

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE POPOLAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE JIJEL

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE



جامعة محمد بن باديش
كلية علوم الطبيعة والحياة
المكتبة
رقم الجرد : 12.06

MEMOIRE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETUDES SUPERIEURES EN
BIOLOGIE (DES)

OPTION: MICROBIOLOGIE

THEME

**LES PLANTES MEDICINALES À ACTIVITÉ
ANTIPALUDIQUE**

MEMBRE DE JURY

Encadreur : Boussouf L.

Examineur : Oumedour A.



Présenté par:

Akchiche Amel
Mahamdeoua Nadjah
Bouchenak Badiaa



Promotion: Juin 2008

Remerciements

Nous remercions « Dieu » qui nous a donné la santé et la volonté durant ces 4 années afin d'établir ce présente mémoire.

Nous tenons à exprimer notre vif remerciement pour tous ceux qui ont contribué à ce travail de près ou de loin et particulièrement : M^{lle} Boussouf Lyfia notre encadreur pour toute son aide et conseils, ainsi que pour sa grande patience et sa gentillesse jusqu'à la fin de ce mémoire.

Nous remercions également Monsieur Oumeddour Abdelkader qui nous a fait l'honneur de jurer et examiner notre travail.

Un immense merci à nos familles, nos chers amis et collègues pour leur affection, leur amitié et leur fidélité.

Amel , badiaa , Nadjah

Listes des abréviations

Cm	: Centimètre.
CI₅₀	: Concentration inhibitrice 50.
DHFR	: Dihydroflase réductase.
DHPS	: Dihydroptéroate synthétase.
DHODase	: Dihydroorotate deshydrogénase.
HRP-2	: Histidine riche protéine.
M	: Mètre.
Mm	: Millimètre.
µg / ml	: Microgramme par millilitre.
µl	: Microlitre
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
%	: Pourcentage.
PCR	: Réaction de la chaîne Polymérase

SOMMAIRE

Introduction	1
CHAPITRE I : Rappel sur le paludisme	2
1- Définition.....	3
2- Répartition géographique du paludisme.....	3
2-1 : Le paludisme en Algérie.....	3
3- Le parasite et le vecteur.....	3
3-1- Le parasite du genre « <i>Plasmodium</i> ».....	3
3-2- les circonstances de contamination.....	4
3-3- Le vecteur « l'anophèle femelle ».....	4
3-4- Cycle de reproduction des plasmodies.....	5
3-4-1- Cycle asexué ou schizogonique chez l'homme.....	5
3-4-2- Cycle sexué ou sporogonique chez L'anophèle.....	6
4- Symptomatologie.....	6
4-1- Accès palustre simple.....	7
4-2- Accès palustre grave.....	7
4-3- Paludisme viscéral évolutif.....	7
5- Diagnostic.....	7
5-1- Diagnostic clinique	7
5-2- Examen microscopique direct.....	7
5-3- Examen d'une goutte épaisse.....	8
5-4- La centrifugation en tube capillaire.....	8
5-5- Diagnostic basé sur la détection d'antigènes parasitaires.....	8
5-6- Diagnostic basé sur la détection du matériel génomique du parasite.....	8
5-6-1- Sonde génomique.....	8
5-6-2- Polymérase Chain Réaction (PCR).....	8
6- Prévention.....	8
6-1- Collective.....	8
6-2- Individuelle.....	9
7- Les antipaludiques.....	9
7-1- Définition.....	9
7-2- Modes d'action des principaux antipaludiques actuels.....	9
7-2-1- Les schizonticides électifs.....	9
7-2-2- Les inhibiteurs des acides nucléiques.....	10
7-2-3- Les associations d'antipaludiques.....	11
CHAPITRE II : Les plantes médicinales à activité antipaludique	12
1 - La famille des <i>Euphorbiacea</i>	13
1-1- Le genre <i>Croton</i>	13
1-1-1- L'espèce <i>Croton lobatus</i>	13
a - Présentation.....	13
b- Description botanique	14
c- Répartition.....	14
d- Chimie.....	14
e- Utilisation en médecine traditionnelle.....	14
f- Etudes antérieures.....	14
1-2- Le genre <i>Alchornea</i>	15
1-2-1- L'espèce <i>Alchornea cordifolia</i>	15
a- Présentation.....	16

	b- Description botanique.....	16
	c- Répartition.....	16
	d- Chimie.....	16
	e- Utilisation en médecine traditionnelle.....	16
	f- Etudes antérieures.....	17
2-	La famille des <i>Asteraceae</i>	17
2-1-	Le genre <i>Artemisia</i>	18
2-1-1-	L'espèce <i>Artemisia annua</i>	18
a-	Présentation.....	18
b-	Description botanique.....	18
c-	Répartition.....	19
d-	Chimie.....	19
e-	Utilisation en médecine traditionnelle.....	19
f-	Etudes antérieures.....	19
3-	La famille des <i>Marantaceae</i>	20
3-1-	Le genre <i>Thalia</i>	20
3-1-1-	L'espèce <i>Thalia geniculata</i>	21
a-	Présentation.....	21
b-	Description botanique.....	21
c-	Répartition.....	21
d-	Chimie.....	22
e-	Utilisation en médecine traditionnelle.....	22
f-	Etudes antérieures.....	22
4-	La famille des <i>Rubiaceae</i>	23
4-1-	Le genre <i>Cinchona</i>	23
4-1-1-	L'espèce <i>Cinchona calisaya</i>	23
a-	Présentation.....	24
b-	Description botanique.....	24
c-	Répartition.....	24
d-	Chimie.....	24
e-	Utilisation en médecine traditionnelle.....	24
f-	Etudes antérieures.....	24
III :	Autres plantes antipaludiques.....	27
	Conclusion.....	31
	Références bibliographiques.....	33
	Annexes.....	37

Liste des figures

Figure 01 :L'anophèle femelle.....	4
Figure 02 : Cycle de reproduction des plasmodies.....	6
Figure 03 : Structures chimiques de quelques schizonticides.....	9
Figure 04 : Structures chimiques de quelques dérivés de l'artémisinine.....	10
Figure 05 : Structures chimiques de quelques antifolates.....	10
Figure 06 : Structure chimique d'atovaquone.....	11
Figure 07 : Structures chimiques de quelques antibiotiques.....	11
Figure 08 : <i>Croton lobatus</i>	13
Figure 09 : Structure chimique de vomifoliol.....	14
Figure 10 : <i>Alchornea cordifolia</i>	15
Figure 11 : <i>Artemisia annua</i>	18
Figure 12 : Structures chimiques des artémisinines.....	20
Figure 13 : <i>Thalia geniculata</i>	21
Figure 14 : Structures chimiques des différents alcaloïdes identifiés dans la plante <i>Thalia geniculata</i> par Latifou Lagnika.....	22
Figure 15 : <i>Cinchona calisaya</i>	23
Figure 16 : Structure chimique de la quinine.....	25
Figure 17 : Molécules isolées des feuilles de <i>Piper hispidum</i>	27
Figure 18 : Molécules isolées des feuilles de <i>Piper sarmentosum</i>	27
Figure 19 : Structures chimiques des différents composés identifiés à partir de <i>Pseudoxandra cuspidata</i>	29

Liste des tableaux

Tableau 1 : Activité antiplasmodiale de quelques métabolites isolés à partir de <i>Croton lobatus</i> par B. Attoua.....	15
Tableau 2 : Les différents composés isolés et identifiés à partir d' <i>Alchornea cordifolia</i> par Togola Adiaratou	17
Tableau 3 : Résultats du test sur <i>Plasmodium falciparum</i> des différents extraits isolés à partir d' <i>Alchornea cordifolia</i> par Togola Adiaratou.....	17
Tableau 4 : Les composés isolés de l'extrait méthanolique de <i>Thalia geniculata</i>	23
Tableau 5 : Les critères d'évaluation d'efficacité de la quinine et l'artéméther chez les deux groupes.....	25
Tableau 6 : Activité antiplasmodiale de différents composés identifiés à partir de <i>Piper hispidum</i> et <i>Piper sarmentosum</i> par Jenett-Siems et ces collaborateurs.....	28
Tableau 7 : Plantes utilisées par Bennoit vical F et ces collaborateurs contre le Paludisme.....	28
Tableau 8 : Activité antiplasmodiale de différents composés identifiés à partir de <i>Pseudoxandra cuspidata</i> par Vicent Roumy.....	29

Introduction

Introduction :

Endémie parasitaire majeure, le paludisme ou malaria sévit dans les régions tropicales et sub-tropicales de l'hémisphère Sud. Les chiffres sont en effet effrayants.

On compterait entre 300 millions à 500 millions de cas cliniques tous les ans, entre un à trois millions de morts principalement des enfants de moins de cinq ans et des femmes enceintes et trois milles enfants aussi de moins de cinq ans en meurent chaque jour [1].

La lutte contre cette maladie est très compliquée à cause:

- D'une résistance accrue des parasites envers les molécules utilisées telles que la chloroquine et autres antipaludiques classiques (sulfadoxine, périméthamine en Afrique et méfiance en Asie).
- D'une expansion géographique des moustiques résistants aux insecticides.
- D'un manque d'infrastructure médicale et une incapacité chronique d'organisation et de la mise d'un point d'un vaccin antipaludique efficace, qui reste encore très difficile.

Face à cette situation, dans le cadre du traitement du paludisme et de la recherche de nouvelles molécules antipaludiques, actuellement, les chercheurs se tournent vers les remèdes traditionnels à base de plantes médicinales. Les plantes étaient et sont toujours, une source essentielle de médicaments.

Aujourd'hui encore, une majorité de la population mondiale, plus particulièrement dans les pays en voie de développement, se soigne uniquement avec des remèdes traditionnels à base de plantes. De l'Aspirine au Taxol, l'industrie pharmaceutique moderne elle-même s'appuie encore largement sur la diversité des métabolites secondaires végétaux pour trouver des nouvelles molécules aux propriétés biologiques inédites.

