

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Jijel  
Faculté Sciences De la Nature et de La Vie  
Département de Biologie Moléculaire et  
Cellulaire

جامعة جيجل  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

*Mémoire De Fin D'études Pour L'obtention Du Diplôme  
Des Etudes Supérieures en Biologie*

**Option : Biochimie**

**Intitulé**

*Activité leishmanicide des polyphénols  
de quelques plantes issues de la  
Pharmacopée traditionnelle*

**Membres de Jury :**

**Examinatrice :** Mr BOUHOUS Mostefa

**Encadreur :** M<sup>me</sup> Boutennoune Hanane

**Présenté par :**

Gueham Assia

Khelf wafa

*Année Universitaire : 2012-2013*



# Remerciements

Nous tenons à remercier *Allah* le tout puissant pour la volonté qu'il nous a donné, la patience et l'effort nécessaire et pour la réalisation de ce travail que nous espérons bénéfique.

Nous avons le devoir et le plaisir de remercier notre encadreur *M<sup>me</sup> Boutenoune Hanane* pour l'aide et les conseils qu'elle nous a prodigué sur le plan scientifique que le plan humain.

Nous tenons également à exprimer notre profonde gratitude au jury *Bouhous Mostefa* qui est bien voulu accepter d'examiner ce modeste travail.

Nous voudrions remercier aussi toute personne qui a contribué de loin ou de près à la réalisation de ce mémoire.

A tout nous disons-Merci-

*Assia.*

*Wafa.*

# Sommaire

Introduction.....	1
-------------------	---

## Chapitre I : Généralités sure les leishmanioses

I.1. Définition des leishmanioses.....	2
I.2. Les protagonistes de la maladie.....	2
I.2.1. Les parasites et les critères de classification.....	2
I.2.2. La classification.....	2
I.2.3. Interactions moléculaires parasites-hôtes.....	3
I.2.4. Les vecteurs.....	3
I.2.5. Les hôtes.....	4
I.3. Biologie de la <i>leishmania</i> .....	4
I.4. Le cycle de transmission.....	5
I.5. La cartographie des pays touchés par la parasitose.....	6
I.6. Les forme clinique.....	7
I.6.1. La forme cutanée localisée.....	7
I.6.2. La forme cutanéomuqueuse.....	8
I.6.3. La forme cutanée diffuse.....	9
I.6.4. Leishmaniose viscérale (LV).....	9
I.7. Diagnostic.....	10
I.7.1. Diagnostic clinique.....	10
I.7.2. Diagnostic parasitologique.....	10
I.7.3. Diagnostics immunologiques.....	10
I.7.1.1. Immunité cellulaire (hypersensibilité retardée).....	10
I.7.1.2. Immunité humorale.....	10
I.7.4. Le diagnostic moléculaire.....	11
I.8. Méthodes de lutte.....	11
I.8.1. Lutte contre les réservoirs.....	11
I.8.2. Lutte contre les phlébotomes.....	11
I.8.2.1. Lutte par insecticides chimiques.....	11
I.8.2.2. Lutte par insecticides naturels.....	12
I.8.3. Lutte mécanique.....	12
I.8.4. Protection individuelle.....	12
I.8.5. Aménagement du territoire.....	12
I.8.6. La vaccination.....	13
I.9. Traitement contre la leishmaniose.....	13

## Chapitre II : Les composés phénoliques

II.1. Définition des polyphénols.....	14
II.2. Origine des polyphénols.....	14
II.2.1. Polyphénols d'origine végétale.....	14
II.2.2. Les polyphénols d'origines animales.....	14
II.3. Structures et classification des polyphénols.....	14
II.3.1. Acides phénoliques.....	16
II.3.1.1. Les acides hydroxybenzoïques.....	16

II.3.1.2. Les acides hydroxycinnamiques.....	16
II.3.2. Les tanins.....	17
II.3.2.1. Les tanins hydrolysables.....	17
II.3.2.2. Les tanins condensés.....	18
II.3.2.3. Les tannins mixtes.....	18
II.3.3. Les lignanes.....	19
II.3.4. Les flavonoïdes.....	19
II.3.4.1. Définition et structures.....	19
II.3.4.2. Classification des flavonoïdes.....	20
II.4. La biosynthèse des polyphénols.....	21
II.5. La biosynthèse des flavonoïdes.....	21
II.6. Les propriétés physico-chimiques des polyphénols.....	22
II.7. Rôle des polyphénols.....	23
II.9. Utilisation et les effets biologiques des polyphénols.....	23

## **Chapitre III : Quelques plantes médicinales à activité leishmanicide**

III.1. <i>Spondias mombin</i> .....	25
III.1.1. Systématique de l'espèce.....	25
III.1.2. Description botanique.....	25
III.1.3. Principaux constituants.....	26
III.1.4. Utilisation en médecine traditionnelle.....	26
III.1.5. Etudes antérieures.....	26
III.2. <i>Olea europaea</i> .....	27
III.2.1. Systématique de l'espèce.....	27
III.2.2. Description botanique.....	27
III.2.3. Principaux constituants.....	28
III.2.4. Utilisation en médecine traditionnelle.....	28
III.2.5. Etudes antérieures.....	29
III.3. <i>Rosmarinus officinalis</i> .....	29
III.3.1. Systématique de l'espèce.....	29
III.3.2. Description botanique.....	29
III.3.3. Principaux constituants.....	30
III.3.4. Propriétés thérapeutiques.....	30
III.3.5. Utilisation en médecine traditionnelle.....	30
III.3.6. Etudes antérieures.....	31
III.4. <i>Kalanchoe pinnata</i> .....	31
III.4.1. Systématique de l'espèce.....	31
III.4.2. Description botanique.....	32
III.4.3. Principaux constituants.....	32
III.4.4. Utilisation en médecine traditionnelle.....	32
III.4.5. Etudes antérieures.....	32
III.5. <i>Cocos nucifera</i> .....	33
III.5.1. Systématique de l'espèce.....	33
III.5.2. Description de la plante.....	33
III.5.3. Principaux constituants.....	34
III.5.4. Utilisation en médecine traditionnelle.....	34

<b>III.5.6. Etudes antérieures.....</b>	<b>34</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>36</b>
Références bibliographiques	

## Listes des abreviations

<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale De La Santé.
<b>LPG :</b>	Lipophospoglycane.
<b>LC :</b>	Leishmaniose Cutanée.
<b>LCM :</b>	Leishmaniose Mucocutanée.
<b>LCD :</b>	Leishmaniosecutanée Diffuse.
<b>LV :</b>	Leishmaniose Viscérale.
<b>IDR :</b>	Intradermo-Réaction.
<b>IFI :</b>	Immunofluorescence Indirecte.
<b>PCR :</b>	Polimerase Chain Reaction.
<b>Nm :</b>	Nanomètre
<b>C° :</b>	Graus Celsius
<b>UV :</b>	Ultraviolet
<b>M<sup>+</sup> :</b>	Mètre.
<b>Cm :</b>	Centimètre.
<b>Mm :</b>	Millimètre.
<b>K<sup>+</sup> :</b>	Potassium.
<b>Na<sup>+</sup> :</b>	Sodium.
<b>Mg<sup>+</sup> :</b>	Magnésium.
<b>Ca<sup>+</sup> :</b>	Calcium.
<b>P<sup>+</sup> :</b>	Phosphorique.
<b>VIH-1 :</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine1.
<b>HPLC :</b>	High Performance Liquid Chromatography.
<b>SDS :</b>	Dodecil Sulfato De Sódio.
<b>MTT :</b>	Sel De Tetrazolium [3-(4,5- diméthylthiazol-2-yl)].
<b>IC<sub>50</sub> :</b>	Concentration de produit inhibant la croissance d'un organisme de 50 %.
<b>MIC :</b>	Concentrations Inhibitrice Minimales.
<b>CR1 :</b>	Complement Receptor 1.
<b>CR2 :</b>	Complement Receptor 2.
<b>LCZ :</b>	leishmaniose cutanée zoonotique.

# Glossaire

<b>Pétioles :</b>	patie de la feuille entre la tige et limbe.
<b>Calices :</b>	premier verticille stérile de pièces florales.
<b>Épicarpe :</b>	épiderme externe du fruit.
<b>Limbe :</b>	partie aplatie et verte de la feuille.
<b>Pédicelle :</b>	dernier axe portant la fleur dans les inflorescences, fleur pédicellée.
<b>Bractées :</b>	pièce foliacée axilant une fleur.
<b>Corolle :</b>	désigne l'ensemble des pétales.
<b>Herbacée :</b>	qualité d'une tige tendre et flexible.
<b>Folioles composées :</b>	chez les feuilles composées, le limbe est fractionné en folioles.
<b>Péricarpe :</b>	endocarpe, épicarpe plus mésocarpe.
<b>Anthropozoonoses:</b>	(anthropos = homme, zôon = animal, et nosos = maladie) est une maladie ou infection qui se transmet naturellement des animaux vertébrés à l'être humain.
<b>Dihétéroxènes :</b>	cycle à deux hôtes.
<b>Pylore :</b>	est la région de l'estomac qui connecte ce dernier au duodénum.
<b>Zoonoses :</b>	les maladies transmises par des animaux.
<b>Multiplication</b>	est un mode de multiplication asexué qui se réalise simplement par
<b>Scissiparité :</b>	division de l'organisme.
<b>Ulcère :</b>	est une plaie ouverte de la peau, des yeux ou d'une muqueuse, accompagnée d'une désintégration du tissu.
<b>Endémie:</b>	désigne la présence habituelle d'une maladie dans une région ou une population déterminée.
<b>Gélatine :</b>	est une substance solide translucide, transparente ou légèrement jaune.
<b>Génines :</b>	aglycones libres.

## LISTE DES FIGURE

<b>Figure 1 :</b> Photo de Phlébotomes de <i>Lutzomya</i> et <i>phlebotomus</i> .....	3
<b>Figure 2:</b> Cycle épidémiologique de la leishmaniose.....	4
<b>Figure 3:</b> Forme de Promastigotes et Amastigotes .....	5
<b>Figure 4 :</b> Cycle de propagation des leishmanies.....	6
<b>Figure 5:</b> Régions endémiques des leishmanioses cutanée, mucocutanée et viscérale.	7
<b>Figure 6:</b> Lésions de leishmaniose cutanée produites par <i>L. major</i> (à gauche) et par <i>L. mexicana</i> (à droite)	8
<b>Figure 7:</b> Différentes lésions de la leishmaniose cutanéomuqueuse.....	8
<b>Figure 8:</b> Lésion d'une leishmaniose cutanée diffuseLCD.....	9
<b>Figure 9 :</b> Leishmaniose viscérale (LV).....	9
<b>Figure 10 :</b> Traitées les phlébotomes par des insecticides.....	11
<b>Figure 11 :</b> <i>Azadirachta indica</i> .....	12
<b>Figure 12 :</b> Classification des polyphénols.....	15
<b>Figure 13:</b> Structure d'un acide hydroxybenzoïque ; l'acide vanillique.....	16
<b>Figure 14 :</b> Structure d'acide caféique.....	16
<b>Figure 15 :</b> coumarine ; la scopolétineet stilbéne ; le resvératrol.....	17
<b>Figure 16:</b> Flavan-3-ol.....	18
<b>Figure 17:</b> Structure des tanins mixtes.....	19
<b>Figure 18:</b> Structure des lignanes.....	19
<b>Figure 19:</b> Structure de base des flavonoïdes.....	20
<b>Figure 20:</b> Structures des squelettes de base des flavonoïdes.....	21
<b>Figure 21:</b> Lavoie de biosynthèse des flavonoïdes.....	22
<b>Figure 22:</b> Effets biologiques des polyphénols.....	24
<b>Figure 23:</b> Arbre; feuilles; fleures et fruits de <i>spondias mombin</i> .....	25
<b>Figure 24 :</b> Fleures ; feuilles ; fruits d' <i>olea europaea</i> .....	28
<b>Figure 25:</b> <i>Rosmarinus officinalis</i> .....	30
<b>Figure 26:</b> <i>Kalanchoe pinnata</i> .....	32
<b>Figure 27 :</b> <i>Cocos nucifera L</i> .....	34



## Liste des tableaux

Tableau 1 : Composition des fruits de <i>Spondias mombin</i> .....	25
--	----



# *Introduction*

## Introduction

Les leishmanioses représentent un groupe de maladie de parasitoses tropicales qui demeure encore aujourd'hui un grave problème de santé publique à travers le monde malgré les avancées de la recherche. Cette maladie est considérée par l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S), comme faisant partie des six maladies parasitaires majeures présentes dans le monde. Des recherches pharmacologiques basées sur la connaissance des particularités chimiques de certaines familles de plantes pour améliorer l'accès aux traitements leishmanicides. Depuis plusieurs années, l'hégémonie de la chimie laisse la place à l'expression des médecines traditionnelles et à l'utilisation des plantes médicinales (Myler and Fasel, 2008).

Les plantes médicinales sont capables de produire de nombreux métabolites secondaires parmi lesquelles on distingue les terpénoïdes, les alcaloïdes et les composés phénoliques. Avec leur diversité structurale remarquable, ces derniers, également appelés polyphénols principalement (les flavonoïdes, les acides phénoliques et les tannins) sont présents dans toutes les parties de la plante. Ils sont impliqués lorsque la plante est soumise à des blessures mécaniques. On les retrouve dans de nombreuses boissons élaborées à partir d'extraits végétaux, dans certains fruits et légumes, dans les graines oléagineuses, et dans d'autres denrées alimentaires. Ces composés produits par les végétaux n'interviennent donc pas dans la survie de l'espèce (métabolites primaires), mais jouent différents rôles avec notamment des propriétés antibactériennes, antifongiques, antioxydantes contre le vieillissement cellulaire (cosmétiques), actions anticancéreuses activité contre les maladies cardiovasculaires, antileishmanicide et également répulsives de part leur goût désagréable.

L'objectif de ce travail est d'expliquer le mode d'action et les différents mécanismes antileishmanicide des polyphénols de quelques plantes médicinales telles que *Rosmarinus officinalis* L, *cocos nucifera* L, *Spondia mombin* et *Kalanchoe pinnata* utilisées traditionnellement dans le traitement de la leishmaniose.

Ce mémoire est organisé selon trois parties: une première partie, consacrée à une revue bibliographique, contenant des généralités sur la maladie de leishmaniose : les parasites, les vecteurs, les formes cliniques, le diagnostic.... Dans la deuxième partie on parle les polyphénols qui font partie des métabolismes secondaires présents chez les végétaux. La troisième partie contient les principales propriétés thérapeutiques, l'utilisation et le mécanisme d'action de quelques plantes médicinales riches en polyphénols à activité leishmanicide.

*Chapitre I :*  
*Généralités sur*  
*les*  
*leishmanioses*

## I.1. Définition des leishmanioses

Les leishmanioses sont des anthroponoses dues à des protozoaires du genre *Leishmania* (Minodier et *al.*, 1999; Basset et *al.*, 2001; Dedet et Pratlong; 2001), famille des trypanosomatidae (Lightburn et *al.*, 2000). Ce sont des maladies infectieuses dues au parasitisme des cellules mononuclées par des protozoaires flagellés. Ces parasites obligatoires dihéteroxyènes (Marignac, 2003) affectent de nombreuses espèces de mammifères, dont l'homme (Dedet, 2001), auxquelles ils sont transmis par la piqûre infestant d'un insecte diptère; vecteur hématophage de 2 à 4 mm de long appartenant au genre *Phlebotomus* dans l'ancien monde et *Lutzomyia* dans le nouveau monde (Osman and *al.*, 2000).

