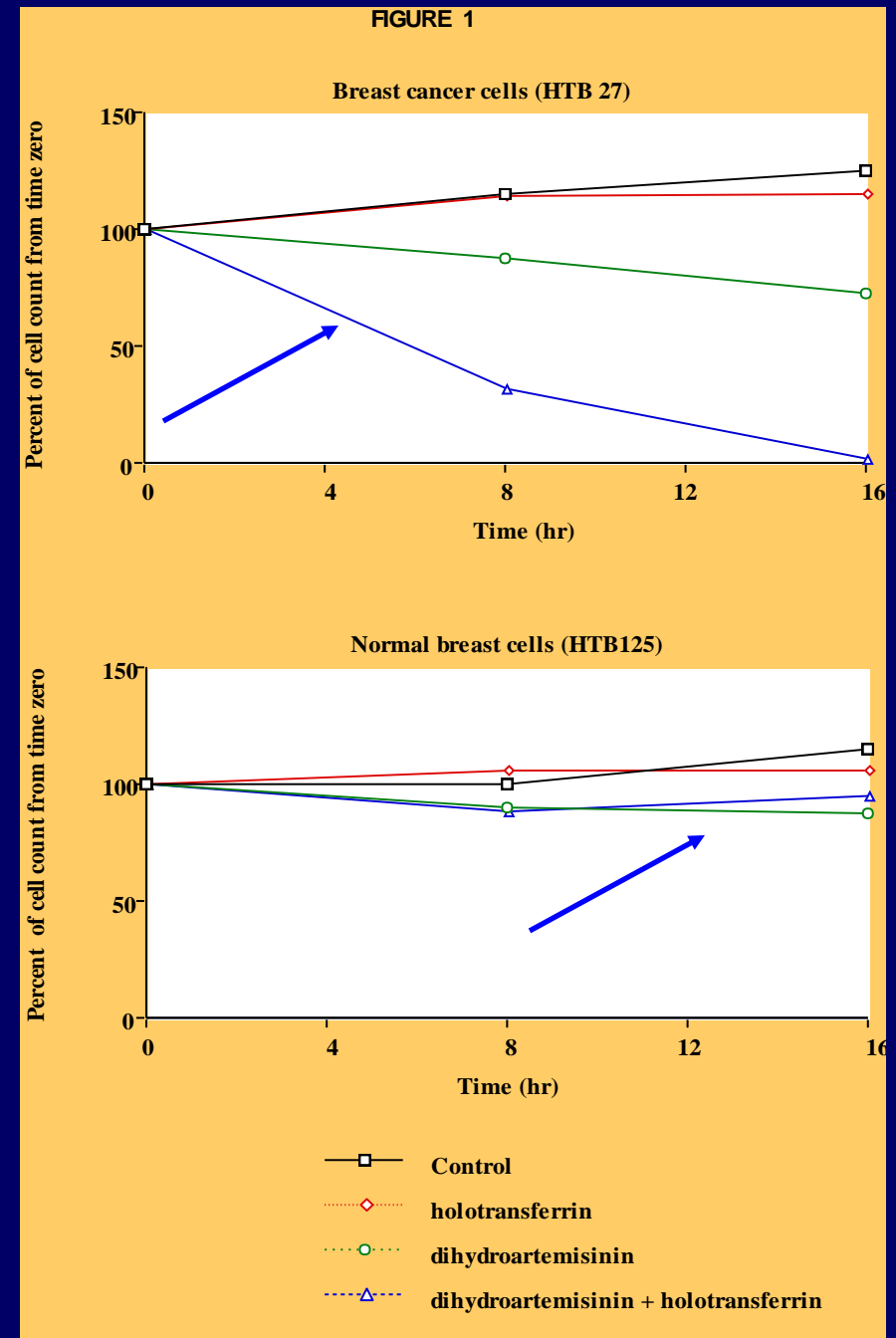
### *in vitro*

- Un examen morphologique des cellules cancéreuses du sein traitées avec la dihydroartémisinine et l'holo-transferrine montra qu'elles étaient en phase d'apoptose et de nécrose.
- Le médicament n'a eu aucun effet sur les cellules saines du sein.



# Recherche sur l'artémisinine :

Les cellules cancéreuses du sein *in vitro* meurent très vite et presque totalement (98%) après un traitement à la dihydro-artémisinine et l'holotransferrine.