Dans ce contexte, nous essayons dans notre mémoire de donner des généralités sur le paludisme, de présenter des exemples sur l'utilisation courante des plantes médicinales à activité antipaludique, et aussi de donner des exemples de recherches scientifiques qui ont été réalisées dans ce domaine et qui ont permis de donner une validation à l'utilisation traditionnelle de nombreuses plantes antipaludiques.

Chapitre I: Rappel sur le paludisme

1-Définition :

Le mot paludisme vient de " palus " qui signifie marais et le nom malaria à été tiré de l'italien mal-aria (mal air) aussi connu autrefois sous le nom de fièvre romaine. Ceci montre que le paludisme est connu depuis la nuit des temps [2]. Le paludisme est une parasitose, dû à des agents appelés *plasmodium* ou hématozoaires, se transmettant par un moustique, l'anophèle femelle [3]. La transmission est assurée par la piqûre nocturne et indolore de l'anophèle femelle, dont il existe de très nombreuses espèces [4].

2-Répartition géographique du paludisme :

Les exigences bioécologiques du cycle expliquent la répartition géographique :

- En zone intertropicale chaude et humide, l'affection est endémique avec parfois des poussées épidémiques lors de la saison des pluies, *Plasmodium falciparum* domine. Cela concerne l'Afrique du sud du Sahara, l'Amérique Centrale et du Sud, l'Asie méridionale et du Sud -Est ;
- En zone subtropicale ou tempérée chaude, le paludisme est saisonnier principalement dû à *Plasmodium vivax*. Ici, il s'agit de la méditerranée orientale du Moyen Orient et de l'Océanie.
- Dans les pays tempérés, le paludisme est le plus souvent une pathologie d'importation. En France, parmi les 3000 cas recensés chaque année, 80% sont dus à *Plasmodium falciparum* [4].

2-1- Le paludisme en Algérie :

Le paludisme est signalé en Algérie en 12^{ème} siècle, son histoire dans ce pays révèle de nombreux enseignements sur les hommes leur coutumes et sur la relation entre eux et cette maladie [5].

Les facteurs responsables à cette endémie en Algérie se lient à l'environnement comme les fortes pluies, le degré de la température, l'humidité suffisante et le biotope qui est favorable au développement de vecteur. D'autres facteurs sont liés à l'homme comme le flux de migration, surtout clandestins venant particulièrement du pays subsahariens.

Tamanrasset et Adrar sont parmi les wilayas les plus touchées par le paludisme d'importation, où elle enregistre 90% des cas déclarés. 75, 95% des cas sont de nationalité Algérienne, 16, 21% de nationalité Malienne. La tranche d'âge la plus touchée est celle de plus de 15 ans avec 89, 9%, le sexe masculin est prédominant dont 83, 7% des cas pour le paludisme autochtone. Les cas sont déclarés dans les wilayas du Sud, Ouargla 48, 2%, Tamanrasset 73, 3%, Adrar 10, 8% et Ghardaïa avec 3, 6%.

Face à cette endémie, L'Algérie a lancé un programme national de lutte contre le paludisme, depuis les années 1960, et ce en collaboration avec l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et en coordination avec la Tunisie et le Maroc. Actuellement, il existe seulement 288 cas de cette maladie en Algérie [6].

3-Le parasite et le vecteur :

3-1-Le parasite de genre *Plasmodium* :

En 1878, le médecin militaire Alphonse Laveran fut le premier à démontrer la nature parasitaire du paludisme en détectant des éléments pigmentés dans les globules rouges des malades atteints de fièvre palustres, en décrivant des éléments se présentant sous formes de croissants, de sphères ou de flagelles [2].

Le parasite appartient à [7] :

Règne : protozoaire.
Embranchement : Apicomplexa.
Classe : Sporozoaires.
Sous classe : Coccidiasina.
Ordre : Eu coccidies.
Sous ordre : Haemosporina.
Famille : *Plasmodidae*.
Genre : *Plasmodium*.

Il existe de nombreuses espèces du genre *plasmodium* parmi lesquels quatre peuvent être responsables d'une infection chez l'homme [2] il s'agit de :

- *Plasmodium falciparum* : agent de la fièvre tierce dont la description la plus fidèle est qu'il est petit résistant et mortel. Il est le plus répandu en zone chaude. Sa longévité est en moyenne de deux mois et atteint exceptionnellement un an.
- *Plasmodium vivax* : des zones tempérées chaudes dont la durée de vie est de trois à quatre ans. Il est responsable de la fièvre tierce bénigne, sa durée d'incubation est variable (15 jours à plusieurs mois).
- *Plasmodium malariae* : localisé dans les foyers tropicaux et vivant jusqu'à vingt ans, responsable de la fièvre quarte et d'accès de reviviscence même après très long délai.
- *Plasmodium ovale*: rare, retrouvé en Afrique noire, il est très proche de *Plasmodium vivax* [8].

3-2- Les circonstances de contamination :

Les circonstances de contamination possibles sont : le paludisme autochtone, le paludisme d'importation anophélienne ou le paludisme des aéroports, le paludisme transfusionnel et le paludisme congénital ou transplacentaire [9].

3-3- Le vecteur « L'Anophèle femelle » :

Ce sont des moustiques culicidés de la famille des *Anophélinés*. Tous les anophèles ont des taches noir et blanc sur les ailes mais l'inverse est faux : un moustique porteur de taches noir et blanc n'est pas forcément un vecteur de paludisme (figure 01) [10].



Figure 01 : Anophèle femelle [11].

Les Anophèles femelles se reconnaissent à leur position de repas oblique par rapport au support sur lequel ils sont posés et à leurs appendices céphaliques. Leur reproduction exige du sang, de l'eau et de la chaleur. La femelle fécondée ne peut pondre qu'après un repas sanguin, près sur l'homme ou l'animale. Les gîtes de ponte varient selon les espèces anophéliennes : collection d'eau permanentes ou temporaires claires ou polluées, douces ou somaitres, ensoleillées ou ombragées. Dans l'eau les œufs se transforment en larves puis en nymphes, dont naîtra une nouvelle génération d'adultes.

Chaleur et humidité conditionnent également l'activité génitale des femelles : en zones tempérées, les anophèles ne pondent qu'à la belle saison ; en zones équatoriales leur activité est permanente ; en zones tropicales la saison sèche limite la prolifération par réduction du nombre des gîtes. Les femelles vivent environ un mois, elles piquent surtout au crépuscule ou durant la nuit [2].

Un œuf, une larve ou une nymphe de moustique ne contiennent pas d'hématozoaires, le parasite peut en revanche être présent dans l'organisme du moustique adulte, mais uniquement s'il a piqué un sujet atteint de paludisme [10].

3-4- Cycle de reproduction des plasmodies ;

Le cycle de développement du *plasmodium* comprend une phase de multiplication asexuée qui se déroule chez l'homme, et une phase de multiplication sexuée qui se déroule chez le moustique (Anophèle).

3-4-1- Cycle asexuée ou schizogonique chez l'homme :

Au cours de son repas sanguin, le moustique infecté injecte avec sa salive des centaines de parasites sous formes de sporozoïtes fusiformes qui gagnent rapidement le foie où s'effectue le cycle exoerythrocytaire primaire [2].

❖ Phase hépatique :

Au troisième jour, ils vont dans les hépatocytes et dans tout le corps (ceux-ci mourant). Ils ne survivent que dans les hépatocytes.

On parle d'hépatozoïte, c'est la phase hépatique qui correspond à la phase d'incubation de la maladie. A ce stade il existe deux possibilités :

- soit les hépatozoïtes restent dormant et on parle d'hypnozoïte (*plasmodium ovale* et *plasmodium vivax*).
- soit ils se divisent par caryodièrese et grossissent jusqu'à devenir des schizontes exo-erythrocytaire. Puis ils éclatent avec les cellules hépatiques. Chaque division relâchée lors de l'explosion s'appelle mérozoïte [4].

❖ Phase sanguine :

Ces mérozoïtes vont se loger dans les globules rouges pour passer dans la phase sanguine et ils deviennent des trophozoïtes. Ils se nourrissent des hémoglobines et fabriquent des résidus, pigments repartis dans les hématies.

Ils grossissent encore pour devenir des schizontes mûrs, corps en rosace; le corps en rosace explose avec son globule rouge en émettant des mérozoïtes. Lors de l'explosion de corps en rosace, le globule rouge explose et libère les pigments qui contiennent des facteurs pyrétogènes qui sont phagocytés par les globules blancs.

C'est la fin d'un cycle intra-erythrocytaire. Il est de 48 heures pour le *plasmodium*

falciparum, *plasmodium ovale* et *plasmodium vivax* et de 72 heures pour le *Plasmodium malariae*. En suite il y a deux possibilité soit il repart dans un cycle intra-erythrocytaire et contamine d'autres globules rouges vierges, soient ils vont donner, après un certain nombre de cycles, des gamétocytes mâles et femelles [4].

3-4-2- Cycle sexué ou sporogonique chez l'anophèle :

Le lieu de cette reproduction est l'intestin moyen de l'anophèle

- Le gamétocyte mâle va émettre des flagelles qui correspondent à des gamètes (il y en a plusieurs) ;
- Le gamétocyte femelle ne va produire qu'un seul gamète femelle.

Ces deux gamètes forment un œuf qui bouge ookinète, puis il va se fixer sur la paroi interne de l'intestin moyen et ne bouge plus, il s'appelle alors oocyste. La caryodiérèse intervient, des sporozoïtes se fabriquent à l'intérieur de l'oocyste. L'œuf fini par éclater et libère les sporozoïtes dans la cavité générale par tropisme, les sporozoïtes se concentrent dans les glandes salivaires. La période extrinsèque est de 10 à 20 jours (Figure 02) [4].