## I.2. Les protagonistes de la maladie

### I.2.1. Les parasites et les critères de classification

Les leishmanioses sont des parasitoses provoquées par des protistes appartenant à la famille des Trypanosomatidae et du genre *Leishmania*. Depuis la description par Ross en 1903, différentes classifications taxonomiques ont été proposées en s'appuyant sur divers critères comme l'aspect clinique de la maladie, la distribution géographique et les espèces réservoirs (Lainson and *al.*, 1979). De Plus, grâce aux développements d'outils moléculaires, d'autres critères biochimiques, immunologiques et de biologie moléculaire ont permis d'arriver à un consensus pour classer les *Leishmania* et leurs espèces (Barker and Butcher, 1983).

Les espèces de *Leishmania* furent décrites pour différencier le développement du parasite au niveau du tube digestif du vecteur et plus précisément au niveau du pylore. Les parasites présentant une multiplication au niveau de l'intestin moyen et antérieur, sont caractérisés comme l'espèce de *Leishmania* tandis que les parasites se multipliant dans la partie postérieure puis remontant dans la partie antérieure sont nommés *Viannia*. Bien que le genre *Leishmania* soit composé de plusieurs espèces, qui d'un point de vue purement morphologique sont plus ou moins similaires, celles-ci sont capables de causer différentes formes cliniques de leishmaniose plus ou moins grave (Estevez, 2009).

### I.2.2. La classification

**Embranchement:** Euglenozoa;

**Classe:** Kinetoplastida;

**Ordre:** Trypanosomatida;

**Famille:** Trypanosomatidae;

**Genre:** *Leishmania*;

**Sous-genre:** *Leishmania* (L.) et *Viannia* (V.).



Quelques espèce de leishmania: *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica*, *L. donovani*, *L. mexicana*, *L. infantum*, *L. chagasi*, *L. amazonensis*, *L. venezuelensis* et *L. braziliensis* (Alvar, 2011).

### I.2.3. Interactions moléculaires parasites-hôtes

Chez l'hôte vertébré, l'interaction primaire des leishmanies et des macrophages repose sur la reconnaissance, sur la surface externe du parasite, de molécules de liaison par divers récepteurs présents sur la membrane des macrophages. Les récepteurs pouvant intervenir dans l'adhésion sont variés: récepteurs de type lectine, récepteurs de la fibronectine, de l'intégrine, du CR1 et du CR3. Parmi les ligands, le lipophosphoglycane (LPG) apparaît de plus en plus comme la molécule clé de la virulence des *Leishmania*,

A l'intérieur du macrophage, les amastigotes sont localisés dans une vacuole Parasitophore de pH très acide, dans laquelle ils survivent à la digestion par les enzymes lysosomiales, grâce à l'expression de glycosphingolipides. Le parasitisme entraîne dans le macrophage une baisse des capacités de production de dérivés oxygénés et nitrogenés, complétant ainsi les mécanismes d'échappement des *Leishmania* à la digestion cellulaire (Dedet, 2001).

### I.2.4 Les vecteurs

Les vecteurs de *Leishmania* (Figure 1) sont des insectes qui appartiennent à la sous-famille des Phlebotominae. Il a été montré que près de 70 espèces de phlébotomes sur les 600 existantes dans cette famille sont vecteurs de ce parasite. Les espèces du genre *Lutzomyia* dans le nouveau monde et du genre *Phlebotomus* dans l'ancien monde sont connues pour être vecteurs de *Leishmania* (Sharma and Singh, 2008).



(a)



(b)

**Figure 1:** Photo de Phlébotomes de *Lutzomyia* (a) et *Phlebotomus* (b) (Wilson, 2010).

Morphologiquement, les deux espèces sont très similaires l'une par rapport à l'autre. Elles présentent une métamorphose complète, incluant la phase œuf, 4<sup>ème</sup> stades de larvaire, un stade de puppe et la forme adulte. Le dépôt d'œufs est fait dans des lieux sablonneux, peu illuminés, avec une humidité relative élevée, une température constante et des sables riches en matériel organique pour que les larves puissent se nourrir. Dans chaque dépôt, la femelle dépose de 50 à 100 œufs (Sharma and Singh, 2008).

### I.2.5. Les hôtes

Les Leishmanioses sont majoritairement des zoonoses (Figure 2). Les mammifères sauvages (rongeurs, marsupiaux, paresseux, primates ou canidés) sont des réservoirs primaires et ne montrent pas généralement les signes évidents de l'infection. Les mammifères domestiques (canidés) sont des réservoirs secondaires. Quand, par ses activités, l'homme se met en contact avec le cycle primaire de transmission animal-vecteur, il devient un hôte accidentel. En Inde, il existe également des cas où l'homme est un hôte obligatoire, on parle alors d'anthroponose stricte (Estevez, 2009).

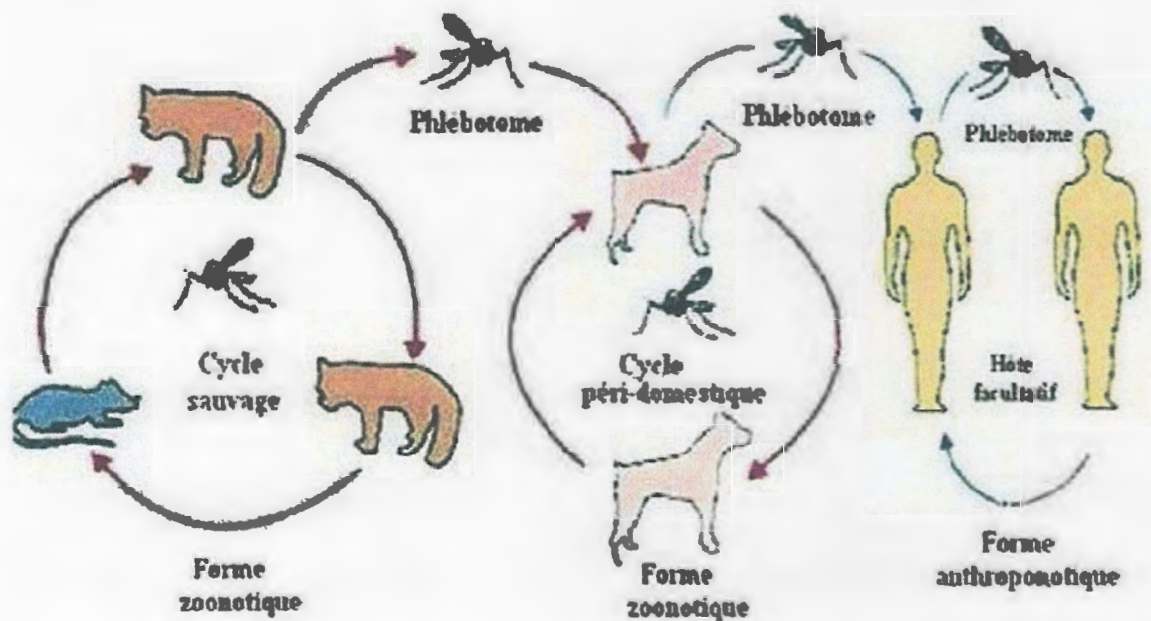


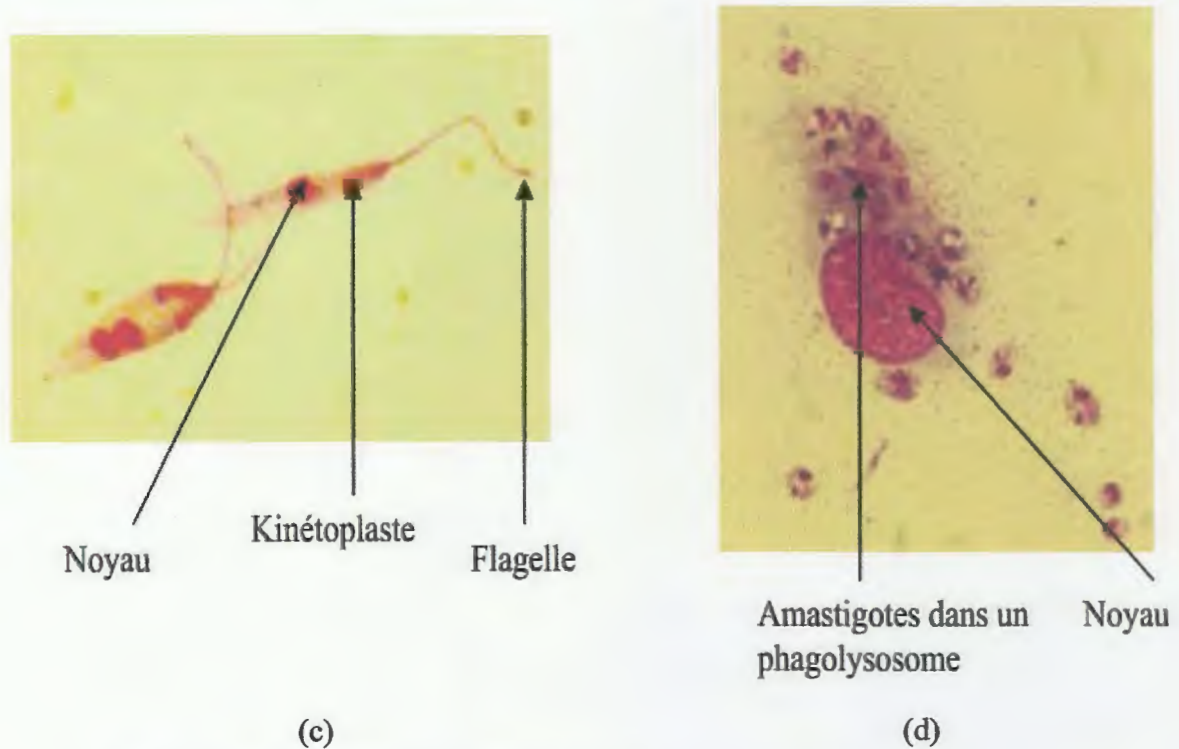
Figure 2: Cycle épidémiologique de la leishmaniose (Unanleon).

### I.3. Biologie de la leishmanie

Le parasite de la leishmaniose existe sous deux formes principales (Figure 3): la forme promastigote qu'est allongée, flagellée, taille de 8-24 x 4-5  $\mu\text{m}$  et très mobiles. Le kinétoplaste est situé à la base du flagelle qui mesure de 10 à 15  $\mu\text{m}$ . Les promastigotes se multiplient par scissiparité. Ils sont trouvés dans le tube digestif du vecteur (phlébotome). La forme amastigote (étymologiquement



= sans flagelle): est ovoïde et mesure 2 à 3  $\mu\text{m}$  de diamètre. Elle porte un noyau et un kinétoplaste avec ou non la racine courte d'un flagelle ou rhizoplaste (Samake, 2006).



**Figure 3:** Photo de Promastigotes(c) et Amastigotes (d) (Mazelet, 2003).

#### I.4. Le cycle de transmission

Le cycle de transmission de la leishmaniose entre l'hôte et le vecteur est représenté dans la figure 4. Les promastigotes de *Leishmania* sont introduits dans les capillaires sanguins par la piqûre du vecteur (1). A l'intérieur, ils pénètrent le macrophage par phagocytose. Les parasites sont enfermés dans une vacuole (3) et soumis à une série d'attaques de la part du système de défense du macrophage pour l'éliminer, ceci inclut la libération d'oxyde nitrique et des hydrolases lysosomales. Le parasite se protège de ces attaques et, sous la forme d'amastigotes (4,5), se reproduit à l'intérieur du macrophage jusqu'à la mort de celui-ci, (7) ce qui libère les parasites (8) qui vont pouvoir infecter d'autres macrophages. Le cycle est complété lorsqu'un vecteur prend du sang de l'hôte infecté, les macrophages libèrent les amastigotes à l'intérieur du vecteur (10) où ils se transforment en promastigotes (11). Le flagelle qui apparaît sur cette forme leur permet de se fixer sur les microvilli de l'endothélium digestif (12) pour se multiplier, migrer vers le tractus digestif (13) et être libérés dans le proboscide (14) pour être transmis lors d'une prochaine piqûre (Alvar, 2001).

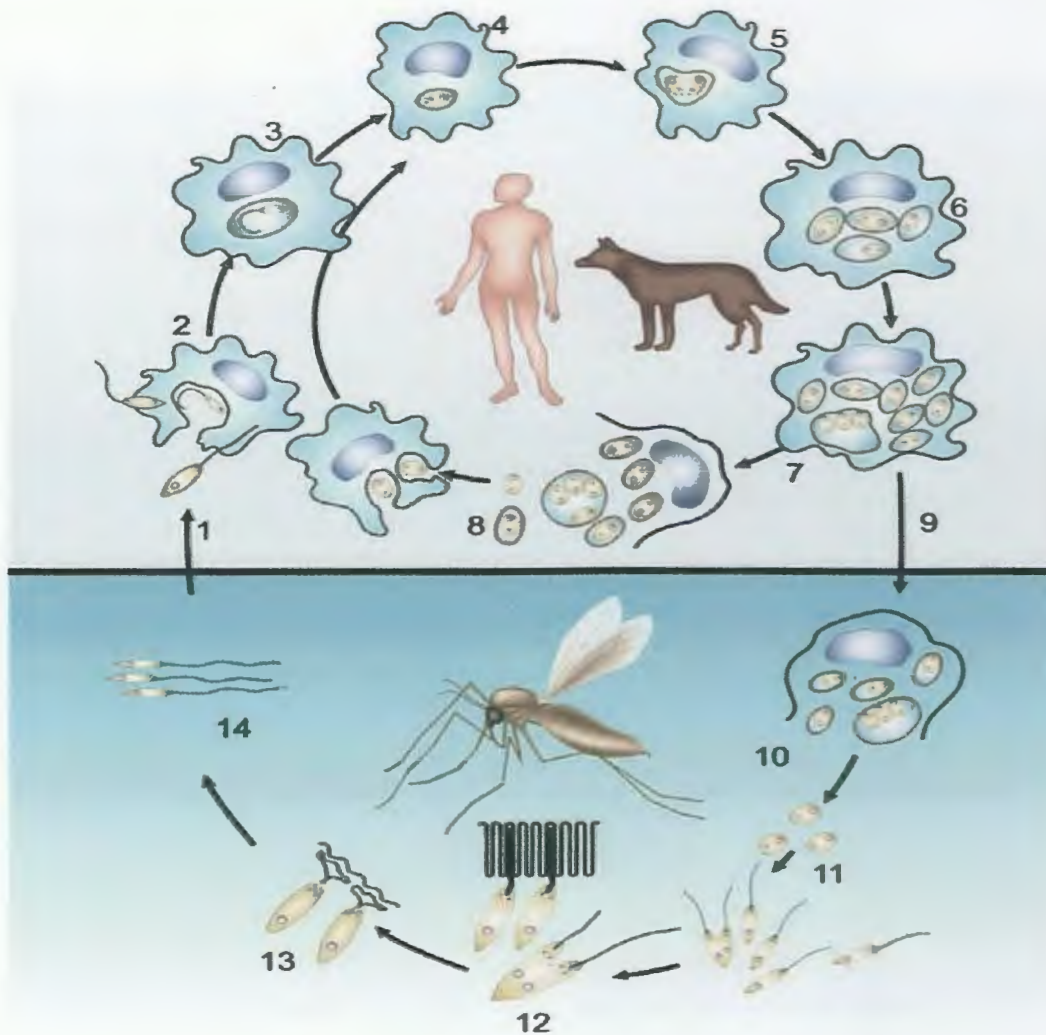


Figure 4 : Cycle de propagation des leishmanies (Alvar, 2001).