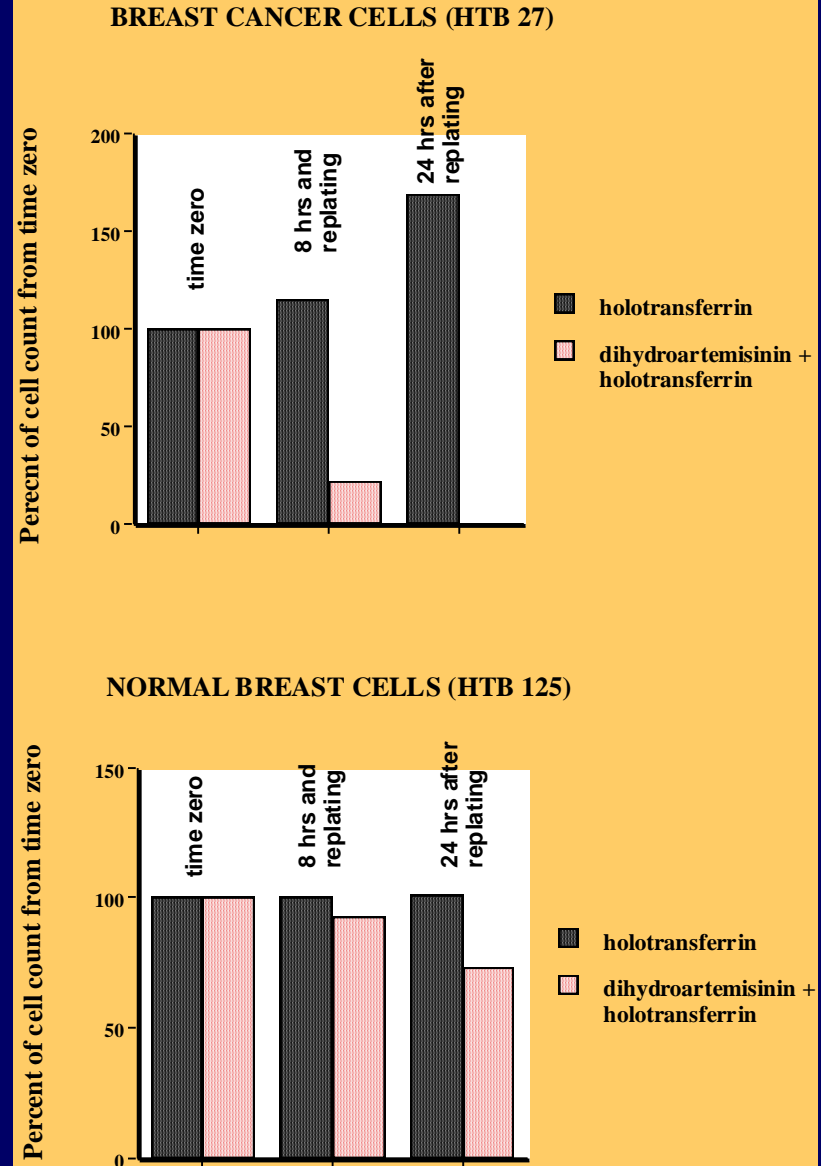


## Recherche sur l'artémisinine :

Les cellules cancéreuses du sein n'étaient définitivement plus viables après seulement 8 h de traitement à la dihydroartémisinine et à l'holotransferrine, comme prouvé après le réensemencement.

Le nombre de cellules normales du cancer du sein avait légèrement baissé avec le traitement, laissant supposer quelques dommages aux cellules saines.

FIGURE 2



## **Étude de cas:**

Archive de l'Oncologie, Volume 10 (dans la presse)

# **Traitement d'un cancer du larynx chez l'homme avec Artesunate**

Narendra P. Singh, Krishna B. Verma, Henry C. Lai

Des injections et des comprimés d'Artesunate ont été administrés au patient pendant neuf mois.

La tumeur s'est réduite de manière significative après deux mois de traitement (d'environ 70 %).

Le traitement a diminué les souffrances et a prolongé la vie du patient.