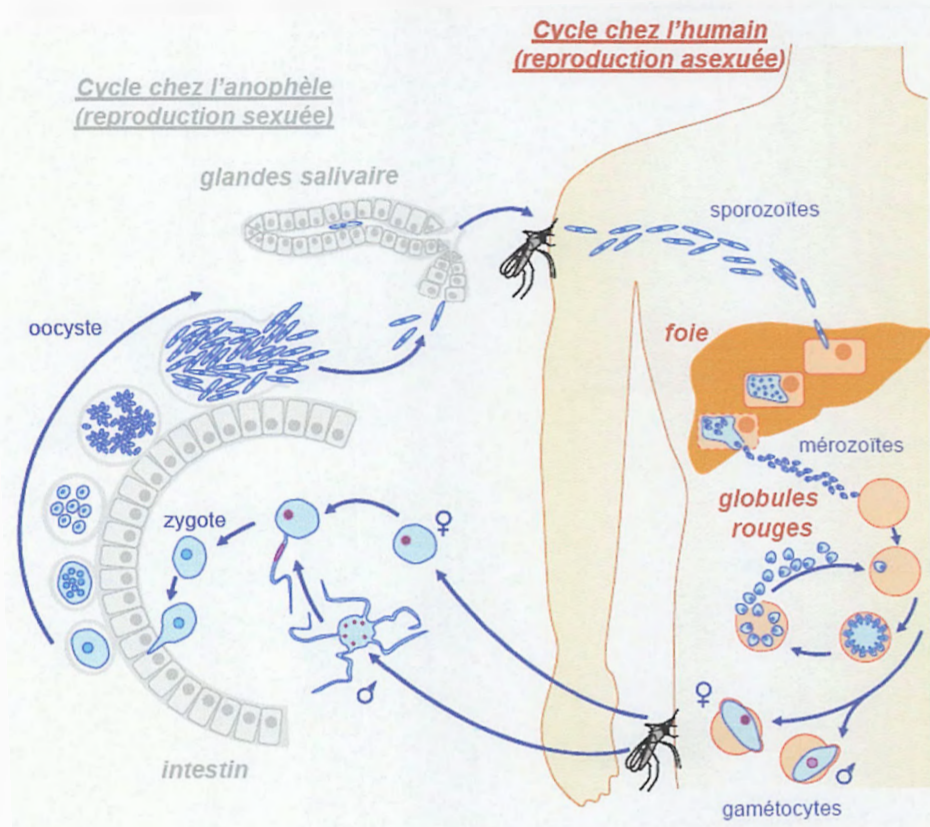


Figure 02 : Cycle de reproduction des plasmodies [12].

4- Symptomatologie :

Certains tableaux cliniques sont communs à toutes les espèces plasmodiales, avec des degrés dont l'intensité des signes varie selon le parasite. Ce sont les accès simples, c'est-à-dire les accès de primo-invasion et les accès de reviviscence schizogonique à fièvre périodique. De même le paludisme viscéral évolutif peut en principe être déterminé par toutes les espèces [13].

4-1- Accès palustre simple :

On distingue les accès de primo- invasion et les accès de la phase d'état à fièvre périodique. Le tableau clinique des accès de primo invasion est celui d'un embarras gastrique fébrile associé à des céphalées et des myalgies. Une hépatomégalie peut parfois être retrouvée puis va succéder la phase d'état avec une périodicité des accès thermiques.

Ces accès palustres sont caractérisés par succession de trois phases à rythme régulier : frissons, chaleur et sueur [14].

4-2- Accès palustre grave :

Les critères de gravité ont été définis en 1990 par l'OMS, mais en pratique quotidienne la définition du paludisme grave doit être plus large. Chez l'adulte non immun, il peut s'agir du neuropaludisme, mais un tableau d'état septique grave n'est pas rare. Le neuropaludisme se caractérise par des troubles de la conscience. Des manifestations viscérales peuvent aussi être associées : splénomégalie, hépatomégalie, hypoglycémie, ictère, anémie, oedème aigu du poumon, insuffisance rénale fonctionnelle et troubles de la coagulation.

Ces accès graves non traités sont mortels, mais correctement traités la mortalité reste cependant élevée [14].

4-3- Paludisme viscéral évolutif :

Il survient chez des sujets insuffisamment prémunis et exposés à des infestations répétées. Il associe une anémie, une dyspnée, une splénomégalie, une fièvre modérée et un retard staturo-pondéral chez l'enfant [14].

5- Diagnostic :

5-1- Diagnostic clinique :

Les critères cliniques de diagnostic varient d'une zone à l'autre en fonction de l'intensité de la transmission, de l'espèce parasitaire dominante, de l'incidence des autres causes possibles de fièvre, de la qualification du personnel soignant et de l'infrastructure médico-sanitaire [2].

En général dans les zones caractérisées par un faible risque de paludisme, le diagnostic du paludisme sans complication repose sur le degré d'exposition au risque, l'existence d'antécédent de fièvre sans signe d'une autre maladie grave. Le document sur la « prise en charge intégrée des maladies de l'enfant » [15] propose des critères cliniques basés sur des données d'origine africaine pour le traitement des enfants peu exposés aux risques. Ces critères sont la fièvre sans écoulement nasal, ni rougeole, ni une autre cause de fièvre [2].

5-2- Examen microscopique direct :

Ce diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite par l'examen microscopique d'un frottis de sang. Cette technique de référence permet d'établir un diagnostic d'espèce et d'évaluer la parasitémie. Le prélèvement doit être fait immédiatement sans attendre un frisson ou un pic thermique [14].

5-3- Examen d'une goutte épaisse :

La goutte épaisse permet une reconnaissance approximative des espèces. Elle permet l'appréciation de la densité parasitaire en faisant la numération des parasites par rapport aux leucocytes [16].

5-4- La centrifugation en tube capillaire :

Elle est couplée à la coloration par l'acridine orange et est d'écrite sous le nom de Quantitative Buffy Coat (QBC). Elle met à profit la baisse de densité des hématies parasitées qui se rassemblent avec les leucocytes au niveau de l'interface avec le plasma [17].

5-5- Diagnostic basé sur la détection d'antigène parasitaire :

Au cours de développement schizogonique du *Plasmodium*, la protéine hydrosoluble riche en histidine HRP-2 (Histidine Rich Protéine) est la seule à être excrétée à travers la paroi de l'érythrocyte, parmi les produits cataboliques excrétés par *Plasmodium falciparum*. Cette protéine est donc un témoin privilégié de la présence de parasite dans le sang [18]. Elle peut être détectée dans le plasma des personnes infectées. La recherche des antigènes circulants (HRP-2) se fait sur bandelette à l'aide d'un anticorps monoclonal, c'est une aide au diagnostic qui ne saurait se substituer à la recherche directe de *plasmodium* sur goutte épaisse et frottis [1].

5-6- Diagnostic basé sur la détection du matériel génomique du parasite :

5-6-1- Sonde génomique :

Le but est de reconnaître dans un prélèvement de sang à l'aide de sondes radioactives ou colorées, des fragments du génome du parasite dont on soupçonne la présence chez le patient. Cependant, la nécessité de marquage isotopique des sondes au P^{32} est un obstacle technique à leur utilisation routinière et leur possibilité de détection ne va pas au-delà du niveau de la goutte épaisse (50 Parasites par μ l) [1].

5-6-2- Polymérase chaîne réaction PCR :

Réaction de la chaîne polymérase (PCR) ou technique d'amplification génique, repère dans un prélèvement à l'aide d'amorce synthétiques; une séquence nucléotidique sélectionnée et la multiplie au moyen du cycle de polymérisation. Cette technique est certainement plus sensible mais elle ne peut répondre aux diagnostics d'urgences car elle est très coûteuse [2].

6- Prévention :

6-1- Collective:

Elle comporte deux cibles; en premier lieu l'anophèle adulte est combattu par la pulvérisation d'insecticides rémanents dans les domiciles; les gîtes larvaires aquatiques doivent aussi être supprimés ou traités chimiquement ou biologiquement. En second lieu, il s'agit du traitement présomptif des accès fébriles [4].

6-2- Individuelle :

Elle concerne essentiellement les mesures de protection contre les moustiques. L'anophèle femelle, vecteur de la maladie pique entre le coucher du soleil et le lever. Toutefois, le risque est maximum au crépuscule. Il convient donc de concentrer les efforts, réduire le risque de piqûre à cette période de la journée par le port de vêtements clairs, amples et couvrants, par la mise en place des moyens mécaniques de protection, des ouvertures, et individuels pour la nuit, par l'utilisation d'insecticides sous toutes formes, le soir dans le lieu de sommeil [2].
La vaccination serait la solution idéale mais reste encore du domaine de la recherche [4].

7- Les Antipaludiques :

7-1- Définition :

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse, qui administrer par voie orale ou parentérale ou encore rectale, à dose unique ou à dose respectée permet de détruire le parasite du paludisme ou de bloquer sa croissance dans le but de prévenir ou de guérir la maladie palustre [4].

7-2- Modes d'action des principaux antipaludiques actuels :

Les principaux antipaludiques actuels peuvent être classés selon leur mode d'action en deux catégories :

7-2-1- Les Schizonticides électifs (sanguins et tissulaires) :

Ce groupe comprend les dérivés quinoléiques et les dérivés de l'artémisinine.

- **Les dérivés quinoléiques :** (figure 03) se sont les amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine), amino-8-quinoléines (primaquine) et les amino-alcools (quinine, méfloquine, halofantrine, luméfanztrine), ces molécules interfèrent avec le métabolisme de l'hémoglobine dans la vacuole nutritive en inhibant la formation de l'hémozoïne [20].