### I.5. La cartographie des pays touchés par leishmanie

Cette maladie s'étend sur 88 pays (Figure 5). Globalement, la population à risque représente 350 millions de personnes avec une prévalence de plus de 14 millions de personnes atteintes et deux millions de nouveaux cas par ans. L'UNICEF (2003-2004) précise que 60% sont des femmes. L'O.M.S, déplore 500 000 cas de leishmaniose viscérale à travers 61 pays mais 90% des cas se trouvent confinés au Bangladesh, au nord-est du Brésil, en Inde (plus particulièrement dans l'état du Bihar), au Soudan et au Népal. 1 million à 1,5 millions de cas de leishmaniose cutanée sont reportés et 90% des cas se trouvent dans 8 pays, 6 de l'ancien monde (Afghanistan, Algérie, Arabie Saoudite, Iran, Iraq et la Syrie) et 2 du nouveau monde (Brésil et Pérou). La répartition de la leishmaniose mucocutanée est concentrée sur 3 pays du nouveau monde (Bolivie, Brésil et Pérou) qui a eux seuls présentent 90% des cas (WHO, 2007; Reithinger et *al.*, 2007).

La leishmaniose viscérale humaine pose un réel problème de santé publique en Algérie où elle s'étend sur toute la partie nord du pays, au niveau des étages bioclimatiques humide et subhumide. Le foyer le



plus actif reste celui de la Grande Kabylie. Par ailleurs, le foyer de la Petite Kabylie s'étend jusqu'à Collo à l'Est du pays et déborde jusqu'à Sétif. Les zones les plus touchées concernent Jijel, Mila, Constantine et Skikda (Djezzar-mihoubi, 2006). La LCZ ou « clou de Biskra » sévit à l'état endémo-épidémique à l'étage bioclimatique aride et semi aride (Belazzoug, 1982). En effet, 21 cas de LV ont été signalés par Belazzoug en 1986 à Biskra, foyer de LC. D'autres cas sont également apparus dans le Hoggar et Tassili N'ajjar (Belkaid, 1997).



**Figure 5:** Régions endémiques des leishmanioses cutanée, mucocutanée et viscérale (Handman, 2001).

## I.6. Les forme clinique

### I.6.1. La forme cutanée localisée

Un ulcère se développe peu à peu à la surface de l'épiderme (Figure 6), ourlé d'une marge colorée, et s'agrandit progressivement. Parfois bénigne, cette forme peut cicatriser spontanément en quelques mois à 3 ans (Grevelink et Lerner, 1996). Dans certains cas, la lésion, soit sèche, soit humide (ou ulcérée), s'amplifie et peut donner lieu à une leishmaniose récidivante, très difficile à guérir. Dans tous les cas, la cicatrice reste à vie, sous forme d'une zone déprimée et dépigmentée (Dedet, 1999 b). La cicatrisation de la plaie initiale ne signifie pas forcément une disparition du parasite de l'hôte (Davies et *al.*, 1995).



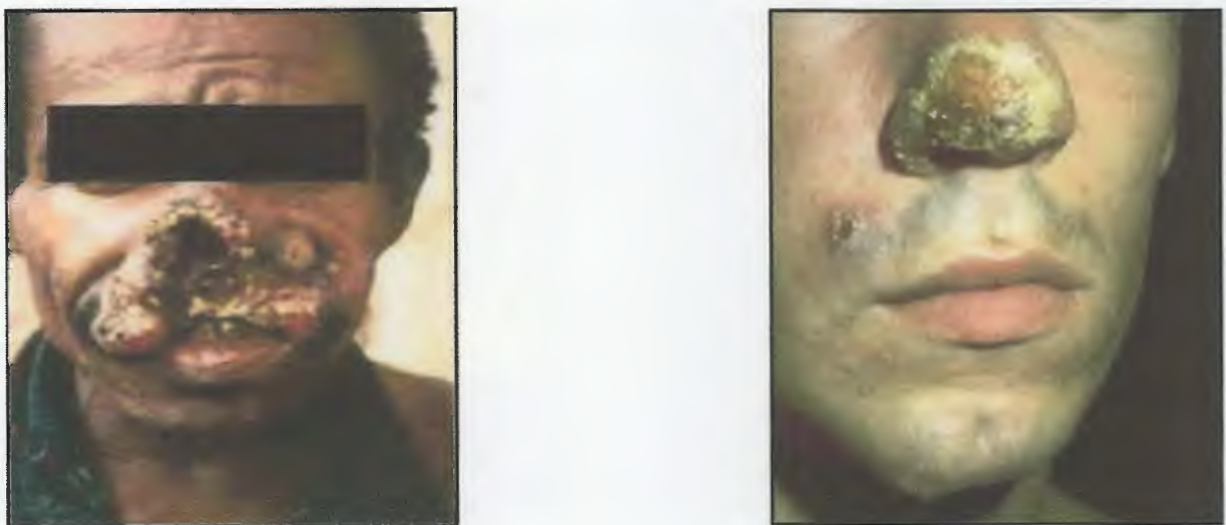


**Figure 6:** Lésions de leishmaniose cutanée produites par *L. major* (à gauche) et par *L. mexicana* (à droite) (Reithinger and *al.*, 2007)

### **I.6.2. La forme cutanéomuqueuse (ou muco-cutanée)**

La forme cutanéomuqueuse (Figure 7) commence généralement par un ulcère semblable à celui de la forme décrite précédemment, qui va se résorber en plusieurs mois. Suite à cela, dans un laps de temps allant jusqu'à plusieurs années, se développe une infection secondaire localisée généralement au niveau des muqueuses de la bouche ou du nez, voire du palais (Dedet, 1999 b). Ces lésions, extrêmement défigurantes, si elles ne sont pas mortelles à proprement parler, peuvent néanmoins conduire à des handicaps sévères.

Cette forme plutôt inféodée à l'Amérique du sud a, dans une moindre mesure, été retrouvée dans l'ancien monde (Desjeux, 2004).



**Figure 7:** Différentes lésions de la leishmaniose cutanéomuqueuse (Chappuis, 2007).

### I.6.3. La forme cutanée diffuse (ou disséminée)

Observée principalement chez des individus souffrant de déficiences de l'immunité cellulaire (figure 8), cette variante de la forme cutanée est caractérisée par de nombreuses lésions léproïdes réfractaires à tout traitement (Dedet, 1999 b; Desjeux, 2004).



**Figure 8:** Lésion d'une cutanée diffuse (Estevez, 2009).

### I.6.4. Leishmaniose viscérale (LV)

Elle est appelée kala-azar ou " fièvre noire " (Figure 9), c'est elle qui représente la forme la plus grave de la maladie. En absence de traitement, la LV est mortelle. Lors de la piqûre par le phlébotome, les parasites migrent via le système sanguin et lymphatique vers les organes lymphoïdes (rate et moelle osseuse) et le foie. Sa clinique se caractérise globalement par une inflammation du foie et de la rate, ce qui provoque une hépato-splénomégalie, une distension abdominale sévère, une perte de poids importante et une anémie.

La mort survient en général au bout de 6 mois à quelques années suivant la progression de l'infection (Banuls and *al.*, 2007).



**Figure 9 :** Leishmaniose viscérale (Estevez, 2009).



## **I.7. Diagnostic**

### **I.7.1. Diagnostic clinique**

Un faisceau d'arguments cliniques doit appuyer le diagnostic: l'origine géographique du patient ou son séjour en zone d'endémie, le prurit initial et l'indolence qui succède, la localisation en zone découverte, l'infiltration nette qui déborde la base de la lésion et l'évolution chronique sur plusieurs semaines voire plusieurs mois.

Les pièges de diagnostics sont donc fréquents, les arguments cliniques devront donc être appuyés par des preuves biologiques (Henry, 1993).

### **I.7.2. Diagnostic parasitologique**

Les prélèvements se font sur les berges de la lésion ulcérée (zone active de la lésion, riche en macrophages parasités) ou pour la forme viscérale par prélèvement de moelle osseuse ou par ponction hépatique. Ensuite, un examen direct est réalisé à l'aide d'un microscope. Les parasites se présentent sous leur forme amastigote.

Cette méthode est rapide, peu coûteuse mais sa sensibilité n'est pas absolue et elle ne permet pas la caractérisation du parasite. De plus, il faut savoir que le diagnostic est d'autant plus difficile que la lésion est ancienne (Henry, 1993; Fichoux et *al.*, 1999).

### **I.7.3. Diagnostics immunologiques**

#### **I.7.3.1. Immunité cellulaire (hypersensibilité retardée)**

Elle est explorée par l'intradermo-réaction (IDR) à la leishmanine, ou réaction de Montenegro. L'antigène injecté est une suspension phéniquée de promastigotes et la lecture se pratique entre la quarante-huitième et la soixante-douzième heure. La réaction est dite positive lorsque le diamètre de l'induration est supérieur à cinq millimètres.

Cependant, la positivité chez les personnes asymptomatiques en zone d'endémie et la persistance de la positivité durant toute la vie, en font un examen qui n'a pas de réelle valeur diagnostique en zone d'endémie (Sylvestre, 1990).

#### **I.7.3.2. Immunité humorale**

Les techniques utilisées sont l'immunofluorescence indirecte (IFI) et la technique immunoenzymatique (ELISA). Ces techniques sont utilisées pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale mais elles sont très peu utiles pour la leishmaniose cutanée car les taux d'anticorps sécrétés sont trop faibles (Sylvestre, 1990).

#### I.7.4. Le diagnostic moléculaire

La PCR permet un gain de sensibilité et permet l'identification précise des souches de *Leishmania*. Cette technique demande aux laboratoires de posséder du matériel très sophistiqué et donc très onéreux. Cette méthode est donc très peu utilisée dans les pays en voie de développement faute de moyens (Fichoux et *al.*, 1999)

### I.8. Méthodes de lutte

#### I.8.1. Lutte contre les réservoirs

Chez l'homme, le dépistage actif et le traitement devraient réduire la charge parasitaire et la transmission. Chez les animaux domestiques, l'élimination des chiens errants ou retournés à l'état sauvage est justifiée. Le dépistage de masse chez les chiens domestiques peut se faire par examen clinique ou par sérologie. Il n'existe que peu de mesures rationnelles destinées à lutter contre les hôtes réservoirs sauvages. L'utilisation de pièges à trappe appâtés pourrait être efficace dans les zones urbaines (Bouchery, 2007).

#### I.8.2. Lutte contre les phlébotomes

##### I.8.2.1. Lutte par insecticides chimiques

Les phlébotomes se déplacent par vols courts. Par conséquence, ils sont obligés de se poser sur les objets qu'ils trouvent sur leur chemin. La plupart se déplacent par petits bonds sur les murs extérieurs, les appuis de fenêtre puis les murs intérieurs. Si ces surfaces sont traitées par des insecticides (Figure 10), les phlébotomes sont intoxiqués avant même de piquer l'homme (Bouchery, 2007).



**Figure 10** : Traitement les phlébotomes par des insecticides ((Bouchery, 2007).

### I.8.2.2. Lutte par insecticides naturels

L'utilisation du neem (*Azadirachta indica*) (Figure 11) dans le domaine agricole a une efficacité en qualité d'insecticide. Il est jugé efficace pour lutter contre une centaine d'espèces d'insectes (Bouchery, 2007).



Figure 11 : *Azadirachta indica* ((Bouchery, 2007).

### I.8.3. Lutte mécanique

Fautes de méthodes plus efficaces, on peut recourir au maillage des fenêtres et des portes pour se protéger de la pénétration de phlébotomes dans les lieux d'habitation. Toutefois, il est important d'utiliser un grillage à mailles serrées car les phlébotomes sont de petites tailles (Bouchery, 2007).

### I.8.4. Protection individuelle

Elle comporte à l'extérieur l'application sur la peau et/ou sur les vêtements de produits répulsifs tel le diéthyltoluamide. Le port de pantalons et de chemise à manche longues dès la tombée du jour est aussi recommandé. Dans la maison, l'utilisation de moustiquaire à mailles serrées imprégnées d'insecticide est également une méthode efficace. Malheureusement, si ces méthodes sont réalisables sur une courte durée, elles ne sont pas applicables tout au long de l'année. Les populations n'ont évidemment pas les moyens de se munir de répulsifs tous les jours et des années durant (Bouchery, 2007).

### I.8.5. Aménagement du territoire

La déforestation et l'installation des populations dans les zones contaminées ont fait augmenter le nombre de cas de leishmaniose. En Colombie, en Guyane française et au Panama, l'éclaircissage des forêts autour des villages et des campements a entraîné une réduction sensible, voire la disparition de la transmission des leishmanies. Au Brésil, la transmission s'est atténuée lorsque la population attendait plusieurs mois après la déforestation avant de s'installer. Dans la plupart des cas, il n'existe



aucune mesure qui permette, à elle seule, de réduire la transmission. Le plus souvent, il faut associer diverses méthodes, par exemple l'aménagement de l'environnement et la protection individuelle. Par ailleurs, il existe de nombreux exemples où la lutte anti-leishmanienne a été intégrée dans la lutte contre d'autres maladies (Bouchery, 2007).

### **I.8.6. La vaccination**

La mise au point récente d'un vaccin canin contre la leishmaniose laisse entrevoir la création d'un vaccin pour l'homme dans quelques années. Des expériences réalisées en laboratoire montrent que l'efficacité du vaccin se traduit par une activation des lymphocytes T de type Th1. Ceux-ci induisent la production, par les macrophages infectés, d'oxyde nitrique. Ce processus permet ainsi aux macrophages de se débarrasser des parasites qui les infectent. Avec le vaccin, l'organisme est protégé contre la leishmaniose viscérale sur du long terme (Bouchery, 2007).

### **I.9. Traitement de la leishmaniose**

La leishmaniose se manifeste de différentes manières ce qui conditionne le traitement à suivre (posologie, voie d'administration) et l'efficacité de celui-ci. Parmi les composés les plus utilisés pour combattre toutes les formes de leishmaniose, se trouvent: les antimoniés pentavalents, l'amphotéricine B, la pentamidine et la miltéfosine. La bonne efficacité de plusieurs de ces traitements a été montrée mais la haute toxicité associée en limite l'usage, raison pour laquelle la recherche des nouvelles substances continue. Un facteur important dans le choix du traitement est le coût et l'accès à ces médicaments car la leishmaniose touche la population la plus pauvre du monde et les traitements ne se trouvent pas facilement dans des zones tropicales (Cabanillas, 2011).

*Chapitre II :*  
*Les composés*  
*phénoliques*

## II.1. Définition des polyphénols

Les composés phénoliques ou les polyphénols sont des produits du métabolisme secondaire des plantes. Ils sont largement distribués et possèdent plusieurs groupements phénoliques, avec ou non d'autres fonctions. Ils comportent au moins 8000 structures connues différentes (Bahorun, 1997), allant de molécules phénoliques simples de bas poids moléculaire tels que, les acides phénoliques à des composés hautement polymérisés comme les tannins. Les polyphénols font partie intégrante de l'alimentation humaine et animale (Martin et Andriantsitohaina, 2002).

## II.2. Origine des polyphénols

### II.2.1. Polyphénols d'origine végétale

Les polyphénols sont présents partout dans les racines, les tiges, les fleurs et les feuilles de tous les végétaux. Les principales sources alimentaires sont les fruits, les légumes, les boissons (thé, jus de fruits..), et les céréales.

Au niveau des plantes, les polyphénols interviennent dans la structure des parois (lignines, esters phényliques dans les arabinoxylanes et des pectines..). (Buleon et *al.*, 2004). Les polyphénols et surtout les flavonoïdes sont abondants et diversifiés chez les plantes supérieures particulièrement dans certaines familles : Opéacées, Astéracées, Légumineuses et Polygonacées. Ils sont présents dans les organes aériens et ayant une teneur maximale dans les organes jeunes tels que les feuilles et les boutons floraux (Marouf, 2000).