# Principes de thérapie à l'artémisinine : comment tuer les cellules cancéreuses ?

- Dépérissement par suppression des nutriments.
- Faire de l'exercice en créant de l' $\text{H}_2\text{O}_2$  (péroxyde d'hydrogène)
- Prendre de la vitamine C, de la vitamine D, de l'artémisinine et ses dérivés
- Avoir un PH alcalin dans le corps

# Bénéfices de l'exercice

## Pour tuer les cellules cancéreuses:

- Génère du peroxyde d'hydrogène.
- Produit de grandes concentrations d'oxygène dans le corps.
- Avec l'aide de la vitamine D, calcifie les os.
- Accroît la circulation permettant aux cellules du système immunitaire d'atteindre les cellules cancéreuses

## • Bénéfices généraux :

- Sentiment de bien-être (appétit accru)
- Accroît le processus d'excrétion
- Augmente la tolérance à la douleur

# Caractéristiques communes observées chez les patients atteints de cancers

(tout ce qui suit conduit à une diminution du calcium) :

- Manque d'exposition au soleil ou aversion pour le soleil.
- Manque d'exercice physique ou vie sédentaire de manière générale.
- Habitudes de sommeil anormales (sommeil excessif, sieste durant la journée).
- Faible consommation de lait ou aversion pour le lait.
- Souper tardif suivi immédiatement du coucher

# Conclusion

- **L'artémisinine peut être utilisée pour traiter plusieurs types de cancer.**
- **Les effets secondaires sont minimales et ce médicament peut être pris oralement.**

# Questions fréquemment posées

- Q. Fréquence et comment utiliser ce médicament ?
- R. Idéalement, juste une fois au coucher alors que le système immunitaire est à son plus bas durant la nuit et que les cellules bactériennes et cancéreuses se développent plus rapidement.
- Q. Est-ce que l'exercice est important ?
- R. Oui. Par ordre d'importance: exercice, surveiller son alimentation et prise du médicament.



# Questions fréquemment posées

- Q. Quelle est la durée de vie moyenne de l'artémisinine ?
- R. Dans les études réalisées chez les rats :
  - Artémisinine : 2 à 4 heures
  - Artemether: 12 heures
  - Artesunate: 40 minutes (chez l'humain)

Les taux sanguins sont plus élevés chez les femelles.

# Questions fréquemment posées

- Q. Est-ce que l'artémisinine passe la barrière hémato-encéphalique ?
- R. Oui.
- Q. Combien de temps pour atteindre le niveau du pic plasmatique ?
- R. L'artémisinine et ses dérivés sont rapidement absorbés et le pic plasmatique se produit entre 1 à 2 heures.

# Questions fréquemment posées

- Q. Est-ce que l'artémisine peut être prise pendant la radiothérapie ?
- R. Non. Les cellules normales irradiées accroissent leurs récepteurs de fer, en augmentant leur consommation de fer et deviennent ainsi plus sensibles à l'artémisinine.  
Un traitement à l'artémisinine ne devrait pas débuter avant un délai minimum de deux semaines après une radiothérapie (attendre de préférence un délai plus long)

# Questions fréquemment posées

- Q. Est-ce que l'artémisine peut être donnée aux fumeurs pour des traitements anti-cancer ?
- R. Non, les patients doivent avoir cessé de fumer au moins deux mois avant de commencer un traitement avec l'artémisinine. Les recherches indiquent que les cellules exposées au Benzo(a)Pyrene (premier agent cancérigène dans la fumée de cigarette) contiennent plus de fer, ce qui les rend plus sensibles à l'artémisinine que les cellules normales.

# Questions fréquemment posées

- Q. L'holotransferrine est-elle nécessaire ?
- R. Non, l'holotransferrine n'est pas nécessaire. Notre alimentation quotidienne nous fournit suffisamment de fer.
- Q. Quel type de fer fonctionne avec l'artémisinine ?
- R. L'artémisinine réagit avec le fer ( $\text{Fe}^{2+}$ ). La transferrine transporte du fer ( $\text{Fe}^{3+}$ ) à la surface des cellules, le fer est ensuite converti sous la forme ferreuse ( $\text{Fe}^{2+}$ ), (la vitamine C peut faire ceci) et réagit à l'artémisinine.

# Questions fréquemment posées

- Q. Est-ce qu'un supplément de fer devrait être pris conjointement avec l'artémisinine?
- R. Non. Ce n'est pas nécessaire. Le fer est abondant dans notre alimentation quotidienne : le fer contenu dans le sang (trouvé dans les produits animaux) et le fer non-sanguin (trouvé dans les plantes). La vitamine C aide à l'absorption du fer non-sanguin, qui est généralement plus difficile à absorber.