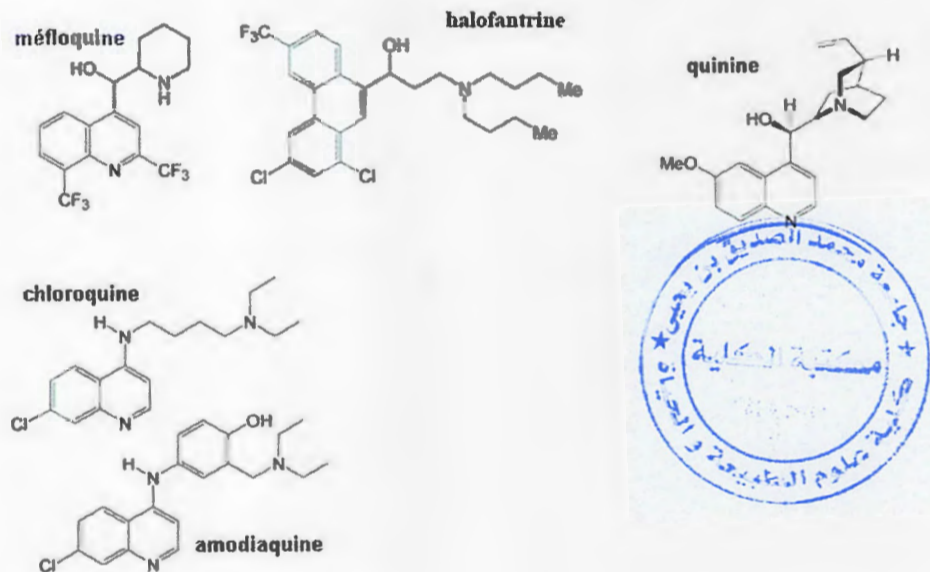


Figure 03 : Structures chimiques de quelques Schizonticides [20].

- **Les dérivés de l'artémisinine :** (figure 04) (artésunate, artéméther) cette nouvelle classe d'antipaludiques de type pyroxyde interfère également avec le métabolisme de l'hémoglobine, par libération des radicaux libres, toxiques pour le parasite. Les dérivés de l'artémisinine ont également une action gamétocytocide, qui réduit la transmission et limite les risques de voir émerger des résistances [20].

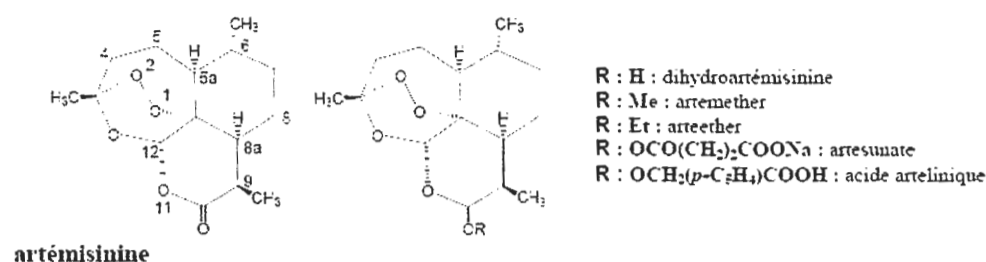


Figure 04: Structures chimiques de quelques dérivés de l'artémisinine [20].

7-2-2- Les inhibiteurs des acides nucléiques :

Ce sont des antimétabolites qui bloquent la division du noyau de l'hématozoaire.

Ce groupe comprend les antifolates, les naphtoquinones et les antibiotiques.

- **Les anti-folates :** sont répartis en deux familles, les antifoliques (sulfamides, dont la Sulfadoxine, sulfones), et les antifoliniques (proguanil, pyriméthamine) (figure 05). Ils agissent au niveau de la voie de synthèse des folates, qui sont essentiels à la biosynthèse des acides nucléiques. Les antifoliques inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS) produisant l'acide folique. Les antifoliniques inhibent la dihydrofolate réductase (DHFR) produisant l'acide folinique [20].

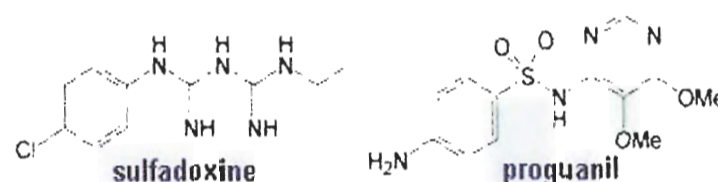


Figure 05 : structures chimiques de quelques antifolates [20].

- **Les naphtoquinones :** l'atovaquone (figure 06) est un inhibiteur puissant des fonctions mitochondriales bloquant la chaîne de transfert d'électrons au niveau de son enzyme-clef, la dihydroorotate deshydrogénase (DHODase). Elle a peu d'impact thérapeutique lorsqu'elle est utilisée seule. En combinaison avec un anti-métabolite (proguanil), on observe une intéressante synergie d'action grâce à une inhibition séquentielle de la synthèse des pyrimidines. Une originalité de l'association

atovaquone-proguanil réside dans son action sur le stade hépatocytaire de *Plasmodium falciparum* [20].

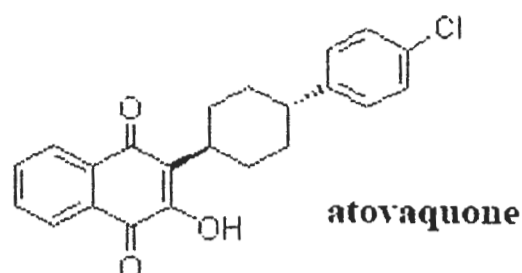


Figure 06: Structure chimique d' atovaquone [20].

- **Les antibiotiques** : les tétracyclines (figure 07) (doxycycline), les macrolides (érythromycine, azythromycine, clindamycine) peuvent inhiber la synthèse protéique par inhibition de certaines fonctions de l'apicoplaste [7].

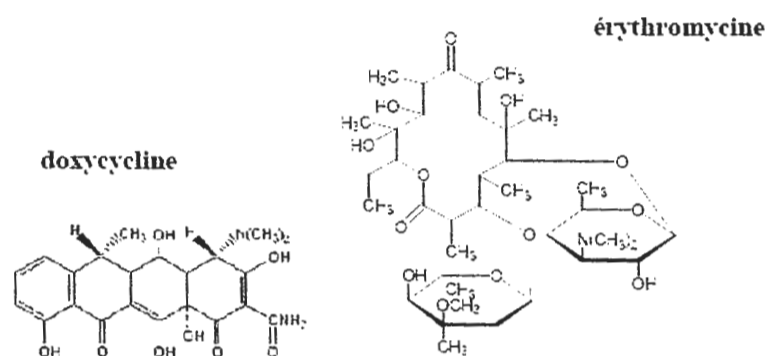


Figure 07 : Structures chimiques de quelques antibiotiques [20].

7-2-3- Les associations d'anti-paludiques :

Les nouveaux anti-paludiques ayant fait l'objet de développements récents sont tous associés, en bithérapie au moins, et se démarquent d'anciennes associations telles que : la sulfadoxine-pyriméthamine capable de sélectionner rapidement des mutants résistants. Certaines sont fixes : l'atovaquone-proguanil, l'artéméter-luméfantrine, chlorproguanil-dapsone. D'autres sont libres, associant toujours un dérivé de l'artémisinine. Leur rapidité d'action permet la réduction du risque de transmission et l'absence de chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* [20].

Chapitre II:

Les plantes médicinales à activité antipaludique

1- la famille des *Euphorbiaceae* :

Les plantes de cette famille, ont un aspect très variable. Ce sont des herbacées Annuelles ou vivaces, arbustes ou arbres. Dans la médecine traditionnelle, les *Euphorbiaceae* sont utilisées dans le traitement de nombreuses affections telles que : les maladies gastro-intestinales [21] et certaines maladies parasitaires. Les espèces de cette famille ont des propriétés antibactériennes, antifongiques et anti-inflammatoires [22]. Les *Euphorbiaceae* constituent une grande famille cosmopolite, qui compte entre 5000 et 8000 espèces réparties dans environ 300 genres [2]. Parmi ces genres on distingue *Croton* et *Alchornea* qui sont les plus utilisés pour le traitement du paludisme [2].

1-1- Le Genre *Croton* :

Croton est le genre le plus important avec plus de 1500 espèces et variétés. Les *Croton* constituent un énorme réservoir de molécules naturelles potentiellement actives contre les virus, les bactéries et certaines cellules cancéreuses [2].

Différentes espèces de *Croton* sont utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs affections parasitaires telle que l'espèce *Croton lobatus*.

1-2- L'espèce *Croton lobatus* :



Figure 08 : *Croton lobatus* [2].

a- Présentation :

Croton lobatus est une plante Béninoise qui appartient [2] :

Embranchement : Spermaphytes
Classe : Dicotylédones
Famille : *Euphorbiaceae*
Genre : *Croton*
Espèce : *Croton lobatus*.

b- Description botanique :

Croton lobatus est une plante herbacée, annuelle ou semi vivace de 30 à 60 cm d'hauteur, ramifiée dès la base. Les feuilles sont digitilobées alternées avec des limbes longs et larges. Elle possède un pétiole de 2 à 7 cm de longueur finement pubescent de même que les tiges. Les fleurs mâles sont petites, alors que les fleurs femelles sont couramment pédonculées ou subsessiles dans la partie inférieure. Les fruits en capsules trilobées contiennent 3 graines cylindriques légèrement anguleuses, de couleur gris clair avec des groupes de petites mouchetures noirâtre légèrement saillante [23].

c- Répartition :

Cette plante est répandue en Afrique ; au Sénégal, au Cameroun en passant par le Burkina Faso, le Ghana et le Nigeria. Elle s'étend en Egypte, en Ethiopie, au Soudan et en Arabie [23]. Elle a été répertoriée également aux Etats-Unis, à Costa Rica et au Brésil [24].

d- Chimie :

Croton lobatus est très riche en principes actifs, Elle contient des huiles essentielles qui sont localisées dans les tiges et les feuilles, comme elle renferme aussi d'autres constituants telles que les stéroïdes, des composés azotés, des acides gras, des amphiphiles, un hydrocarbure et un triglycéride [2].

e- Utilisation en médecine traditionnelle :

Les feuilles ou les racines sont indiquées comme ayant une activité antiplasmodique en décoction aqueuse, dans les menaces d'avortement ou le hoquet [23]. Dans la médecine traditionnelle béninoise et togolaise, la décoction est également utilisée par les populations locales dans le traitement du paludisme (connu sous le nom des fièvres) en association avec les comprimés antipaludiques. Elle est également utilisée dans le traitement de nombreuses maladies [25] telles que : les troubles visuels, les parasitoses, les problèmes liés à la grossesse et la carence protéino-calorique chez l'enfant [2].

f- Etudes antérieures :

Contrairement à d'autres espèces du genre *Croton* qui ont fait l'objet de nombreuses études, *Croton lobatus* est l'une des espèces les moins étudiées. Citons l'étude phytochimique réalisée par Stuart et Woo-Ming publiés en 1975 et la thèse de Attioua en 2005.