### II.2.2. Les polyphénols d'origines animales

Le monde animal est très concerné par les polyphénols, surtout chez les insectes qui les fabriquent à partir des sécrétions des bourgeons de nombreux arbres et la modifient par leurs enzymes salivaires (Donadieu, 1975).

## II.3. Structures et classification des polyphénols

Une classification de ces substances a été proposée par HARBORNE en 1980 (Harborne, 1980). On peut distinguer les différentes classes des polyphénols en se basant d'une part (Figure 12), sur le nombre d'atomes constitutifs et d'autre part, sur la structure de squelette de base. Les principales classes sont largement répandues : les acides phénoliques (acides hydroxybenzoïques, acides hydroxycinnamiques), les flavonoïdes, les tannins, les stilbène et lignane (Macheix et *al.*, 2006).

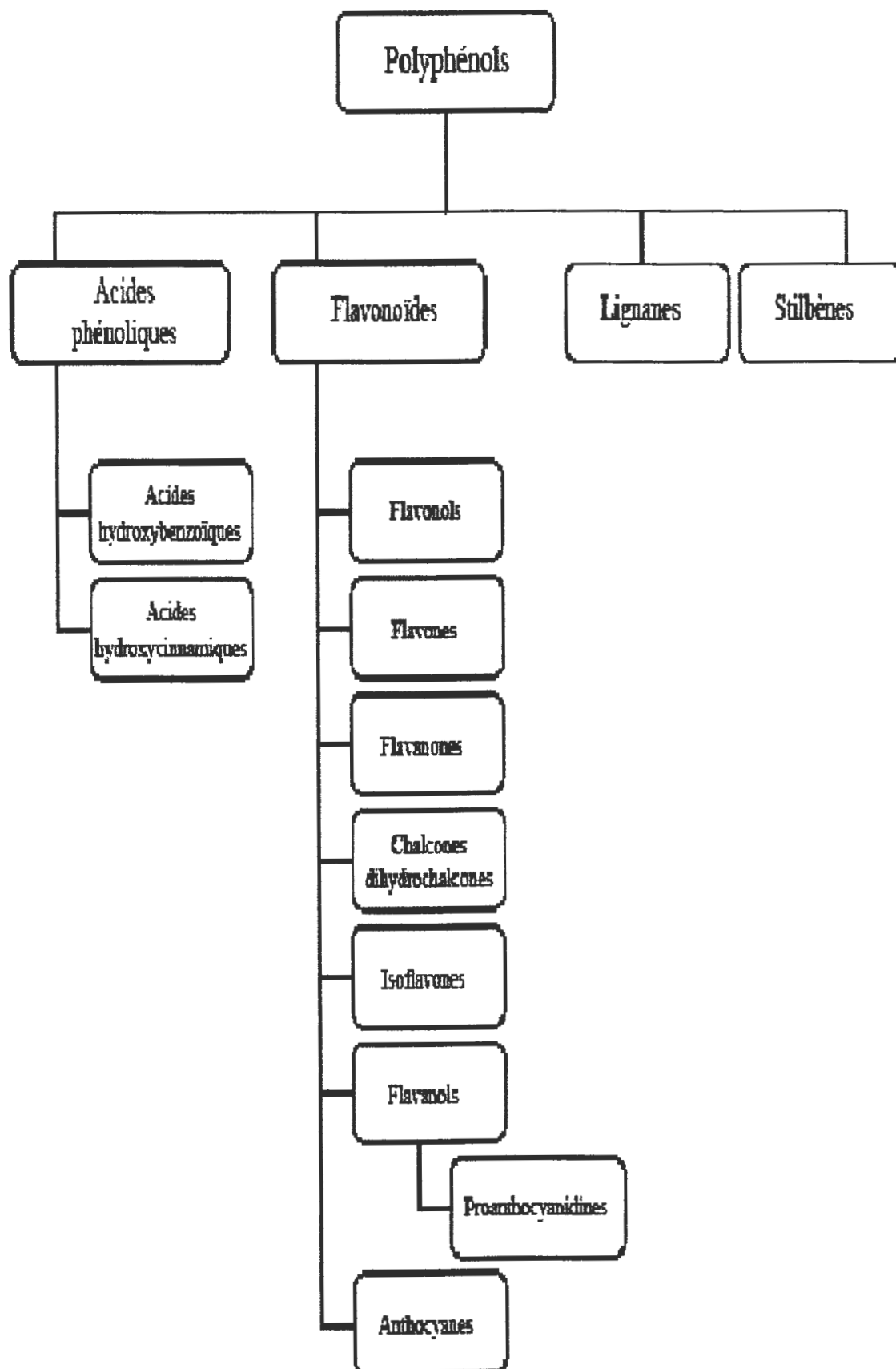


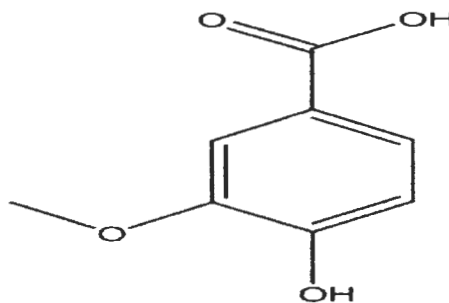
Figure 12 : Classification des polyphénols (Lenoir, 2011).

### II.3.1. Acides phénoliques

Ces composés sont universellement rencontrés chez les plantes. Deux sous-groupes peuvent être distingués : les acides hydroxybenzoïques, dont les plus répandus sont l'acide salicylique et l'acide gallique et les acides hydroxycinnamiques, dont les plus abondants sont l'acide caféique et l'acide férulique (Nkhili, 2009).

#### II.3.1.1. Les acides hydroxybenzoïques

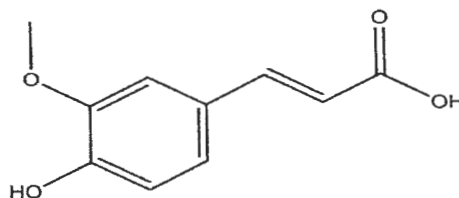
Ils sont dérivés de l'acide benzoïque (Figure 13) et ont une formule de type C1-C6. Un ou plusieurs groupements hydroxyles pouvant se substituer à un ou plusieurs atomes d'hydrogènes. Ils existent principalement sous forme d'esters ou de glucosides (Delcambre, 2010).



**Figure 13:** Structure d'un acide hydroxybenzoïque ; l'acide vanillique (Delcambre, 2010).

#### II.3.1.2. Les acides hydroxycinnamiques

Ils sont dérivés de l'acide cinnamique et ont une formule de type C6-C3 (Figure 14). Le plus connu des dérivés, est l'acide caféique présent quasiment chez tous les végétaux

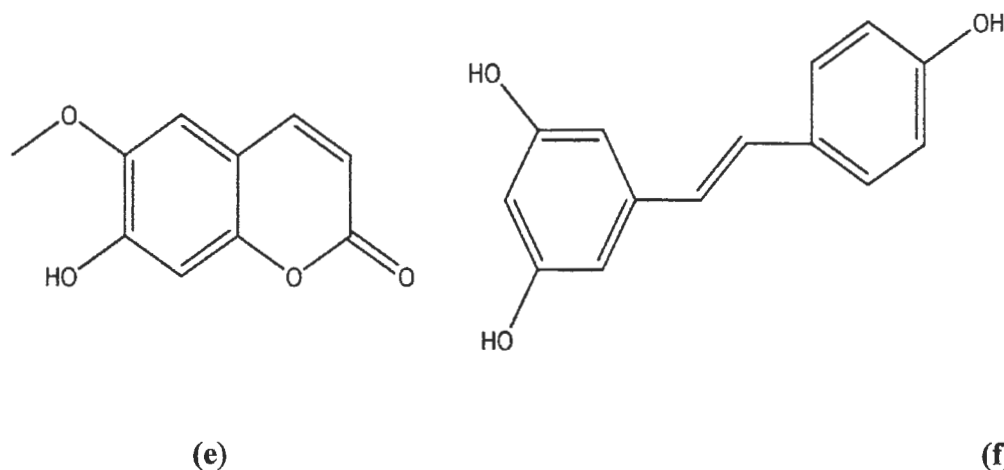


**Figure 14 :** Structure d'acide caféique (Vitrac et *al.*, 2005)

Les coumarines et les stilbènes (Figure15) sont des dérivés des acides hydroxycinnamiques par cyclisation interne de la chaîne latérale. Les stilbènes sont présents dans la vigne en faible quantité et



interviennent dans des mécanismes de sa défense naturelle contre les champignons (Lee et *al.*, 2007 ; Vitrac et *al.*, 2005)



**Figure.15** : Photo de scopolétin(e) et le resvératrol (f) (Delcambre, 2010).

### II.3.2. Les tannins

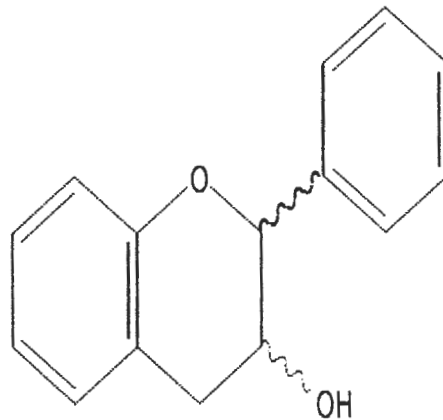
D'après la définition établie par Bate-Smith (Bate-Smith 1954) les tannins sont des composés phénoliques hydrosolubles, dont la masse moléculaire est comprise entre 500 et 3000 Da, capables de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et autres protéines. Cependant, différents travaux ont mis en évidence que des composés phénoliques ayant une masse inférieure à 500 Da ou supérieure à 3000 Da, peuvent être considérés comme des tanins, puisqu'ils peuvent précipiter par complexations avec des protéines et sont aussi perçus comme astringents (notamment l'épicatéchine dont la masse moléculaire est de 290 Da) (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006). Les tannins sont amphiphiles: ils possèdent une partie hydrophile due aux groupements hydroxyles, et une partie hydrophobe due aux noyaux aromatiques. De plus, tous les tannins sont connus pour être amers et astringents. Selon la nature des molécules élémentaires, trois types de tannins sont distingués: les tannins hydrolysables, les tannins condensés ou catéchiques, les tannins complexes ou mixtes (Delcambre., 2010).

#### II.3.2.1. Les tannins hydrolysables

Les tannins hydrolysables sont des composés constitués d'un noyau glucose estérifié par l'acide gallique ou ellagique. Ces tanins comprennent les gallotanins et les ellagitanins, qui après hydrolyse libèrent respectivement de l'acide gallique et de l'acide ellagique). Ces tannins sont présents en faible concentration dans le vin. (Haslam, 1996; Gawel, 1998; Quideau et *al.*, 2005).

### II.3.2.2. Les tannins condensés

Les tannins condensés, catéchiques ou proanthocyanidines sont des polymères plus ou moins complexes du flavan-3-ol (Figure 16). La condensation donne des dimères, des oligomères et des polymères, présents dans la peau, les pépins de raisin et le vin. Ils sont extraits des grappes de raisins, leur concentration est de 1 à 4 g/L dans les vins rouges de Bordeaux. Les tannins sont connus aussi pour être potentiellement antioxydants, captant les radicaux libres *in vitro* et *in vivo* (Sarni-Manchado et Cheynier.2006; Gawel 1998; Waghorn, 2008).



**Figure.16:** Flavan-3-ol (Waghorn, 2008).

### II.3.2.3. Les tannins mixtes

Les tanins complexes (Figure 17) sont présents dans les plantes. Ils sont formés d'une partie de tannins hydrolysables et d'une autre de tannins condensés. Ces tannins ont pour structure un complexe covalent entre un ellagitannin et un flavanol (Quideau et *al.*, 2003)

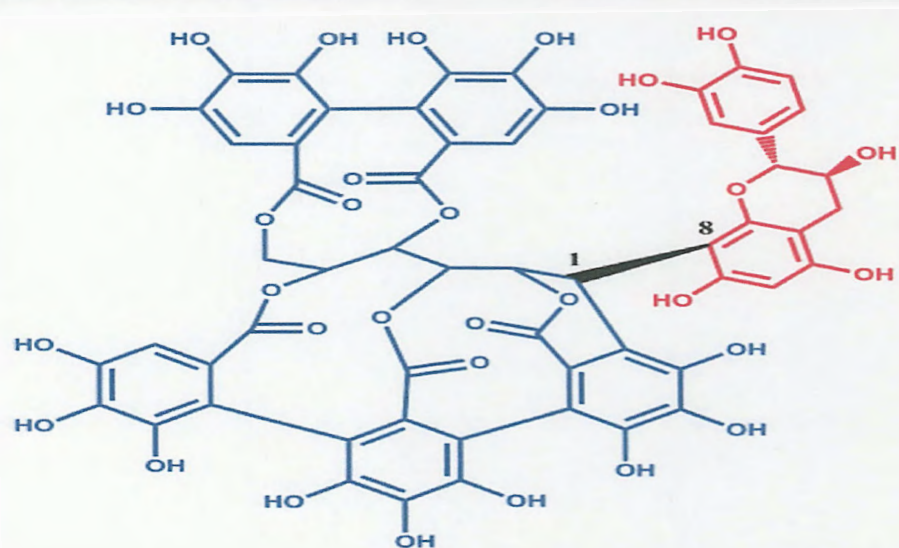


Figure 17: Structure des tannins mixtes (Delcambre, 2010).

### II.3.3. Les lignanes

Les lignanes sont formés par la dimérisation oxydative de deux unités de phénylpropane (Figure 18). La source alimentaire la plus riche est la graine de lin autres céréales (le triticale et le blé), des fruits (les poires et les prunes) et certains légumes (l'ail, les asperges et les carottes) (Lenoir, 2011).

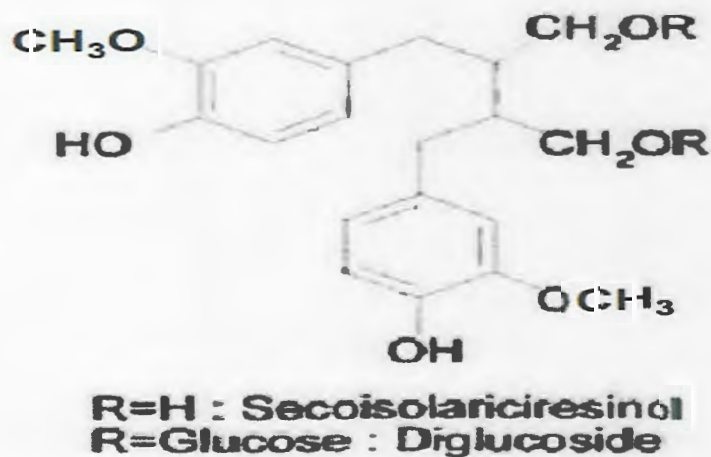


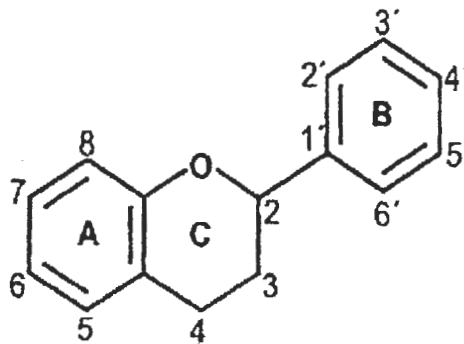
Figure 18 : Structure des lignanes (Lenoir, 2011).