# Questions fréquemment posées

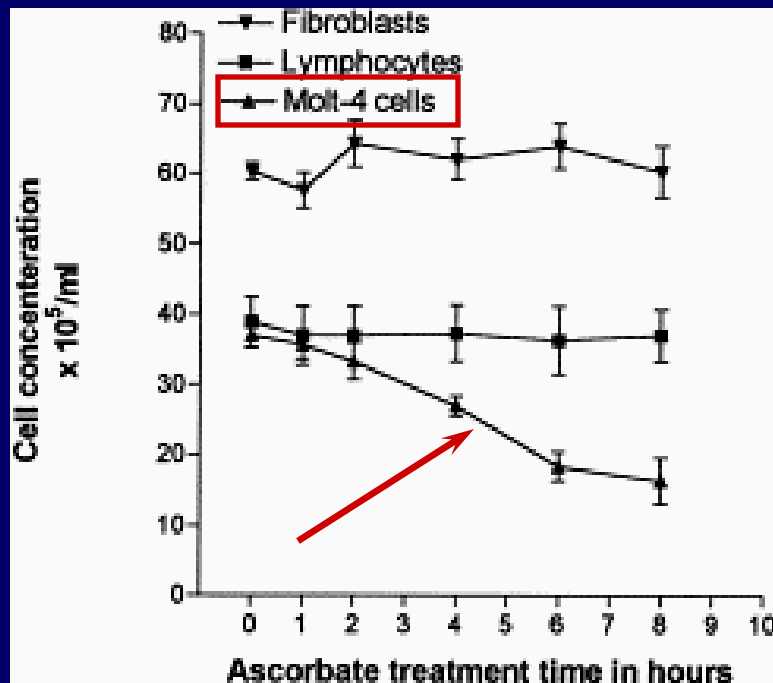
- Q. Est-ce que la combinaison des dérivés de l'artémisinine est meilleure ?
- R. Un mélange d'artémisinine, artesunate et artemether est légèrement plus efficace qu'un composant individuel.

# Questions fréquemment posées

- Q. Comment la vitamine C peut influencer sur le résultat du traitement ?
- R. Si elle est prise soit après le petit-déjeuner ou après le repas du midi, elle accroît l'absorption du fer par l'estomac. Le fer est donc plus susceptible d'être consommé par les cellules cancéreuses et la vitamine C les rend encore plus susceptibles d'être tuées par l'artémisinine.



# Questions fréquemment posées: Vitamine C



- La vitamine C, à faible dose, tue également les cellules cancéreuses, sans endommager les cellules normales.
- Dans les cultures Molt-4, on a observé une perte de cellules d'approximativement 40 à 50 % après 8 heures de traitement avec la vitamine C (50  $\mu$ M).

# Questions fréquemment posées

- Q. Comment les autres vitamines et anti-oxydants peuvent affecter ces résultats ?
- R. Différentes études montrent différents résultats avec la vitamine E. Mieux vaut prendre de petites doses (100 à 400 UI) le matin. Notre travail démontre que le glutathion favorise la croissance des cellules cancéreuses et réduit l'efficacité de l'artémisinine.

# Questions fréquemment posées

- Q. Quels sont les effets toxiques ?
- R. En général, l'artémisinine et ses dérivés sont des médicaments relativement sécuritaires avec peu de réactions ou d'effets secondaires évidents. Certains patients se plaignent d'irritations de la peau et de démangeaisons dans le dosage de 1 à 2mg/kg/jour.
- De l'anémie et de la faiblesse ont été reportées chez certains patients prenant de l'artemether, mais pas par ceux prenant l'artesunate ou l'artémisinine. L'artémisinine n'a pas d'affinité pour les globules rouges du sang, contrairement à l'artemether.

# Questions fréquemment posées

- Q. Combien de temps devrait durer le traitement ?
- R. Nous avons très peu d'expérience dans ce domaine : un patient avec un cancer du pancréas prend des injections d'artesunate depuis 22 mois et un patient atteint de tumeur au cerveau prend de l'artémisinine depuis 11 mois.
- L'artémisinine, à faibles doses, pendant une longue durée, est peut-être le traitement anti-cancer le plus sécuritaire .

# Questions fréquemment posées

- Q. Y-a-t-il des essais cliniques en cours ?
- R. Pas d'essai clinique officiel, mais le Dr. Joy Craddick, MD ([joyhealth@earthlink.net](mailto:joyhealth@earthlink.net)) et le Dr. Dwight McKee, MD ([dmcckeemd@aol.com](mailto:dmcckeemd@aol.com)) ont débuté un essai clinique il y a trois mois sur 30 patients atteints de cancer dans la région de Portland aux États-Unis
- La FDA a approuvé un essai clinique sur les chiens dans la région de DC aux États-Unis.