Dans la première étude Stuart et Woo-Ming ont effectué des extractions des feuilles et tiges de *Croton lobatus* et on pu isoler par la suite un composé le vomifoliol (figure 09), qui a montré une activité antimalarique très intéressante.

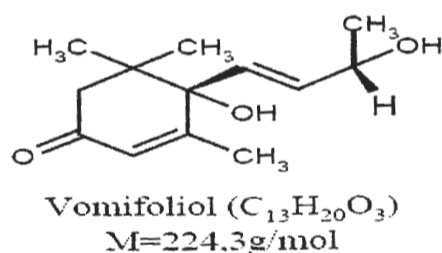


Figure 09 : Structure chimique de vomifoliol [2].

Les travaux réalisés par Attioua ont été effectués aussi sur les tiges et les feuilles de *Croton lobatus*. Dix neuf composés ont été isolés puis identifiés. L'évaluation de l'activité antipaludique in vitro de ces métabolites isolés a été réalisée sur la souche de *Plasmodium falciparum*. Les résultats obtenus étaient très encourageant (Tableau 01).

Tableau 01 : Activité antiplasmodiale de quelques métabolites isolés à partir de *Croton lobatus* par B .Attioua [2].

Composés	<i>Plasmodium falciparum</i> k1
	CI ₅₀ (µg /ml)
•5-α-cholestan -3-one	>5
•3-β-hydroxy-20-(29)-lupèn-28-oïque	1.45
•(E)-acide (4-méthoxy)-α-phenylcinnamique	4.86
•1,3-bis[cis,cis-6,9-dodecadiénoate]-2-[(1-oxooctyl)oxy] propyl	>5
•9(Z),12(Z)-15(Z)-octadecatriénoat de méthyle	3.17
•Acide-8, 11, 17,21-tétraméthyle-8 (E) ,10 (E), 17(E), 21(E)-tétraaèntétracosanoïque	3.91
•Géranylgéranol	1.074

1-2- Le genre *Alchornea* :

Alchornea : genre des plantes dicotylédones, la plupart des *Alchornea* sont des arbres ou des arbustes de l'Amérique Tropicale. Ce genre renferme plusieurs espèces qui sont utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs affections parasitaires telles que l'espèce *Alchornea cordifolia* [26].

1-2-1- L'espèce *Alchornea cordifolia* :



Figure 10 : *Alchornea cordifolia* [23].

a- présentation :

Alchornea cordifolia, est une plante Malienne. Elle est la plus utilisée dans la médecine traditionnelle à cause de ses propriétés thérapeutiques. Cette espèce appartient [4] :

Embranchement : Spermaphytes
Classe : Dicotylédones
Ordre : Euphorbiales
Famille : *Euphorbiaceae*
Genre : *Alchornea*
Espèce : *Alchornea cordifolia*.

b- Description botanique :

Alchornea cordifolia est un arbuste dioïque plus ou moins sarmenteux parfois grimpant de 4 à 5 m de haut. L'écorce est lisse, grise à tranche brune rougeâtre ; le rameau pubescent à glabre, gris à marron. Les feuilles sont alternes longuement pétiolées (pétiole de 5 à 15 cm), largement ovales, cordées à la base acuminées au sommet ; à bords parfois entiers mais le plus souvent dentées, finement pubescentes en dessous avec des poils étoilés devenant plus ou moins glabres.

Les fruits sont capsulaires à deux ou trois loges plus ou moins aplatis d'environ un cm de diamètre [4].

c- Répartition :

Alchornea cordifolia, est initialement originaire du Savanes Soudano Guinéennes et Guinéennes, sur les sols frais, dans les galeries forestières, les Soudaniennes, bords de rivières et marécages. Cette espèce est répartie du Sénégal au Cameroun et en Afrique tropicale ou elle est répandue et disséminée [4].

d- Chimie :

Alchornea cordifolia, est une plante très riche en principes actifs dont leur taux et leur présence varient selon l'organe dans la plante : l'écorce contient des acides gentisiques et anthranique, l'écorce de racine contient 0.20% d'alcaloïde totaux, l'écorce de tige entre 0.03 à 11% et les racines environ 0.05% [27].

Les feuilles contiennent de la quercétine et du gallate et d'éthyle [28]. Elles sont aussi caractérisées par la présence des tannins à un taux de 10%. Dans la graine on a isolé l'acide alchornoïque, l'alchorneïne [4].

e- Utilisation en médecine traditionnelle :

En Côte d'Ivoire *Alchornea cordifolia* est utilisé pour le traitement du paludisme [29]. Les différentes parties de la plante possèdent aussi d'autres propriétés anciennement reconnues ; les feuilles ont des propriétés antidysentériques [30], diurétiques, désinfectantes urinaires et antispasmodiques. Les écorces sont vermifuges appliquées en compresses en cas de splénomégalie. Les racines sont souvent employées pour le traitement des morsures de serpents [4].

f- Etudes antérieures :

Plusieurs études phytochimiques ont été réalisées sur l'espèce *Alchornea cordifolia*, en vue de l'évaluation de son activité antipaludique. L'exemple de l'étude réalisé par Togola Adiaratou en est un des exemples. Togola Adiaratou a effectué l'extraction de plusieurs phases à partir de différentes parties de cette plante. Plusieurs composés ont été isolés et identifiés (tableau 02).

Tableau 02 : Les différents composés isolés et identifiés à partir d'*Alchornea cordifolia* par Togola Adiaratou [31]:

Composé	Partie utilisée	Pourcentage (%)
Tannins	Rameaux de feuille	10%
Alcaloïdes	Rameaux de feuille	0.1%
Alcaloïdes	Ecorce de tige	0.2%
Hétérosides cardiotoniques	Plante entière	grande quantité

L'évaluation par la suite de l'activité antipaludique in vitro de quelques phases d'extraction a été réalisée sur la souche de *Plasmodium falciparum*. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 03 : Résultats du test sur *Plasmodium falciparum* des différents extraits isolés à partir d'*Alchornea cordifolia* par Togola Adiaratou [31]:

Nature de l'extrait	La valeur CI ₅₀ (µg/ml)
Extrait aqueux (décoction)	>5
Extrait aqueux (macération)	>5
Extrait éthanolique	4.15
Extrait méthanolique	>5
Extrait avec le dichlorométhane	>5
Extrait avec l'éther de pétrole	>5
Extrait éthanolique épuisé	>5

2- La famille des Asteraceae :

La famille des *Asteraceae* renferme des plantes herbacées, vivaces et Aromatique [32], comprend environ 20 000 espèces dont ou moins 180 sont potentiellement allergisantes. Ces dernières comprennent des plantes ornementales, des plantes sauvages dont certaines espèces sont utilisées en cosmétologie et d'autres comme plantes médicinales [33]. Parmi les quelles : *Artemisia annua*.

2-1- Le genre *Artemisia* :

En botanique le genre *Artemisia* comprend plusieurs plantes médicinales aux vertus thérapeutiques. Diverses espèces de ce genre contiennent des composants actifs contre plusieurs infections. Elles ont également des propriétés anti-inflammatoires, antigastalgiques, antispasmodiques et antipaludiques

2-1-1- L'espèce *Artemisia annua* :



Figure 11 : *Artemisia annua* [34].

a- Présentation :

Artemisia annua, également appelée Qinghao, aussi Armoise chinoise est une plante d'origine asiatique. Elle est employée dans la médecine traditionnelle chinoise depuis de 1500 ans [35], à cause de ses propriétés thérapeutiques potentielles [36].

Cette espèce appartient [37] :

Embranchement : Magnoliophyta
Classe : Magnoliopsida
Ordre : Astérales
Famille : *Asteraceae*
Genre : *Artemisia*
Espèce : *Artemisia annua*.

b- Description Botanique :

Artemisia annua est une plante herbacée, annuelle, très odorante. Elle est caractérisée par de grandes panicules, de petits capitules qui ont une longueur de 1 à 1,5 mm se positionnant en grappes lâches et terminant les branches. Les feuilles sont de couleur verte clair très déversé qui disparaissent après la floraison. Les tiges sont très ramifiées et ont une longueur comprise entre 30 à 100 cm [38].

c- Répartition :

Artemisia annua, est une plante d'origine Asiatique. On la trouve dans les terrains vagues des zones tempérées chaudes. *Artemisia annua* verdit aussi au Cameroun, au Nigeria, en Tanzanie, en Ouganda et à Madagascar. Deux projets d'envergure ont récemment vu le jour en Afrique de l'Est pour la culture d'*Artemisia annua* et la fourniture d'artémisinine : composé ayant des propriétés antipaludiques [35], [36], [38].

d- Chimie :

La drogue renferme 3% des huiles essentielles à monterpènes réguliers et irréguliers. On relève également la présence des flavonoïdes, des polyènes, de coumarines. Le principe actif essentiel est une lactone sesquiterpénique appelée aussi l'artémisinine ou qinghaosa, dont la concentration dans les parties aériennes varie dans la drogue d'origine chinoise, de 0,01 à 0,05% avec un maximum juste avant la floraison [38].

e- Utilisation en médecine traditionnelle :

L'Armoise chinoise est utilisée par les herboristes chinois depuis des lustres dans le traitement de nombreuses maladies, telles que la malaria et aussi les dermatites. En effet la plante contient de l'artémisinine qui s'est révélée efficace à titre curatif et non préventif contre le paludisme en particulier contre les formes graves de *Plasmodium falciparum* [38].

f- Etudes antérieures :

De nombreuses études ont été effectuées pour évaluer l'activité antipaludique de *Artemisia annua*. Les feuilles de cette dernière contiennent un principe actif : l'artémisinine qui est la matière première des nouveaux traitements antipaludiques. L'artémisinine est une molécule active sur diverses espèces de *Plasmodium* aussi bien in vitro que in vivo, y compris sur celle qui résistent habituellement aux autres antipaludiques [38]. Actuellement, d'autres composés ont été synthétisés à partir de cette molécule. Ces derniers ont notamment une activité antipaludique (Figure 12) [38].