### II.3.4. Les flavonoïdes

#### II.3.4.1. Définition et structures

Le terme flavonoïde provenant du latin "flavus" signifiant "jaune" (Duval et Duval 1978), désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols (Gabor, 1988). Ce genre de composés étant considéré comme des pigments quasi-universels des végétaux

constitue un groupe de produits jaunes (flavus). Jusqu'à ce jour, plus de 9000 structures flavoniques ont été isolées et identifiées (Stefan and Mithöfer, 2006). Ces diverses structures se rencontrent aussi bien sous la forme de génines que sous forme de glycosides. Connus pour leurs rôles de protection des plantes, les flavonoïdes sont présents, d'une manière très générale, dans toutes les plantes vasculaires, où ils peuvent être localisés dans divers organes : racines, tiges, bois, feuilles, fleurs et fruits (Bruneton, 1964). La structure chimique des flavonoïdes est basée principalement sur un squelette de 15 atomes de carbone constitué de deux noyaux benzéniques A et B reliés par une chaîne en C (Figure 19) (Harborne, 1964).



**Figure 19:** Structure de base des flavonoïdes (Nkhili, 2009).

#### II.3.4.2. Classification des flavonoïdes

Tous les flavonoïdes peuvent être classés en plusieurs groupes selon le degré d'oxydation du noyau pyramique central, dont les plus importants (Figure 20) sont: les Phényl-2-chromones: les flavones, les flavonols et les flavanones. Les Phényl-2-chromanes : sont les flavan-3-ols et les flavan-3,4-diols. Les Flavyliums: anthocyanes. Chalcones: formes isomères ouvertes des flavanones. Aurones: homologues des flavones à hétérocycles pentagonales et Phényl-3 chromone: isoflavone. La Figure suivante (Figure 20) représente les structures des squelettes de base des flavonoïdes. (Stefan et Mithöfer, 2006).



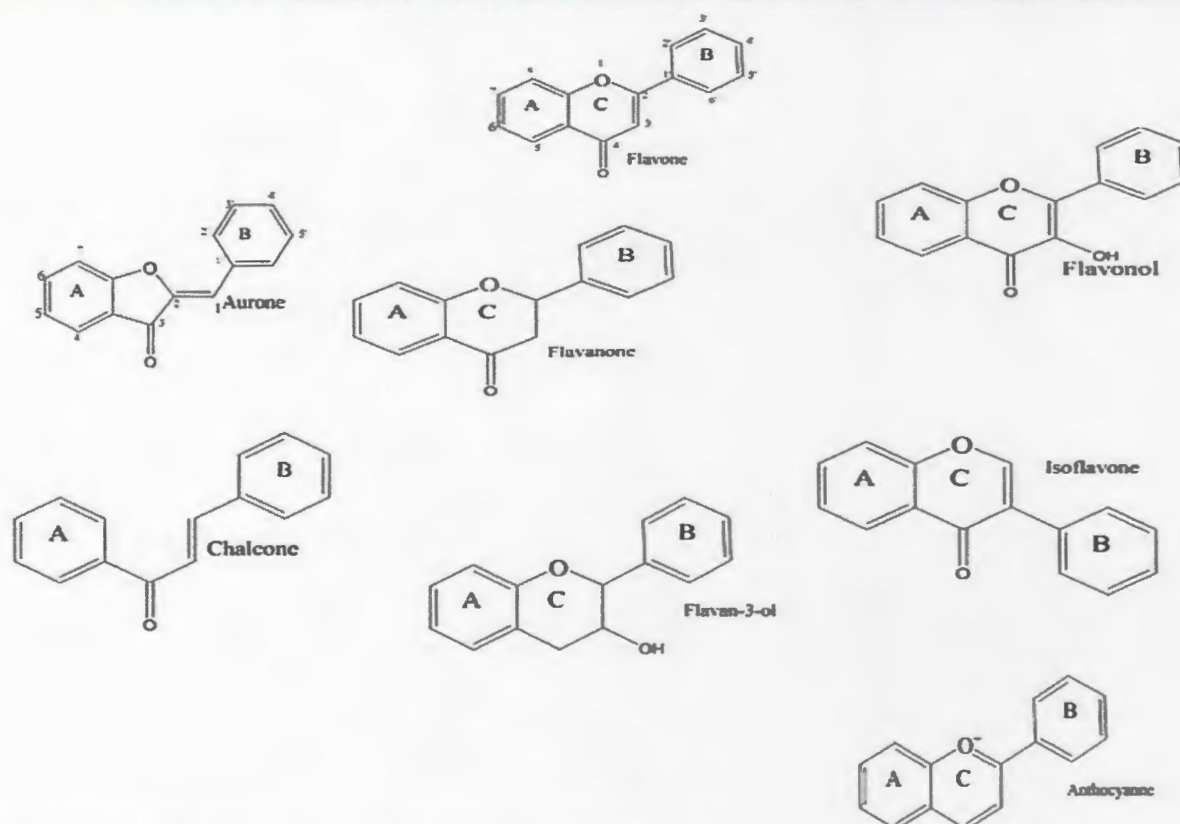


Figure 20: Structures des squelettes de base des flavonoïdes (Stefan et Mithöfer, 2006).

#### II.4. La biosynthèse des polyphénols

Les polyphénols sont synthétisés par trois voies: la voie de shikimique, la voie de l'acétate et voie mixte (Martin et Andriantsitohaina, 2002).

#### II.5. La biosynthèse des flavonoïdes

Les flavonoïdes possèdent tous le même élément structural de base, car ils dérivent d'une origine biosynthétique commune (Figure 21). Le cycle A est formé à partir de trois molécules de malonyl-coenzyme A (malonyl-CoA), issues du métabolisme du glucose. Les cycles B et C proviennent eux aussi du métabolisme du glucose, mais par la voie du shikimate via la phénylalanine qui est convertie en  $p$ -coumarate puis en  $p$ -coumaroyl-CoA.

Le  $p$ -coumaroyl-CoA et les 3 malonyl-CoA se condensent en une seule étape enzymatique pour former une chalcone, la 4,2',4', 6'-tétrahydrochalcone (réaction catalysée par la chalcone synthétase). Le cycle C se forme par cyclisation de la chalcone, réaction catalysée par la chalcone-isomérase qui induit une fermeture stéréospécifique du cycle conduisant à une seule 2(S)-flavanone: la naringénine. Ce cycle s'hydrate ensuite pour former les différentes classes de flavonoïdes (Lhuillier, 2007). Des étapes ultérieures surtout de glycosylation et acylation amènent les flavonoïdes à la forme définitive dans laquelle elles se trouvent *in vivo* (Bouakaz, 2006).



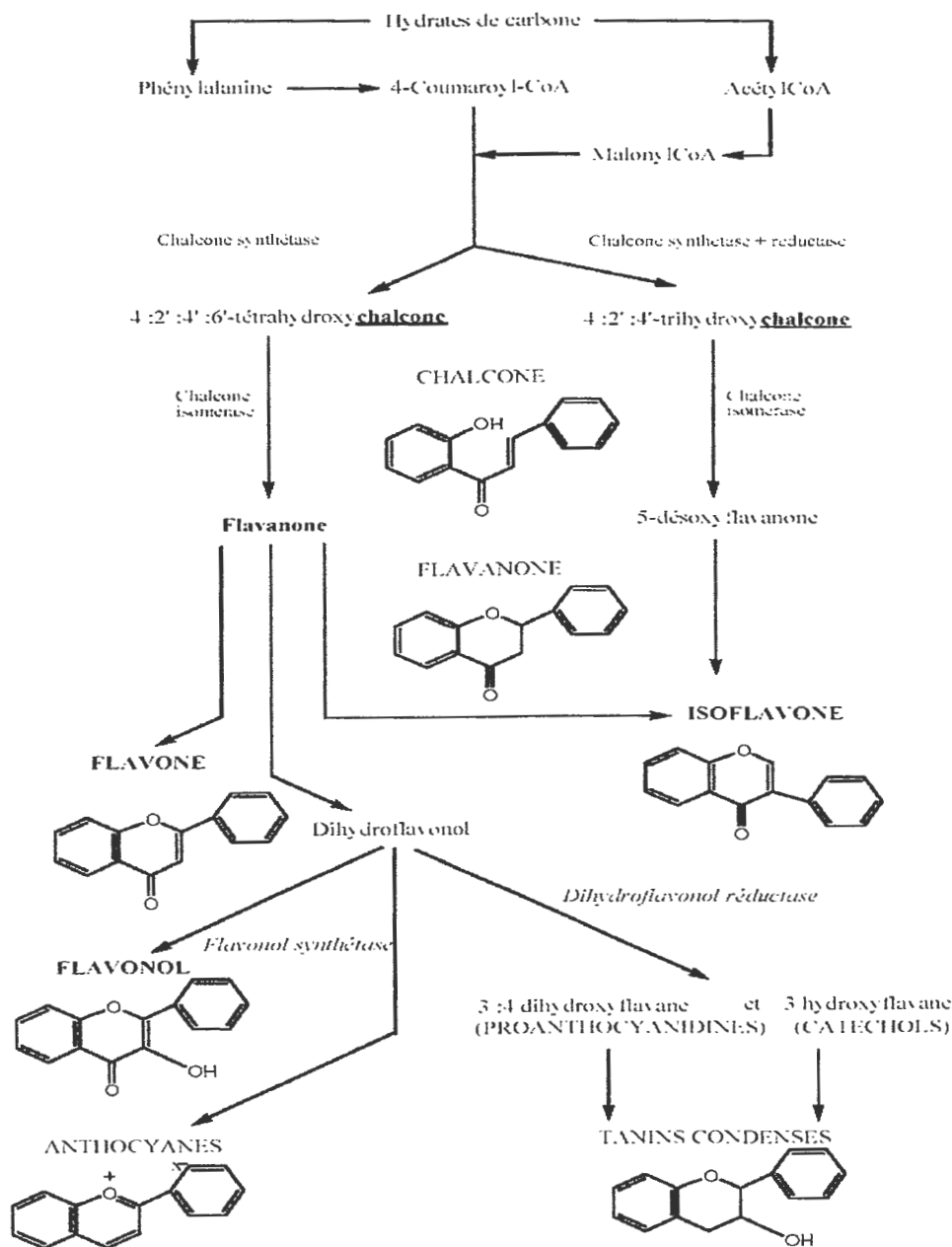


Figure 21: La Voie de biosynthèse des flavonoïdes (Gerhard, 1993).

## II.6. Les propriétés physico-chimiques des polyphénols

Comme l'ensemble des dérivés hydroxyles, les polyphénols sont des molécules associées par des liaisons hydrogènes donc volatiles. Ils sont très solubles dans la plupart des solvants organiques.

Les polyphénols absorbent vers 240nm (noyau benzénique) et forment avec l'eau un hydrate peu stable, fondant à 150°C avec décomposition en ses élément (Clifford et al., 1996; Jang et al., 1997).

Les tannins se dissolvent dans l'eau sous forme de solutions colloïdales, mais leur solubilité varie selon le degré de polymérisation. Ils sont solubles dans les alcools et l'acétone. Les génines sont la plupart, solubles dans les solvants organiques apolaires (Athamena, 2009). En règle générale, les hétérosides sont hydrosolubles et solubles dans les alcools (Bruneton, 1993).

### II.7. Rôle des polyphénols

Les composés phénoliques, en particulier les flavonoïdes, seraient impliqués dans un certain nombre de fonctions : ils assurent la pigmentation des fleurs, des fruits et des graines pour attirer les pollinisateurs et les disperseurs de graine. Aussi Ils représentent un système de défense contre les microorganismes pathogènes, et protègent les plantes contre les radiations UV en absorbant à la fois ces radiations et les espèces réactives de l'oxygène formées. Ainsi, ils interviennent dans la fertilité des plantes et la germination du pollen (Stalikas, 2007).

### II.8. Utilisation et les effets biologiques des polyphénols

Les polyphénols sont associés à de nombreux processus physiologiques qui interviennent dans la qualité alimentaire. La capacité d'une espèce végétale à résister à l'attaque des insectes et des microorganismes est souvent corrélée avec la teneur en composés phénoliques (Baharun, 1997). Ces composés montrent des activités anti-carcinogènes, anti-inflammatoires, anti-athérogènes, anti-thrombotiques, analgésiques, antibactériennes, antiviraux, anticancéreux (Babar et al., 2007), anti-allergènes, vasodilatateurs (Falleh et al., 2008) et antioxydantes (Gomez-Caravaca et al., 2006).

Les composés polyphénoliques sont d'ailleurs de plus en plus utilisés en thérapeutique (Figure 22). Ils sont regroupés dans la catégorie des veinotoniques et des vasculo-protecteurs. Parmi les veinotoniques, nous citerons le Relvenet ou le Cirkant renfermant du ruténoside, le Daflont ou le Diosmilt renfermant de la diosmine. Un certain nombre de molécules polyphénoliques sont également en étude clinique comme anti-agrégant plaquettaire, ou hypotenseur sans résultats probants (Martin et Andriantsitohaina, 2002).

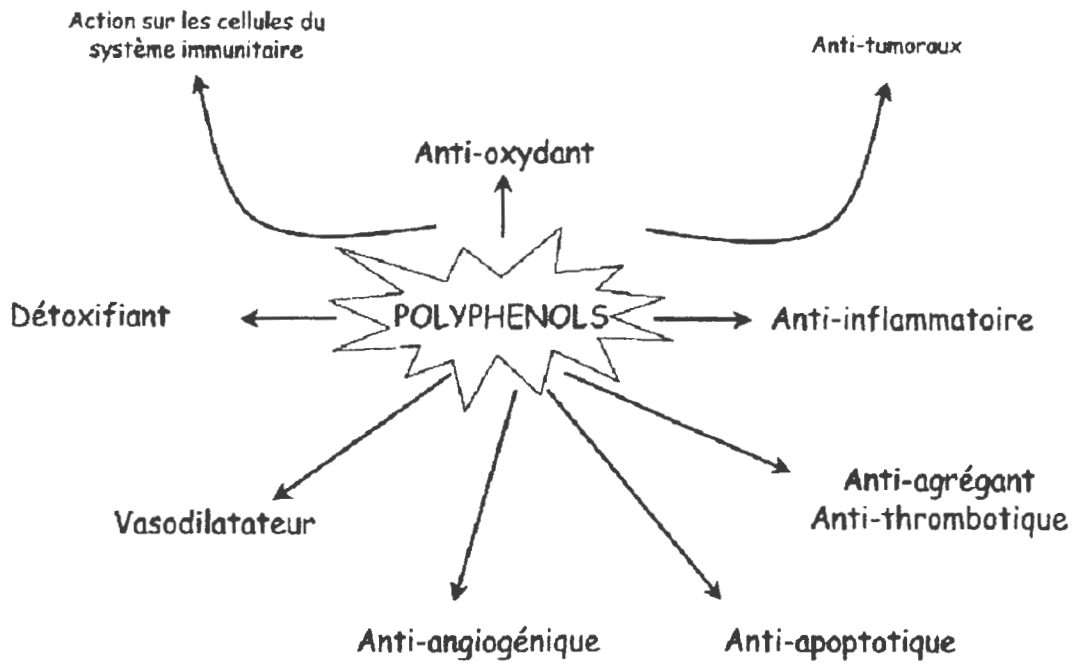


Figure 22: Effets biologiques des polyphénols (Martin et Andriantsitohaina, 2002).



*Chapitre III :*  
*Quelques*  
*plantes*  
*médicinales à*  
*activité*  
*leishmanicide*



### III.1. *Spondias mombin*

#### III.1.1. Systématique de l'espèce

**Règne:** Végétal;

**Embranchement:** Spermaphyte; Phanérogames;

**Sous embranchement:** Angiosperme;

**Classe:** Dicotyledones;

**Ordre:** Rurales;

**Famille:** Anacardiaceae;

**Genre:** *Spondias*;

**Espèces:** *Spondias mombin* L. (Kerharo et Adam, 1974).

#### III.1.2. Description botanique

*Spondias mombin* (Figure 23) est un arbre qui peut atteindre 15 à 25 m de hauteur avec une écorce remarquable très claire, striée, crevassée, rugueuse et épaisse. Le fût est épaissi à la base, et peut atteindre 0,75 m de diamètre. Les branches sont évasées et la frondaison est ample et équilibrée. Les feuilles sont composées mesurant 50 cm de longueur avec 5-8 paires de folioles, 7 cm de long sur 3,5 cm de large, courtement acuminée avec une nervure courte au bord du limbe. Les pétioles sont courts d'environ 5 mm. Les fleurs sont polygames, blanc-jaunâtres, odorantes; calices à 5 segments largement triangulaires, aigus, de 5 mm, portant des poils courts. Les fruits sont sous forme de prune à chaire astringente sucrée plus ou moins acidulée et agréable. Ils ont des drupes ovoïdes de 2,5 à 4 cm de long et de 2 à 2,5 cm de large, jaunes dorées qui sont comestibles. L'épicarpe est mince de couleur jaune ou jaune orangée glabre; noyau ligneux, ridé, ovale, de 2 à 2,5 cm de long (Fougue, 1973; FAO, 1982).



**Figure 23:** Arbre; feuilles; fleurs et fruits de *spondias mombin* (Fougue, 1973).

### III.1.3. Principaux constituants

Les résultats des études phytochimiques de *Spondias mombin* ont montré que les feuilles contiennent des alcaloïdes, des flavonoïdes, des saponins des tannins et des composés phénoliques. Les résultats des analyses minérales indiquent 2.55% de potassium (K), 0.10%, du sodium (Na), 0.304% du Magnésium (Mg), 1.31% de calcium (Ca) et 0.20% du phosphore (P). La composition en vitamine des feuilles est dans les limites consommables (Okwu and Ekeke, 2003). Le fruit frais d'origine sénégalaise étudié à Dakar par Toury a la composition selon le tableau suivant:

**Tableau 1:** Composition des fruits de *Spondias mombin* (Kerharo et Adam, 1974).

Substances isolées de <i>Spondias mombin</i>	En grammes pour 100 (g %)	En milligrammes pour 100 (mg %)	En microgrammes pour 100 (µg %)
Eau	82,2	-	-
Glucides	10,20	-	-
Protéines	3,90	-	-
Cendres	0,50	-	-
Celluloses	0,33	-	-
Lipides	0,20	-	-
Phosphore	-	39,00	-
Calcium	-	24,00	-
Vitamine C	-	12,00	-
Niacine	-	1,40	-
Fer	-	1,00	-
Thiamine	-	0,04	-
Riboflavine	-	0,03	-
Vitamine A	-	-	500

### III.1.4. Utilisation en médecine traditionnelle

Le décocté de bourgeons de racines est prescrit en tisanes contre la diarrhée, la dysenterie, en collyres dans les ophtalmies (Boullard, 2001), et le macéré de racines est utilisé pour les coliques douloureuses (Kerharo et Adam, 1974). L'écorce qui contient une quantité importante de tannins est utilisée en bain de bouche contre les maux de dents comme vermifuge tandis que l'écorce sèche pulvérisée s'emploie comme pansement sur les plaies fraîches de la circoncision et s'emploierait contre les abcès ou en tisane à l'intention des femmes enceintes (Boullard, 2001).

Le suc obtenu par expression des feuilles fraîches est couramment utilisé pour le traitement des maladies oculaires et le macéré pour les coliques douloureuses (Kerharo et Adam, 1974). Les fruits ont des propriétés fébrifuges, fortifient les gencives et soignent l'urémie (Boullard, 2001).

### III.1.5. Etudes antérieures

Les études expérimentales effectuées sur cette plante ont mis en évidence différentes activités biologiques et pharmacologiques comme l'activité antileishmanicide. La phytochimie des feuilles de *spondias mombin* a été réalisées sur la forme promastigote et amastigotes de genre leishmania. Marina

and *al.*, (2012) ont effectué une étude sur différentes fraction de l'extrait méthanolique (Sm1 à Sm3) à des feuilles de *spondias mombin*. L'analyse phytochimique a montré la présence des tannins hdrolysable et des saponins. La fraction méthanoliques a été testée pour son activité leishmanicide *in vitro*.

Les promastigotes ont été utilisé à une concentration de  $10^5$ /puits et l'extrait a été ajouté à différentes concentration (100, 50, 25, 12.5 et 6.25 g/ml). La viabilité des parasites a été évaluée en utilisant le test 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromide (MTT). Le test des amastigotes a été effectué *in situ*, en utilisant la méthode d'ELISA. Les tannins hydrolysables ont démontré une activité leishmanicide contre amastigotes et promastigotes qui peuvent être dû aux différences caractéristiques biochimiques ou métaboliques des deux étapes du parasite. En outre, un effet direct sur amastigotes soyez indicatif d'activation des macrophages.

Les résultats de cette étude ont montré que les fractions Sm1 et Sm2 de *S. mombin* n'avaient aucune action contre promastigotes, mais avaient une bonne activité contre amastigotes tandis que Sm2 et Sm3 de *S. mombin* ont montré une bonne activité leishmanicide *in vitro* contre amastigotes du *L. chagasi* avec  $IC_{50}$  de  $0.61\mu\text{g} / \text{ml}$  et  $0.27\mu\text{g} / \text{ml}$ , respectivement. La fraction qui a montré la bonne activité *in vitro* sur les deux formes du parasite et qui n'a pas montré de cytotoxicité aux cellules RAW264.7 été Sm3 (acetate: methanol (80:20)) avec  $IC_{50}$  de  $11.26\mu\text{g}/\text{ml}$  et  $0.27\mu\text{g}/\text{ml}$  pour les promastigotes et les amastigotes, respectivement.

## III.2. *Olea europaea*

### III.2.1. Systématique de l'espèce

**Règne:** Plantae;

**Division:** Magnoliophyta;

**Classe:** Magnoliopsida;

**Ordre:** Lamiales;

**Famille:** Oleaceae;

**Genre:** *Olea*;

**Espèces:** *Olea europaea* (polese, 2007).

### III.2.2. Description botanique

L'olivier (*Olea europaea*) est un arbuste buissonnant de 6 m de haut maximum, souvent beaucoup plus petit. Il a la particularité de posséder des rameaux épineux, .Les fruits sont très petits, âpres et renferment très peu d'huile. Les feuilles sont opposées, étroites, allongées, et enroulées sur les



bords, argenté en dessus. Les fleurs sont petites, blanches et dressées en petites grappes à l'aisselle des feuilles. La pollinisation est assurée par le vent (Polese, 2007).



**Figure 24** : Fleures, feuilles et fruits *d'olea europaea* (Polese, 2007).

### III.2.3. Principaux constituants

L'oleuropéïne est un glucoside présent dans le fruit et la feuille. L'huile de cette plante est constituée de 99% de lipides dont les acides gras saturés (8 à 25%), les acides gras monoinsaturés (55 à 83%) et les acides gras polyinsaturés (4 à 22%). *Olea europaea* contient aussi des composés phénoliques, des flavonoïdes, des triterpènes, des mannitols, des cholines, des lipides neutres, des sels minéraux et des vitamines: E (150 mg/kg) et provitamine A (0,5 à 10 mg/kg). L'huile de cette plante a une couleur jaune verte pâle à jaune d'or et son odeur et sa saveur sont caractéristiques. Sa diversité de couleur est due à la présence plus ou moins grande de pigments qui sont essentiellement des caroténoïdes et des chlorophylles (Artaud, 2008).

### III.2.4. Utilisation en médecine traditionnelle

L'huile d'olive est utilisée dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Elle atténue la sécrétion gastrique et a un pouvoir antiinflammatoire. Les feuilles aident à la régularisation du diabète et la diminution des triglycérides (Artaud, 2008). L'oleuropéïne des feuilles est le principal composé à activité antimicrobienne (Bisignano and *al.*, 1999; Sudjana and *al.*, 2009).



### III.2.5. Etudes antérieures

*Olea europaea* été l'objet de quelques études phytochimiques. On peut citer comme exemple, l'étude réalisée par Kyriazis and *al.*, (2013) qui ont réalisés l'extrait aqueux des feuilles et des fruits de cette plante, et par la suite l'évaluation de son activité antileishmanicide contre le genre leishmania.

L'analyse phytochimique d'olivier a montré la présence l'oleuropein dans les feuilles et hydroxytyrosol dans les fruits de la plante qui sont des composants polyphénolique. Cette extrait est testé *in vitro* sur promastigote et amastigote qui causent les genre de leishmania *L. infantum*, *L. donovani*, et *L. major*.

Pour évaluer l'activité leishmanicide, la méthode d'AlamarBlue a été utilisée. L'oleuropein et l'hydroxytyrosol ont montré le mieux effet inhibiteur sur les promastigotes en phases logarithmique et stationnaire de *L. infantum*, *L. donovani*, et *L. majeur*. De la même façon, oleuropein et hydroxytyrosol ont démontré l'index de sélectivité le plus haut contre les amastigotes *L. donovani* de qui parasité les macrophages J774A.1. De plus, oleuropein été testé *in vivo* dans un modèle de la leishmanie viscéral expérimental. Les souris de BALB/c infecté par *L. donovani* ont été traitées par l'oleuropeine.

L'oleuropein et hydroxytyrosol inhibent la prolifération des cellules qui infectant à la leishmania. Comme résultat l'oleuropein a réduit le parasite dans le foie et la rate de >95%. Ces résultats ont montré le potentiel médicamenteux des plantes médicinales contre les parasites du genre leishmania.

## III.3. *Rosmarinus officinalis*

### III.3.1. Systématique de l'espèce

**Règne:** Plantae;

**Division:** Magnoliophyta;

**Classe:** Magnolipsida;

**Ordre:** Lamiales;

**Famille:** Lamiaceae;

**Genre:** Rosmarinus;

**Espèce:** *Rosmarinus officinalis* (Zeghad, 2008; Hoefler, 1994; Beloued, 1998).

### III.3.2. Description botanique

*Rosmarinus officinalis* est un arbuste ou sous-arbrisseau très odorant (figure 25). Ces feuilles sont linéaires à marges révolutes, sessiles, mesurant 2 cm de longueur sur 2 mm de largeur, verdâtres en dessus et tomenteuses en dessous. Les fleurs sont bleuâtres, disposées en grappes courtes, axillaires, brièvement pédicellées, bractées, petites, caduques, calice à lèvre supérieure ovale et dont les lobes de

la lèvre inférieure sont lancéolés. La corolle est bleue, rarement blanche, avec lèvre supérieure divisée en 2 segment et à lèvre inférieure à 3 lobes dont un médian plus large (Beloued, 2009).



**Figure 25:** *Rosmarinus officinalis* (Delaveau et al., 1985).

### III.3.3. Principaux constituants

Les feuilles de romarin contiennent de résine, 8.40% de tannin, une substance amère et environ 1.50% d'une essence spéciale à odeur aromatique, saveur chaude et camphrée. Elles sont composées de pinène, de camphène, de bornéol, d'acétate et de valérianate de bornyle, flavonoïdes et de camphre ordinaire (Beloued, 2009).

### III.3.4. Propriétés thérapeutiques

*Rosmarinus officinalis* L. est utilisé dans les produits pharmaceutiques et la médecine traditionnelle comme un digestif, tonique, astringent, diurétique et diaphorétique. Il est utile pour les affections urinaires. Plusieurs extraits, huiles essentielles et des constituants chimiques isolés de cette espèce font preuve d'un certain nombre d'activités biologiques intéressantes telles que l'activité antioxydante, anticancéreuse, anti-inflammatoire, antimicrobienne, anti-métastatique, antispasmodique, analgésique (Zeghad, 2008; Beninca and al., 2011).

### III.3.5. Utilisation en médecine traditionnelle

Le romarin stimule la circulation cérébrale et améliore la concentration et la mémoire. Il soulage également les céphalées et les migraines. Il favorise la poussée des cheveux en stimulant l'irrigation du cuir chevelu. Pour ses propriétés hypertensives, la plante est employée en cas d'évanouissements liés à une insuffisance circulatoire. Le romarin accélère la convalescence à la suite

de maladies chroniques ou de stress prolongés. Il stimule les glandes surrénales et se révélerait très efficace dans le traitement de l'asthénie. Il est utilisé sous forme de lotion pour soulager les douleurs rhumatismales et de teinture comme excellent tonique (Iserin, 2001). Les feuilles, en infusion ou en décoction, sont utilisées contre les douleurs d'estomac, les refroidissements, les bronchites, les règles douloureuses et comme hypoglycémiant. En usage externe, les feuilles fraîches et les compresses de la décoction concentrée sont appliquées comme vulnéraire et résolutif des contusions, des plaies et des abcès (Lahsissene et *al.*, 2009).

### III.3.6. Etudes antérieures

Des études récentes ont montré que le romarin a des activités pharmacologiques dans la pharmacopée traditionnelle et la thérapie de la leishmaniose. Plusieurs études sur *Rosmarinus officinalis* ont été effectuées contre les promastigotes de deux espèces de *Leishmania* (*L. amazonensis* et *L. chagasi*) en vue de l'évaluation de son activité antileishmanicide.

L'étude réalisée par Braga and *al.*, (2006) qui ont préparé l'extrait méthanolique à partir de la plante de *Rosmarinus officinalis*.

L'analyse de phytochimiques de *Rosmarinus officinalis* a montré la présence des tannins (83%), des anthraquinones (42%), des saponins (25%), et des flavonoïdes(92%). Ces composés sont prévenant augmentation et activité de la protéase. La fraction méthanolique isolée est testée *in vitro* pour son activité leishmanicide en déterminant les concentrations inhibitrice minimales (MIC).

Les résultats des différents composants de la plante ont démontré que leurs activités inhibitrices contre les promastigotes étaient plus efficaces sur *L. amazonensis* que *L. chagasi*.

Ils ont révélé l'efficace des tannins et des flavonoïdes dans arrêt du développement d'anémie pendant la leishmanie Viscérale en période du post infection.

## III.4. *Kalanchoe pinnata*

### III.4.1. Systématique de l'espèce

**Règne :** Plantae ;

**Sous-règne :** Tracheobionta ;

**Division :** Magnoliophyta ;

**Classe :** Magnoliopsida ;

**Sous-classe :** Rosidae ;

**Ordre :** Rosales ;

**Famille :** Crassulaceae ;

**Genre :** *Kalanchoe* ;

**Espèce :** *Kalanchoe pinnata* (Meyer, 2008).



### III.4.2. Description botanique

*Kalanchoe pinnata* (Figure 27) est une herbacée atteignant 2 m de hauteur. Il est reconnaissable à ses feuilles épaisses, ovales, à marges dentées, à ses inflorescences dressées à fleurs pendantes de couleur verdâtre, jaunâtre ou rougeâtre. Elle capables de se reproduire par graines et de façon végétative, en bouturant (Meyer, 2008).



Figure 26 : *Kalanchoe pinnata* (Caradec, 2005).

### III.4.3. Principaux constituants

*Kalanchoe pinnata* est constitué de plusieurs composant dont: des flavonoïdes (dérivés du kaempférol et du quercétol), des acide caféique, des composés phénoliques, des anthraquinones, des xanthonnes, des stérols, des alcools aliphatiques, des mucilages, des acides organiques, des glycosides cardiotoniques bufadienolides (bryophylline A ou bryotoxine C et bryophylline B), et des traces d'alcaloïdes (Caradec, 2005).