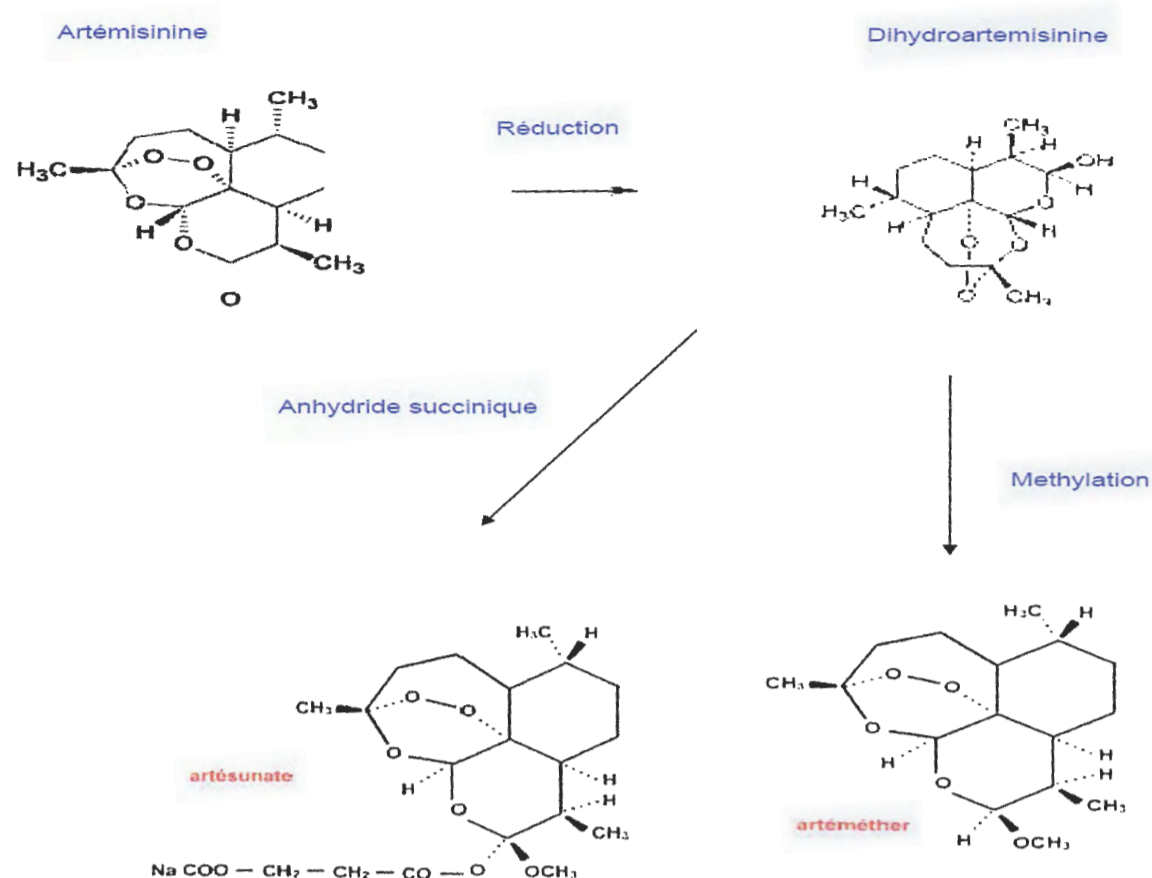


Figure 12 : Structures chimiques des artémisines [36].

3- La famille des *Marantaceae* :

La famille des *Marantaceae*, sont des plantes herbacées ou des lianes, rhizomateuses, monocotylédones, parfois épiphytes des régions subtropicales à tropicales.

Dans cette famille quelques espèces sont cultivées comme plantes d'appartement pour les grandes feuilles bigarrées [2]. Dans la médecine traditionnelle, certaines espèces sont utilisées comme édulcorant, et dans le traitement des abcès cutanés [39].

La famille des *Marantaceae* comprend 400 espèces réparties en 30 genres, parmi lesquels on distingue le genre *Thalia* [40].

3-1- Le genre *Thalia* :

Le genre *Thalia* fait parti des genres les moins étudiés dans la famille des *Marantaceae*. Ce genre comporte un nombre réduit d'espèces dont les principales : *Thalia barbata*, *Thalia canniformis* et *Thalia geniculata* [2].

3-1-1- L'espèce *Thalia geniculata*:



Figure 13 : *Thalia geniculata* [2].

a- Présentation:

Thalia geniculata est une plante béninoise qui possède deux synonymes: *Thalia welwitschii* et *Thalia trichocalyx* gagnepain [2].

Dans certaines localités en Afrique, *Thalia geniculata* est utilisé dans la fabrication des paniers, des pièges de poissons et des lits de camp de bébé [41].

Cette plante appartient [2] :

Embranchement : Spermaphytes
Classe : Monocotylédones
Ordre : Zingiberales
Famille : *Marantaceae*
Genre : *Thalia*
Espèce : *Thalia geniculata*.

b- Description Botanique :

Thalia geniculata est une plante de 1 à 1.5 mètres de haut, à tige aérienne, en touffe, retrouvée généralement dans les zones humides ou les marécages. Les feuilles portent des pétioles longs de 5 à 40 cm. Les fleurs se présentent généralement sous forme d'une grande panicule lâchement ramifiée [2].

c- Répartition :

Thalia welwitschii répertoriée principalement au Belize, en Bolivie, au Brésil, en Colombie, au Costa Rica, en Equateur, au Salvador, en Guyane, au Honduras, au Mexique, au Nicaragua, au Panama, au Paraguay, aux Etas-Unis, au Vénézuéla et en Zambie [2].

d- Chimie :

Seules quelques études ont été répertoriées concernant la chimie de *Thalia geniculata*. Ces études phytochimiques des parties aériennes et de la racine de cette herbacée ont permis d'isoler quatre composés dont trois stéroïdes et un terpène et seul la stéroïde géranylfarnésol possède une bonne activité antipaludique [2].

e- Utilisation en médecine traditionnelle :

En médecine traditionnelle béninoise, la décoction aqueuse est utilisée en association avec *Nauclea latifolia* pour traiter le paludisme [23].

f- Etudes antérieures :

Thalia geniculata a été l'objet de quelques études phytochimiques. On peut citer comme exemple, l'étude réalisée par Latifou Lagnika en 2005 qui a réalisé l'extraction et l'isolement des différents composés actifs de cette plante, et par la suite l'évaluation de leur activité antipaludique.

L'extraction et le fractionnement de l'extrait méthanolique de la poudre sèche des parties aériennes de *Thalia geniculata* ont fourni deux extraits (A, B) (tableau 04).

L'identification des constituants de ces deux extraits par les méthodes chromatographiques et de recristallisation a permis d'obtenir cinq composés (t1, t2, t3, t4, t5). (Figure 14).

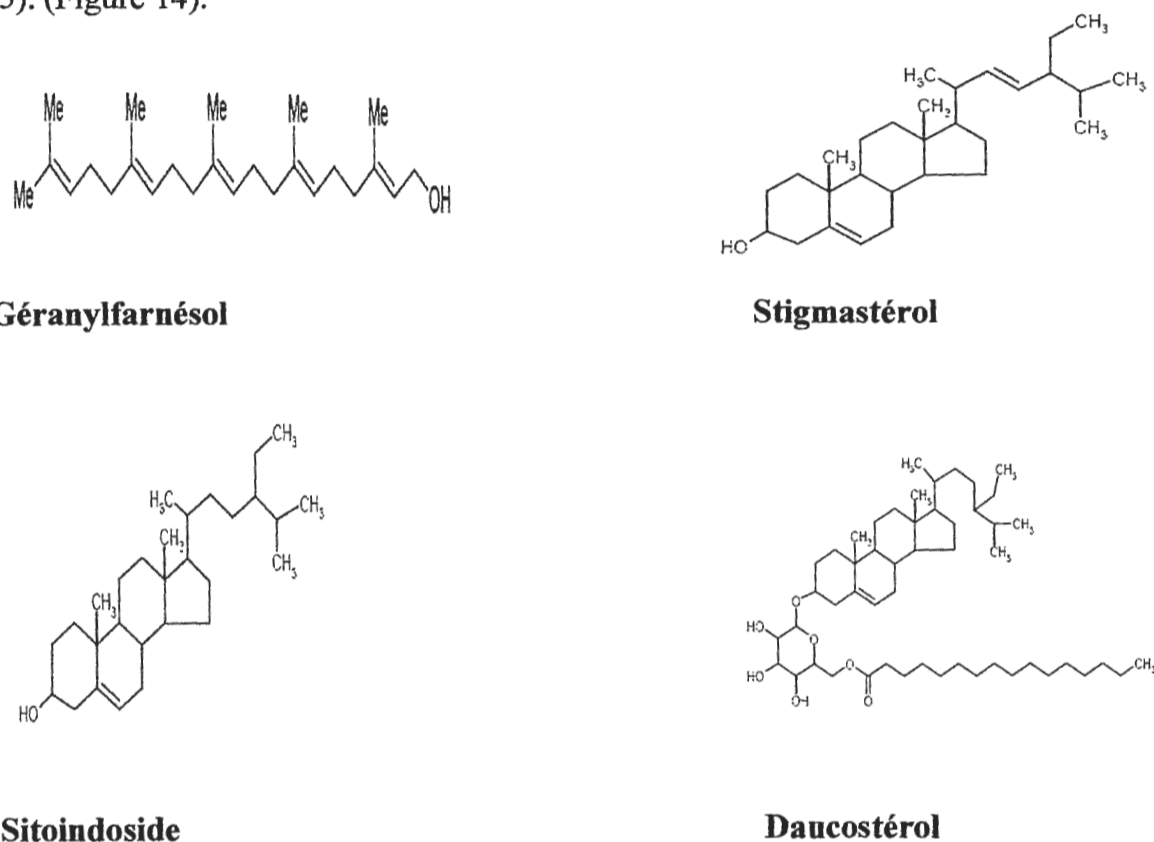


Figure 14 : Structures chimiques de différents alcaloïdes identifiés dans la plante *Thalia geniculata* par Latifou Lagnika [2].