### III.4.4. Utilisation en médecine traditionnelle

Les feuilles sont appliquées sur les ulcères, les blessures, et sur le front pour combattre les maux de tête. Ils sont légèrement chauffées à la flamme sont posées sur les articulations contre les rhumatismes articulaires. Le jus des feuilles est utilisé dans les quintes de toux et dans les otites comme calmant et sont pressé directement dans l'oreille et laissé une nuit guérit les otites externe (Pousset, 1989, 2004).

### III.4.5. Etudes antérieures

A cause de sa richesse en composants flavonoïdes, *Kalanchoe pinnata* est la cible de plusieurs recherches scientifiques qui ont évalué son activité leishmanicide *in vitro*. Les études antérieures de et Muzitano and *al.*, (2006) ont montrés que les extraction aqueux des feuilles de cette plantes ont été



riches en flavonoïdes. Ces derniers ont été répartis en trois parties: Kaempferol 3-O- $\alpha$ -L-arabinopyranosyl (1 $\rightarrow$ 2)  $\alpha$ -L-rhamnopyranoside (flavonoïde 1), Quercetin 3-O- $\alpha$ -L-arabinopyranosyl (1 $\rightarrow$ 2)  $\alpha$ -L-rhamnopyranoside (flavonoïde 2), 4',5-dihydroxy-3',8-diméthoxyflavone 7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (flavonoïde 3).

Pour évaluer l'activité anti-amastigote de ces flavonoïdes, les macrophages de souris ont été placés dans un milieu de culture contenant les extraits flavonoïdiques de *K. pinnata*. À cause de l'abondance de flavonoïde (2) peut être un marqueur chimique pour cette espèce de la plante de haute possibilité thérapeutique. Les trois flavonoïdes ont été testés séparément contre amastigotes *Leishmania amazonensis* en comparaison avec la quercitrine, quercétine et afzeline qui sont des analogues des trois flavonoïdes précédents. Comme résultat, le flavonoïde 2 a inhibé la croissance des amastigotes par 60.5%, pendant que les flavonoïdes 1 et 3 ont l'inhibé par seulement 39.2% et 34.9%, respectivement.

### III.5. *Cocos nucifera*

#### III.5.1 Systématique de l'espèce

**Règne:** Planta ;

**Superdivision:** Spermatophyta;

**Division:** Magnoliophyta;

**Classe:** Liliopsida (monocotylédones);

**Sous-classe:** Arecidae;

**Ordre:** Arecales;

**Famille:** Arecaceae;

**Genre:** *Cocos* (article cocos)

**Espèce :** *Cocos nucifera* L. (Longuefosse, 2003)

#### III.5.2. Description botanique

Le cocotier est un arbre monoïque de 5 à 30 mètres de haut, appartenant à la famille botanique des Arecaceae. Son tronc est régulier et droit, généralement épaissi à la base. Ses feuilles sont groupées au sommet du stipe et forment des palmes (Longuefosse, 2003) atteignant 4 à 5 mètres. Les inflorescences jaunes naissent parmi les feuilles, portent à la fois des fleurs mâles et femelles (Bois D. et Capus G., 1912). Et donnent naissance à de grosses drupes ovoïdes, obtuses au sommet, appelées cocos ou noix de coco. Ces fruits peuvent mesurer entre 18 et 30 centimètres de long et 12 à 25 centimètres de diamètre. Ils pèsent entre 0.5 et 2.5 kilogrammes et sont réunis en grappes de 10 à 15. L'épiderme est lisse, cireux, vert puis jaune orangé, le mésocarpe est fibreux, l'endocarpe « (appelé coque) est ligneux très dur et brun foncé. Enfin, la graine présente un albumen blanchâtre, brillant, de

1 à 2 centimètres d'épaisseur, qui fournit l'huile de coprah et l'eau de coco (Girre, 2001; Thouati, 1996). Avant maturité, les noix sont presque totalement remplies d'un liquide aqueux, appelé eau de coco (Thouati, 1996).



**Figure 27 :** *Cocos nucifera L.* (Longuefosse, 2003)

### III.5.3. Principaux constituants

L'étude phytochimique réalisée par Matos (1997) a montré la présence des polyphénols, des tannins, des leucoantocyanidins, des flavonoïdes, des stéroïdes, des triterpènes et des alcaloïdes. Il retrouve aussi des acide aminé et les protéines comme des albumines, des globulines et des prolamines (Kisung, 1996).

### III.5.4. Utilisation en médecine traditionnelle

L'eau de coco est réputée contre les colites néphrétiques et les leucorrhées (appelées « koulant »), les affections respiratoires. Le fruit est prescrit dans de nombreuses pathologies: pleurésie, diabète, rougeole, rhumatismes, inflammation. La fleur est un remède des gripes avec glaires, des palpitations. La racine est utilisée comme dépurative et antidysentérique (Ouensanga, 1983). l'huile de coco contre les furoncles et les brûlures (Grenand et *al.*, 2004)

### III.5.5. Etudes antérieures

Plusieurs études scientifiques ont démontré avec succès les propriétés leishmanicides des fibres de *Cocos nucifera L.* Les recherches *in vitro* ont été surtout effectuées à partir de l'extrait d'éthyle acétate de fibres pour contrôler l'infection des leishmanioses causée par les parasites les plus communs causant la mortalité. L'extrait de l'acétate de l'éthyle a aussi été utilisé pour analyse HPLC et le contenu

a indiqué des hautes concentrations de composés polyphénoliques tels que les catechins et les epicatechins. La comparaison avec les standards a confirmé ces résultats, comme été précédemment décrit par Ezquenazi et ses collaborateurs. Les rapports antérieurs ont montré interféron-gamma (IFN- $\gamma$ ) est nécessaire pour stimulation maximale de l'activité leishmanicide et transcription d'inductible NO synthase (iNOS) par les macrophages. Nos résultats suggèrent ces composés du polyphénoliques induisent probablement la synthèse de NO par les macrophages qui rehaussent le mécanisme potentiel meurtriers de ces cellules.

Pour évalués l'efficace des fibres de *Cocos nucifera L.*,  $10^6$  parasites/ml des promastigotes de *L. amazonensis*, ont été incubé dans un milieu de culture, en absence ou en présence de plusieurs concentrations (1 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20  $\mu$ g / ml) de l'extrait riche on polyphénols de *C. nucifera* pour évaluer la MIC, comme décrit par Olliaro et Bryce-fils. La MIC est la concentration la plus basse de l'extrait riche on polyphénols qui a prévenu la croissance du *L. amazonensis in vitro*. Le traitement des macrophages des souris avec l'extrait polyphénoliques du *C.nucifera* à une concentration de 10 $\mu$ g/ml réduit approximativement 40% de l'association des macrophages au promastigotes du *L. amazonensis* avec augmentation de la production de l'oxyde nitrique par les macrophages infectés.

Ces résultats fournissent des nouvelles perspectives sur développement des médicaments contre la leishmania, depuis que l'extrait de *C. nucifera* à 10  $\mu$ g/ml inhibe remarquablement la croissance des promastigotes et amastigotes (Mendonça-Filho and *al.*, 2004).



# *Conclusion*



## Conclusion

Les études antérieure de quelques plantes médicinales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses dues à la présence des métabolites secondaires notamment les polyphénols, Permet La détermination des plantes d'intérêt pour lutter contre la leishmaniose.

La découverte des plantes médicinales à activité leishmanicide a fait naître l'espoir qu'il serait possible de juguler cette maladie. C'est le cas de *Spondias mombin L*, *Olea europaea*, *Rosmarinus officinalis L*, *Kalanchoe pinnata*, *Cocos nucifera L* et beaucoup d'autres plantes qui peuvent réagir sur les différentes espèces de leishmania et inhibent ou arrêtent le développement de parasite à partir des substances active inclus dans les polyphénols (flavonoïdes, tannins, coumarines,..).

*Références  
bibliographiques*

- Acciolya, M. P., Bevilaquaa, C. M. L., Fernanda, C. M., Moraisa, S. M., Lyeghyna K.A., Almeidaa, C. A., Andrade H. F., Cardosob. R. P.A. (2013).** Leishmanicidal activity *in vitro* of *Musa paradisiaca L* and *Spondias mombin L*. fractions. *Veterinary Parasitology*, **187** . 79-84.
- Alvar, J. P. (2001).** La Leishmaniasis: de la biología al control, 2 ed., Laboratorios Intervert S. A Madrid.
- Artaud, M. (2008).** L'Olivier. P: 8-11.
- Athamena, S. (2009).** Etude quantitative des flavonoïdes des graines de *cuminum cyminum* et les feuilles de *rosmarinus officinalis* et l'évaluation de l'activité biologique. Mémoire présenté pour l'obtention du Diplôme de Magister en Biologie. PP : 17-30.
- Babar Ali, M., Hahn, E.J et Paek, K.Y. (2007).** Methyl Jasmonate and Salicylic Acid Induced Oxidative Stress and Accumulation of Phenolics in *Panax ginseng* Bioreactor Root.
- Bahorun, T. (1997).** Substances naturelles actives: la flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. *Food and agricultural research council*, Réduit, Mauritius. 83-94.
- Banuls, A. L., M. Hide and Prugnolle F. (2007).** Leishmania and the leishmaniasis: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans. *Adv Parasitol*, **64**. PP: 1-109.
- Barker, D. C. and Butcher, J. (1983).** The use of DNA probes in the identification of leishmaniasis: discrimination between isolates of the *Leishmania mexicana* and *L. braziliensis* complexes. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **77** (3). PP: 285-97.
- Basset, D., Pratlong F., Ravel, C., Dereure, J. et Dedet, J.P. (2004).** Les leishmanioses en France: synthèse des données recueillies de 2001 à 2003 au Centre National de Référence des *Leishmania*. [www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/pdf/leishmaniose.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/pdf/leishmaniose.pdf).
- Bate-Smith, E.C. (1954).** Astringency in foods. *Food*, **23**. PP: 124-135.
- Belazzoug, S. (1982).** Une épidémie de leishmaniose cutanée dans la région de M'sila (Algérie). *Bull Soc Pathol Exot* **75** : 497-504.
- Belkaïd, M et Harrat Z. (1997).** La leishmaniose en Algérie. Mise au point. *Rev Méd Phar* ; 43-46.
- Beloued, .A. (2009).** Plantes médicinales d'Algérie 5<sup>ème</sup> édition. P : 184.
- Beloued, A. (1998).** Plantes médicinales d'Algérie. Office des publications universitaires, Alger. PP : 22-240.
- Beninca, J. P., Dalmarco, J. B., Pizzolatti, M.G and Frode, T. S. (2001).** Analysis of the anti-inflammatory properties of *Rosmarinus officinalis l*. in mice. *Food chemistry*. **124**. 468-475.

- Bisignano, G., Tomaino, A., Cascio, R., Crisafi, G., Uccella, N and Saija, A. (1999).** On the *in vitro* antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J Pharm Pharmacol.* Vol. **51**. PP: 971-4.
- Bois, D. et Capus G. (1912).** "Les produits coloniaux." Edition Librairie Armand Colin. P: 687.
- Bouakaz, I. (2006).** Etude phytochimique de la plante *Genista Microcephala*. Mémoire de magister. Batna.
- Bouchery, N. (2007).** Soins des leishmanioses dans le sud du Honduras Une alternative: *Clematis dioica*. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. PP : 52-83.
- Boullard, B. (2001).** Dictionnaire des plantes médicinales du monde. Réalités et croyances ; Edition ESTEM, Paris. P : 636.
- Braga, F.G., Bouzada, M. L., Fabri, R.L., Moreira, M.O., Coimbra, E.S. (2006).** Antileishmanial and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, **111**. 396–402.
- Bruneton, J. (1964).** Pharmacognosie et phytochimie des plantes médicinales, 1<sup>ème</sup> édition, Lavoisier, Paris.
- Bruneton, J. (1993).** Pharmacognosie phytochimie plantes médicinales 2<sup>ème</sup> Ed: Médicale internationale (Paris). PP: 213-268-277-324.
- Buleon, A. et Metayer, P. G. (2004).** Projet de biologie structurale des polyphénols. Ed: Mimi (Paris). p: 55-98.
- Cabanillas, B. J. (2011).** Caractérisation de principes actifs antileishmaniens isolés de Piperaceae et Zingiberaceae médicinales péruviennes. Thèse en vue de l'obtention du doctorat de l'université de Toulouse. PP : 1-27.
- Caradec, M-L. (2005).** Contribution à l'élaboration de la Pharmacopée Antakarana du Nord De Madagascar. Démarche de l'Ethnobotanique appliquée. P : 171.
- Chappuis, F., Sundar, S., Hailu, A., Ghalib, H., Rijal, S., Peeling, R.W., Alvar, J., Boelaert, M. (2007).** Nature Reviews Microbiology **5**, S7-S15. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control?
- Clifford, A., Ebeler S, E., Ebler, J. D., Bills, N. D., Hinrichs, S. H., Teiseidre P. L and Waterhouse, A.L. (1996).** Delayed tumor onset in transgenic mice fed an amino acid based diet supplemented with red wine solids. *Am. Clin. Nutr*; Vol **46**. PP:748-756.



- Davies, C. R., Llanos-Cuentas, E. A., Pyke, S. D. M. et Dye, C. (1995).** Cutaneous leishmaniasis in the Peruvian Andes: An epidemiological study of infection and immunity. *Epidemiology and Infection*, **114** (2). 297-318.
- Dedet, J. P. (2001).** Leishmanies, leishmanioses: biologie, clinique et thérapeutique. *Encycl Méd Chir, Maladie infectieuses*, 8-506-A-10.
- Dedet, J. P. b. (1999).** Leishmanioses tégumentaires. In: Les leishmanioses. Dedet, J. P. (coord.), Ellipses/Universités Francophones, Paris, **253**. PP: 173-178.
- Dedet, J.P. (2001).** Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, **8**. 506-510.
- Dedet, J.P. et Pratlong, F. (2001).** Leishmanioses. In: Epidémiologie des maladies parasitaires. (Ripert C. Ed). Editions Médicales Internationales, **3**. 221-241.
- Delaveau, P., Lorrain, M.,Mortier, F., Rivolier, C., Rivolier,J.et René, A. (1985).** Secrets et vertus des plantes médicinales.2<sup>ème</sup> édition.Reader's, Paris. PP : 13-200.
- Delcambre, A. (2010).** Une approche moléculaire de l'astringence des vins: utilisation de Sondes pour l'étude des interactions entre protéines de la salive et polyphénols. Thèse présentée à l'université bordeaux école doctorale des sciences chimiques N° d'ordre: 4124. PP : 19-49.
- Desjeux, P. (2004).** Leishmaniasis: Current situation and new perspectives. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, **27** (5). 305-318.
- Djezzar-Mihoubi, I. (2006).** Etude des leishmanioses diagnostiques au centre hospitalo-universitaire ben baddis de constantine. These en vue de l'obtention du diplôme : Doctorat d'Etat es-Microbiologie N d'Ordre: **83**.
- Donadieu, Y. (1975).** Propolis l'intégrale dossier complet. Ed : Maloine (paris). PP : 3-18.
- Duval, C. et Duval, R. (1978).** « Dictionnaire de la Chimie et de ses applications », Edition. Tec et doc Lavoisier, Paris.
- Estevez, Y. (2009).** Activité leishmanicide de plantes issues de la pharmacopée traditionnelle Péruvienne et de molécules de synthèse; étude relation structure activité. Thèse En vue de l'obtention du Doctorat de l'Université de Toulouse. PP : 1-30.
- Falleh, H., Ksouri, R., Chaieb, K., Karray-Bouraoui, N., Trabelsi, N., Boulaaba, M. and Abdely, C. (2008)** Phenolic composition of *Cynara cardunculus L.* organs, and their biological activities *.C. R. Biologies*. **331**. 372-379.