Tableau 04: Les composés isolés de l'extrait méthanolique de *Thalia geniculata* [2].

Extraits	Composés obtenus	Masse Moléculaire (g/mol)	Formule moléculaire	Nom de composés obtenus
Extrait A	T2	358	C ₂₅ H ₄₂ O	Géranylfarnésol
	T3	412	C ₂₉ H ₄₈ O	Stigmastérol
	T4	814	C ₅₁ H ₉ O ₇	Sitoindoside
	T5	576	C ₃₅ H ₆₀ O ₆	Daucostérol
Extrait B	Sucres	/	/	/

Parmi ces composés obtenus la géranylfarnésol (T2) a montré une bonne concentration inhibitrice (CI₅₀) pour l'espèce *Plasmodium falciparum*.

4- Famille des *Rubiaceae* :

La famille des *Rubiaceae* renferme des arbres, arbustes, herbes tropicales, lianes par fois épiphytes. Les espèces de cette famille ont des propriétés antipaludiques, antispasmodiques et antirhumatismales. Les *Rubiaceae* constituent une grande famille cosmopolites qui comprend 6000 à 7000 espèces réparties dans 400 à 500 genres, parmi ces derniers on trouve le genre *Cinchona* [36].

4-1- Genre *Cinchona* :

Les *Cinchona* encore appelée Quinquina sont des arbres des fièvres qui dans leur habitat naturel atteignent 15 à 20m d'hauteur. Tout les Quinquina sont originaire du versant oriental de la cordillère Amazonienne [38]. Il existe au moins 40 espèces appartenant à ce genre [42]. Ces espèces constituent un bon réservoir de molécules actives contre la malaria, parmi lesquels on distingue l'espèce *Cinchona calisaya*.

4-1-1- L'espèce *Cinchona calisaya* :



Figure 15 : *Cinchona calisaya* [40].

a- Présentation:

Cinchona calisaya ou encore appelée *Cinchona* jaune est un arbre qui appartient [37]:

Embranchement : Magnoliophyta.
Classe : Magnoliopsida.
Ordre : Rubiales.
Famille : *Rubiaceae*.
Genre : *Cinchona*.

b- Description botanique :

Cinchona jaune est un arbre atteint 15 à 20 m d'hauteur. Ses feuilles sont opposées, ovales ou ovales lancéolées, luisantes au dessus, vert pâle en dessous. Ses fleurs régulières, bisexuées, à corolle rosée en entonnoir constituent des grappes de cymes. Leurs capitules ont des capsules ovoïdes, longues de 8 à 10 m. Il existe de nombreuses variétés de cette espèce [43].

c- Répartition géographique :

Cinchona calisaya est une espèce de Pérou et de Bolivie, où elle rencontre jusqu'à 1800 m dans le cardillère des Andes. Actuellement, des cultures existent en Asie du Sud-Est, en Amérique de Sud et en Afrique [44].

d- Chimie :

Cinchona jaune est une espèce très riche en principes actifs dont les principaux sont : les tanins, les huiles essentielles et des alcaloïdes, parmi ces derniers on distingue la quinine et la quinidine qui sont localisés dans l'écorce de cette plante. Ces deux composés sont des stéro-isomères utilisés pour le traitement de plusieurs infections et principalement le paludisme [44].

e- Utilisation dans la médecine traditionnelle :

En médecine traditionnelle, *Cinchona calisaya* est connue pour son action fébrifuge dans toutes sortes de fièvres, pour son action bactéricide notamment sur les formes erythro-cyaires asexuée de *plasmodium falciparum*. En Inde cette plante a deux propriétés : tonique amer et astringent, il stimule l'organisme et l'appétit par augmentation des sections salivaires et gastriques. Elle soigne aussi l'anémie [44].

f- Etudes antérieures:

De nombreuses études ont été réalisées in vitro et in vivo permettant de valider l'usage traditionnel et l'activité antipaludique de la plante *Cinchona calisaya*. La purification et la classification des constituants de l'écorce de cette plante ont permis de démontrer que l'activité antipaludique est due à la présence d'une molécule connue qui s'appelle la quinine (figure 16).

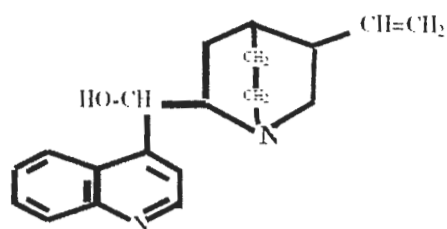


Figure 16 : Structure chimique de la quinine [45].

En effet, Ben Khaled Mohammed et ses collaborateurs ont comparés l'efficacité de l'artéméther (dérivé de l'artémisinine) versus la quinine (extrait de *Cinchona calisaya*) chez 67 enfants maliens hospitalisés âgés de 3 mois à 15 ans souffrant tout du paludisme grave et compliqué. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant:

Tableau 5: Critères d'évaluation d'efficacité de la quinine et l'artéméther chez les deux groupes [45]:

Critères d'évaluation	Artéméther	Quinine	Pourcentage %
Clairance parasitaire moyen 53,38 +16,6 h	45, 52 +19, 97	61, 25 +19, 97	0, 061
Clairance thermique moyen 53, 76+33, 24h	52, 28+ 29, 02	25, 15+ 31, 62	0, 072
Temps moyen sortie coma 27, 86 +30, 32 h	30, 57 + 29, 02	25, 15+ 31, 62	0, 53

Les résultats montrent qu'il n'y a pas une différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement quelque soit le paramètre étudié. La quinine est un antipaludique d'efficacité équivalente à celle de l'artéméther [45].

Autres plantes antipaludiques

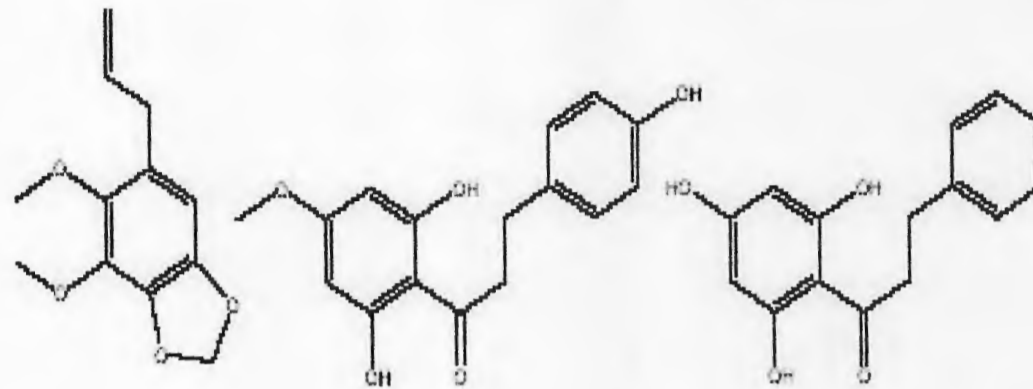
Autres plantes antipaludiques :

L'examen des données bibliographiques fait apparaître d'emblée les réelles activités thérapeutiques des plantes médicinales notamment comme agent antimicrobien. Ainsi plusieurs études scientifiques ont été réalisées et ont permis de donner une validation à l'utilisation traditionnelle de plusieurs plantes pour leur activité antimalarique.

On peut donner à titre d'exemple les trois études réalisées par Jenett-siems et ses collaborateurs, Benoit-vical F et ses collaborateurs et Vincent Roumy.

Dans la première étude Jenett-siems et ses collaborateurs, ont étudié l'activité antimalarique de l'extrait de deux plantes de genre *Piper* utilisées en médecine traditionnelle Américaine. Ces études ont été réalisées in vitro sur les souches de *Plasmodium falciparum* (Pow : souche chloroquino-sensible, Dd2 : souche chloroquino-résistante et la souche chloroquino-résistante K1).

Le fractionnement de l'extrait lipophile des feuilles de la première plante *Piper hispidum* a conduit à l'identification de trois composés (figure 17) :



Dillapiol

Asebogénine

2',4',6'-trihydroxydihydrochalcone

Figure 17: Molécules isolées à partir des feuilles de *Piper hispidum* [46].

Alors que le fractionnement des extraits hexanique et méthanolique des feuilles de *Piper sarmentosum* a permis l'identification de deux alcaloïdes de types amides (figure 18) :



Premier alcaloïde

Deuxième alcaloïde

Figure 18: Molécules isolées à partir de *Piper sarmentosum* [46].

L'évaluation de l'activité antipaludique de chaque extrait des deux plantes est résumée dans le tableau suivant :

Tableau 06 : Activité antipaludique de différents composés identifiés à partir de *Piper hispidum* et *Piper Sarmentosum* par Jenett-Siems et ses collaborateurs [46] :

	Souche de <i>Plasmodium falciparum</i>	Composés identifiés actifs	CI ₅₀ (µg/ml)
<i>Piper hispidum</i>	Pow	Asebogénine	16.9
	Dd2		10.4
<i>Piper sarmentosum</i>	K1	Premier alcaloïde	18.9
		Deuxième alcaloïde	6.5

Dans la deuxième étude Benoit- Vical F et ses collaborateurs dans le but de trouver de nouveaux agents antimalariques ont évalué l'activité antipaludique de huit extraits de plantes utilisées en médecine traditionnelle Africaine (Tableau 6) [47, 48, 49].