- FAO. (1982).** Espèces fruitières forestières ONU pour l'alimentation et l'agriculture, No 34, Rome, Italie. P: 201.
- Fichoux, Y., Mary, C., Marty, P. et Kubar, J. (1999).** *Diagnostic des leishmanioses*. Paris, Ellipses. 191-203.
- Fougue, A. (1973).** *Spondias mombin*; fruits Tome 2. Vol. 28, Paris. P: 102.
- Gàbor, M. (1988).** Plants Flavonoids in Biology and Medicine II: Biochemical, Cellular and Medicinal Properties, éds. V. Cody , E. Middleton Jr., J. B. Harborne, A. Beretz , A. R. Liss, inc., New York. PP: 1-15
- Gawel, R. (1998).** Red wine astringency: A review. *Aust. J. Grape. Wine. R.* **4** (2). PP: 74-95.
- Gerhard R. (1993).** Métabolisme des végétaux, physiologie et biochimie. *Lavoisier Tec and Doc*. P : 333-339.
- Girre, L. (2001).** "Les Plantes et les médicaments, l'origine végétale de nos médicaments". Edition Delachaux et Niestlé. P: 253.
- Gomez-Caravaca, A. M., Gomez-Romero, M., Arraez-Roman, D., Segura-Carretero, A. and Fernandez-Gutierrez, A. (2006).** Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *J Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. **41**. 1220-1234.
- Grenand, P., Jacquemin, H., Moretti, Ch et Prévost, M.-F. (2004).** "Pharmacopées traditionnelles en Guyane : Créoles, Wayãpi, Palikur."IRD (Institut régional de développement) édition. P : 816.
- Grevelink, M. D and Lerner, E. A. (1996).** Leishmaniasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **34**.257-272.
- Handman, E. (2001).** Leishmaniasis: current status of vaccine development. *Clin Microbiol Rev*, **14**(2). P: 229-43.
- Harborne, J. B. (1964).** Biochemistry of phenolic compounds, Academic press, New York.
- Harborne, J.B. (1980).** Plant Phenolics: Encyclopedia of Plant Physiology, *New series*, **8**. 329-402.
- Haslam, E. (1996).** Natural Polyphenols (Vegetable Tannins) as Drugs: Possible Modes of Action. *J. Nat. Prod*, **59** (2). P: 205-215.
- Henry, B. (1993).** Les leishmanioses au Nicaragua: étude épidémiologique du foyer endémique de leishmaniose cutanée du Guayabo. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine, Université de Limoges.

- Hoefler, C. (1994).** Contribution à l'étude pharmacologique des extraits de *Rosmarinus officinalis L.*, notamment des jeunes pousses: activité cholérétiques, anti-hépatotoxiques, anti-inflammatoires et diurétiques. Université de Metz. PP : 07-145.
- Iserin, P. (2001).** Larousse encyclopédie des plantes médicinales. 2<sup>ème</sup> édition. Mise à jour, Paris. PP: 03-300.
- Jang, M., Cail, L., Vdeani, G. O., Slwing, K. V., Thomas, C.F., Beecher C.W.W., Fong, H., Farnsworth, N. R., Mehta, R and Pezzuto, J. M. (1997).** Cancer chimio preventive activity of resveratrol a natural product derived from grapes. *sciens*. Vol 275. PP: 218-220.
- Kerharo, J. et Adam, J. G. (1974).** Pharmacopée sénégalaise traditionnelle: Plantes médicinales et toxiques Edition Vigot et Frères. Paris. P: 1011.
- Kisung, K., Kwan, H. P and Khee, Choon. (1996).** Rhee Fractionation and Characterization of Proteins from Coconut (*Cocos nucifera L.*).
- Kyriazis, J. D., Aligiannis, N., Polychronopoulos, P., Skaltsounis, A-L and Dotsika, E. (2013).** Leishmanicidal activity assessment of olive tree extracts. *Phytomedicine*, **20**. 275–281.
- Lahsissene, H., Kahouadji, A., Tijane, M et Hseinni, S. (2009).** Catalogue des plantes médicinales utilisées dans la région de Zaer (Maroc occidental). *Revue de botanique*. 186.0457-4184.
- Lainson, R., Ready, P. D. and Shaw, J. J. (1979).** *Leishmania* in phlebotomid sandflies. VII. On the taxonomic status of *Leishmania peruviana*, causative agent of Peruvian 'uta', as indicated by its development in the sandfly, *Lutzomyia longipalpis*. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. **206** (1164). PP: 307-18.
- Lee, J. and Rennaker, C. (2007).** Antioxidant capacity and stilbene contents of wines produced in the Snake River Valley of Idaho. *Food Chem*. **105**(1). PP: 195-203.
- Lenoir, L. (2011).** Effet protecteur des polyphénols de la verveine odorante dans un modèle d'inflammation colique chez le rat. P : 61-62.
- Lhuillier, A. (2007).** Contribution à l'étude phytochimique de quatre plantes malgaches : *Agauria salicifolia* Hook.f ex Oliver, *Agauria polyphylla* Baker (*Ericaceae*), *Tambourissa trichophylla* Baker (*Monimiaceae*) et *Embelia concinna* Baker (*Myrsinaceae*).
- Lightburn, E., Morand, J.J. et Chouc, C. (2000).** Leishmaniose tégumentaire du nouveau monde. *Nouv Dermatol*, **19**. 385.
- Longuefosse, J.-L. (2003).** "Plantes médicinales de la Caraïbe, Volume 2." Edition Gondwana. P: 238.



- Macheix, J. J., Fleuriet, A. et Sarni-Manchado, P. (2006).** Les Polyphénols en agroalimentaire, *Lavoisier*. 1-28.
- Marignac, G., Lebastard, M., Fall, G., Nicolas, L. et Milon, G. (2003).** Exploration de la dissémination de *Leishmania*, un parasite deliver et prélevé par le phlébotome au niveau du derme de l'hôte vertébré. *Bull. Acad. Vét. France*, Tome **157**, N° 2. 41-45.
- Marouf, ABM. (2000).** Dictionnaire de botanique, les phanérogames. Ed : Donod paris. P : 67-82.
- Martin, S. et Andriantsitohaina, R. (2002).** Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*. **51**. 304-315.
- Matos, S.G.A. (1997).** Introdução à fitoquímica experimental. Fortaleza: Edições UFC.
- Mendonça-Filho, RR., Rodrigues, IA., Alviano, DS., Santos, ALS., Soares, RMA. and Alviano, C. (2004).** Leishmanicidal activity of polyphenolic-rich extract from husk fiber of *Cocos nucifera* Linn. (*Palmae*). *Res Microbiol*, **155**. 136-143.
- Mendonça-Filho, R.M., Rodrigues, I.A., Alviano, D. S. Santos, A.L.S., Soares, R.M.A., Alviano, C.S and Rosa, M. R. (2004).** Leishmanicidal activity of polyphenolic-rich extract from husk fiber of *Cocos nucifera* Linn. (*Palmae*). *Research in Microbiology*, **155** .136–143.
- Meyer J-Y. (2008).** Plan d'action strategique pour lutter contre les plantes introduites envahissantes sur rapa nui (île de pâques). P : 35.
- Middleton, E., Zhenhua, Q., Wang Lei, Z and Li Zhang. (2000).** The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer pharmacological review, vol 52, N° 4, 673-751.
- Minodier, P., Piarroux, R., Garnier, J. M. et Unal, D. (1999).** Leishmaniose viscérale méditerranéenne: physiopathologie. *Presse Med*, **28** (1), 28-33.
- Muzitano, M.F., Tinoco, L.W., Guette, C., KaiserBartira R-B and Costa, S. (2006).** The antileishmanial activity assessment of unusual flavonoids from *Kalanchoe pinnata*. *Phytochemistry*, **67** .2071–2077.
- Myler, P.J and N. Fasel. (2008).** Leishmania: after the genome. british ed: Caizer Academic Press.
- Nkhili, E. Z. (2009).** Polyphénols de l'alimentation: Extraction, Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant. Thèse Diplôme de Doctorat. PP : 5-51.
- Okwu, D. E. and Okwu, M. E. (2004).** Chemical Composition of *Spondia mombin* plants J. *Sustain.Agri. Environ*, **6**.140-147.

- Osman, O.F., Kager, P.A. and Oskam, L. (2000).** Leishmaniasis in the Sudan: a literature review with emphasis on clinical aspects. *Trop Med International Health*, **5** (8). 553-562.
- Ouensanga, Ch. (1983).** "Plantes médicinales et remèdes créoles, Tome 1, plantes médicinales." Edition Désormeaux.P : 175.
- Polese, J-M. (2007).** La culture des oliviers. Ed. P : 16
- Pousset J. L. (1989).** Plantes médicinales africaines, utilisations pratiques, Tome I, ACCT, Paris. P : 155.
- Pousset, J. L. (1989).** Plantes médicinales, possibilités de développement, Tome II, ACCT, Paris. P: 159.
- Pousset, J. L. (2004).** Plantes médicinales d'Afrique. Comment les reconnaître et les utiliser? Secum/Edisud, Paris, ACCT.P : 287.
- Quideau, S., Michael, J., Danièle, M., Cédric, S., Dorothée, L. and Yves Glories, P. (2005).** The Chemistry of Wine Polyphenolic C-Glycosidic Ellagitannins Targeting Human Topoisomerase II. *Chem. Eur. J.* **11** (22). PP: 6503-6513.
- Quideau. S. Jourdes ., M. Saucier , C., Glories , Y., Pardon , P and Baudry, C. (2003).** DNA Topoisomerase Inhibitor Acutissimin A and Other Flavano-Ellagitannins in Red Wine<sup>13</sup>. *Angew. Chem. Int. Ed:* **42**(48).PP: 6012-6014.
- Reithinger, R., Diarmid, H. Campbell, L., and Clive, R. Davies. (2007).** Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*, **7**(9).PP : 581-96.
- Reithinger, R., Dujardin, J-C., Louzir, H., Pirmez, C., Alexander, B., Brooker, S. (2007).** The *Lancet Infectious Diseases*, **7**, 9, 581-596. Cutaneous leishmaniasis.
- Samake, S. (2006)** .Epidemiologie de la leishmaniose Cutanee a kemena et sougoula (cercle de baroueli). Thèse epidemiologie de la leishmaniose cutanee a kemena et sougoula. PP : 5-21.
- Sarni-Manchado, P. et V. Cheynier. (2006).** Les polyphénols en agroalimentaire. Ed. P.T.D. Lavoisier. 398.
- Sharma, U and Singh, S. J. (2008).** Insect vectors of Leishmania: distribution, physiology and their control. *Vector. Borne. Dis*, **45**. 255–272.
- Stalikas, C. D. (2007).** Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids Review. *J. Sep. Sci.* **30**. 3268–3295.
- Stefan, M.et Mithöfer, A. (2006).** *Phytochemistry*, **67**. 521

- Sudjana, AN., D’Orazio, C., Ryan, V., Rasool, N. Ng. J., Islam, N., Riley, TV and Hammer KA. (2009).** Antimicrobial activity of commercial *Olea europaea* (olive) leaf extract. I. J. Antimicrob. Agents. Vol. 33. P: 461-463.
- Sylvestre, M.P. (1990).** Leishmanioses cutanées de l’Ancien Monde: à propos de 22 cas observés dans le service de dermatologie de l’Hôtel Dieu-Professeur Colomb. Thèse pour le diplôme d’Etat de docteur en médecine, Université de Lyon I,
- Vitrac, X., Richard, T., Bornet, A., Regina Vanderlinde, R., Mérillon, M-V and Teissédre, P-T. (2005).** Determination of Stilbenes (delta;-viniferin, trans-astringin, trans-piceid, cis- and trans-resveratrol, sigma;-viniferin) in Brazilian Wines. J. Agric. Food Chem, 53(14). PP : 5664-5669.
- Waghorn, G. (2008).** Beneficial and detrimental effects of dietary condensed tannins for sustainable sheep and goat production--Progress and challenges. Anim. Feed Sci. Tech. 147(1-3). PP: 116-139.
- WHO. (2007).** Lutte contre la leishmaniose. In Soixantieme Assemblée Mondiale De La Sante.
- Wilson, Ray. (2010).** Arthropod Vectors of Disease. Phlebotomine Sand Flies <[http://www.raywilsonbirdphotography.co.uk/Galleries/Invertebrates/vectors/sand\\_fly.html](http://www.raywilsonbirdphotography.co.uk/Galleries/Invertebrates/vectors/sand_fly.html)>.
- Zeghad, N. (2008).** Etude de contenu polyphénolique de deux plantes médicinales d’intérêt économique (*Thymus vulgaris*, *Rosmarinus officinalis*) et évaluation de leur activité antibactérienne.



<b>Réaliser par :</b> ❖ Gueham Assia ❖ Khelf Wafa	<b>Thème :</b> <b>Activité leishmanicide des polyphénols de quelques plantes issues de la pharmacopée traditionnelle</b>	<b>Date de soutenance :</b> <b>Le :05/06/2013</b>
<p style="text-align: center;"><b>ملخص</b></p> <p>منذ القدم كان التداوى بالمواد الطبيعية و خاصة النباتات الطبية هو الوسيلة الرئيسية بل الوحيدة في التطيب. في يومنا هذا يستعمل العلم الحديث النباتات الطبية من أجل الخصائص الطبية لمكوناتها الكيميائية و خاصة متعدد الفينول. الذي يملك خاصية ضد مرض الليشمانياوز تم تنفيذ هذا العمل من أجل تعزيز المعرفة بالطب التقليدي عن طريق الدراسة النباتية لبعض النباتات المستخدمة في الطب التقليدي وتسليط الضوء على خصائص ضد الليشمانيات لمركبات متعددة الفينول المعزولة.</p> <p><b>كلمات البحث:</b> النباتات الطبية،النشاط ضد الليشمانيات، متعددات الفينول،الأدوية التقليدية.</p>		
<p style="text-align: center;"><b>Résumé</b></p> <p>Pendant longtemps, les remèdes naturels et surtout les plantes médicinales furent le principal voire l'unique recours à la médecine. Elles sont aujourd'hui reconnues par la science, pour les propriétés thérapeutiques de leurs composants chimique, et principalement les polyphénols qui ont plusieurs activités biologiques dont l'activité leishmanicide. Ce travail a été réalisé dans le but de valoriser les connaissances de la médecine traditionnelle, par l'étude phytochimique de quelques plantes issues de la pharmacopée traditionnelle et mise en évidence des propriétés leishmanicide des molécules polyphénoliques isolées.</p> <p><b>Mots clés :</b> Plantes médicinales, activité leishmanicide, polyphénols, pharmacopée traditionnelle.</p>		
<p style="text-align: center;"><b>Abstract</b></p> <p>During a long time, the natural remedies and especially the medicinal plants were the principal, and even the unique resource of medicine. They are recognized today by the science for the therapeutic properties of their chemical component and principal polyphenols that contain leishmanicidal activity. This work was carried out in order to enhance the knowledge of traditional medicine, the phytochemical study of some plants used in traditional medicines and highlighting leishmanicidal properties of polyphenolic compounds isolated.</p> <p><b>Keywords:</b> Medicinal plants, leishmanicidal activity, polyphenols, traditional medicines.</p>		
<p style="text-align: center;"><b>Encadré par :M<sup>me</sup>Boutenoune Hanane.</b></p>		