Tableau 07 : Plantes utilisées par Benoit-vical F et ses collaborateurs contre le Paludisme :

	Nom	Aspect	Partie utilisée
1	<i>Azadirachta indica</i>	Arbre (10-12m)	Ecorce, feuilles
2	<i>Cinnamomum camphora</i>	Arbre (20m)	Cortex
3	<i>Combretum micramthum</i>	Arbuste (4-5m)	Ecorce, feuilles
4	<i>Cuiera senegalensis</i>	Arbuste (3m)	Ecorce, feuilles
5	<i>Lippia multiflora</i>	Herbe ligneuse 3m	Feuilles
6	<i>Sambucus nigra</i>	Arbuste	Ecorce, feuilles
7	<i>Vernonia colorata drake</i>	Arbuste 4m	Ecorce, feuilles
8	<i>Ximenia americana</i>	Arbuste 4-5m	Ecorce, feuilles

L'efficacité de ces plantes choisies a été évaluée sur une souche chloroquino-sensible et sur une souche chloroquino-résistante de *Plasmodium falciparum*.

Les méthodes d'extraction retenues sont l'infusion et la décoction, techniques les plus fréquemment utilisées par les trois plantes : *X. americana*, *C. micranthum* et *L. multiflora* sont très encourageant pour le développement de nouveaux médicaments antipaludiques.

Vincent Roumy dans ces travaux phytochimiques sur les plantes Amazonienne à activité antipaludiques : a réalisé l'extraction des alcaloïdes de deux plantes dont *Pseudoscandra Cuspidata*. L'extraction et le fractionnement de l'extrait alcaloïdique de la poudre d'écorce de *pseudoscandra cuspidata* a permis d'isoler par les différentes méthodes de la chromatographie quatre composés. L'évaluation par la suite de l'activité antimalarique de ses composés a été réalisée sur des souches de *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistantes de différentes provenances (FcB1 est issue de Colombie et FcM 29 provient de Cameroun dont elle est douée d'un niveau de résistance à la chloroquine plus élevée).

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 08 : Activité antiplasmodiale de différents composés identifiés à partir de *Pseudoxandra cuspidata* par Vincent Roumy [20].

Composés	IC ₅₀ sur les souches <i>plasmodium falciparum</i> (μM)	
	FcB ₁	FcM ₂₉
Rodiasine	1,1 ± 0,8	1,4 ± 0,1
Ométhyl-ponjabine	13,7 ± 9,9	12,1 ± 2,1
Az-anthracéme	42,9 ± 28,2	40,9 ± 2,1
Aporphine 4(Ométhyl-moschatoline)	> 100	>100

Ces résultats témoignent que ces composés peuvent constituer une alternative thérapeutique contre le paludisme (Figure 19).

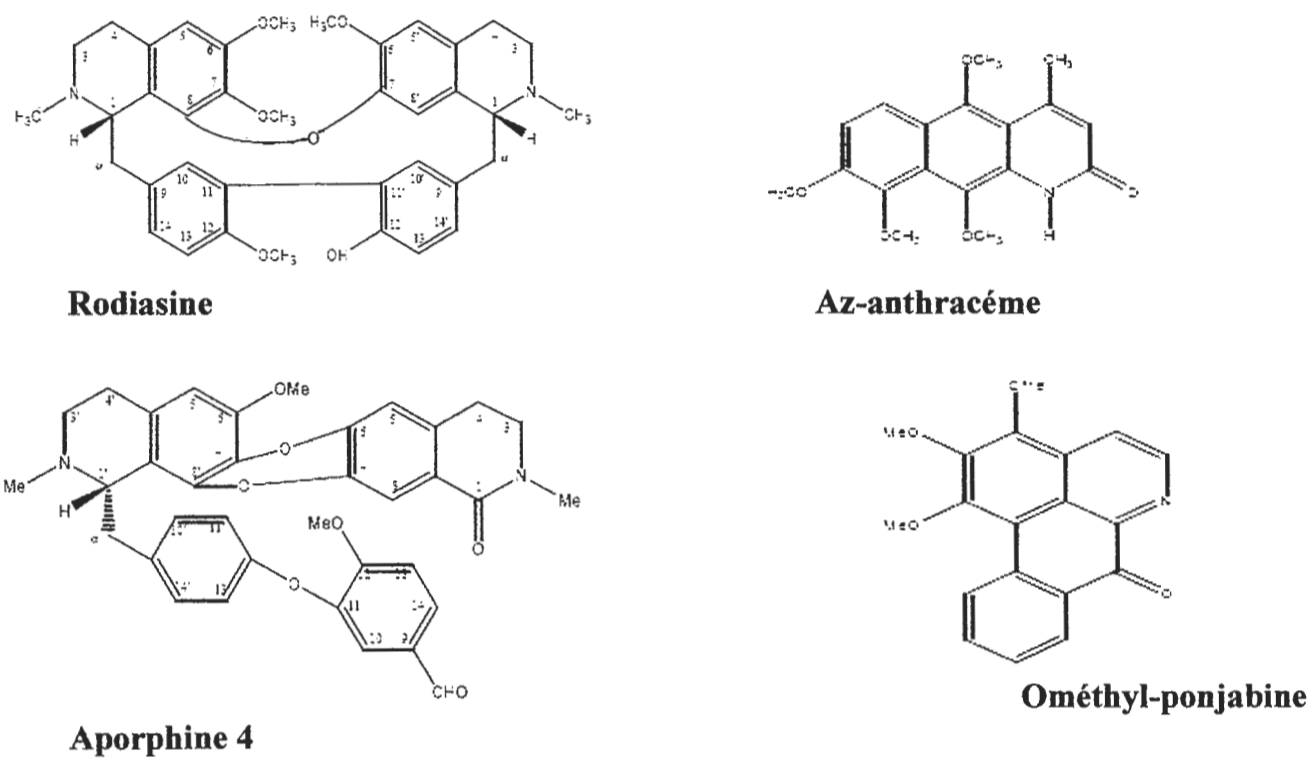


Figure 19: Structures chimiques des différents composés identifiés à partir de *Pseudoxandra cuspidata* par Vincent Roumy [20].

Ces trois études ne présentent qu'un exemple parmi des milliers de recherches visant à explorer le mode des plantes médicinales à activité antipaludique pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques.

Conclusion

Conclusion:

Actuellement, la lutte antipaludique représente l'un des défis de la santé publique. L'expérience a montré que les campagnes ne permettaient pas d'éliminer ou de maîtriser le paludisme [50].

Les plantes médicinales dans ce domaine sont considérées comme une source potentielle de nouveaux médicaments ou de molécules susceptibles de servir de point de départ pour la synthèse de nouveaux médicaments à activité antipaludique.

Le développement des médicaments traditionnels serait un moyen moins cher et efficace pour faire face au problème d'ordre thérapeutique que pose le paludisme ainsi que d'améliorer l'état de santé de la population.

Références bibliographiques

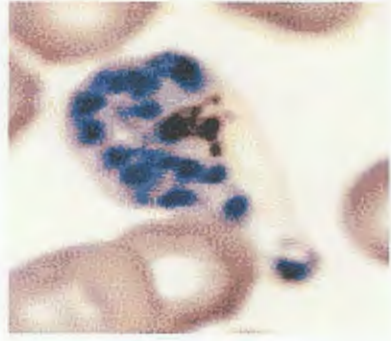
- 1- **Rinaldi A.**, (2004), Fighting malaria at the crossroads. EMBO reports, 5: (847-351).
- 2- **Latifou L.**, (2005), Thèse: Etude phytochimique et activité biologique de substances Naturelles isolées de plantes béninoises, P (1-246).
- 3- **Mostafa.**, (1998), Guides des maladies infectieuses, 2^{ème} édition P : 177.
- 4- **Mamadou T.**, (2004), Thèse: *Alchornea cordifolia* ; SCHMACH (*Euphorbiaceae*) : revue des activités biologiques et l'étude de la toxicité, P (8-46).
- 5- **Saida G.**, (2008), Journal : Quotidien Algérien d'information, la nouvelle république, Paludisme en Algérie p (1-2).
- 6- **Hamdan K.**, (1985), Article: Aperçu statistique et historique sur la régence d'Alger- t. Edition sindbad, P (1-5).
- 7- **Marie J. D.**, (2000), Thèse: Paludisme, historiques, mythes, croyances et idées, P : 10.
- 8- **Bry skier A., Labro M. T.**, (1988), Paludisme et médicament arnette 10
- 9- **Malvy D., Djossou F., Thiebant R., Le Bras M.**, (2000), Plasmodies – malaria, formes cliniques et diagnostic dans encyclopédie médicochirurgicale ; Paris, Elsevier : 8 - 507-A-20.
- 10- **OMS**, (1997), Paludisme ; manuel de l'agent de santé commentaire, P (12-13).
- 11- **Jean M.F.**, (2008). Changement climatique et maladies humaines et animales, réalités conséquences et action de jeunesse.
- 12- **Olivier B.**, (2006), Thèse: Développement théoriques et méthodes numériques pour les analyses comparatives de génomes et protéomes biaisés, P (7-16).
- 13- **Gentilini M.**, (1990), Le paludisme dans médecine tropicale ; Paris : Flammarion, 91 : 122.
- 14- **Marie, Pierre B., Pinchart.**, (2002), Article : Paludisme (99), P (5-7).
- 15- **WHO**, (1997), Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques, rapport d'une consultation technique de l'OMS ,35.
- 16- **Petersen E., Marbiah N.T., New L., Gottschau A.**, (1996), Comparison of two Methods for enumerating malaria parasites in thick blood films. American journal of tropical medicine and hygiene , 55: (485-489).
- 17- **Spielman A., Perrone J.B., Teklehaimanot A., Balcha F., Wardlaw SC., Levine RA.**, (1988), Malaria diagnosis by direct observation of human of centrifuged samples of blood. American journal of tropical medicine and hygiene.39 :(337-342).
- 18- **Howard R.J.S., Uni M, Aikawa S.B., Aley J.H., Leech A.M., et all**, (1986), Excretion of malaria histidine- rich protein (PFHRP-II) from infected erythrocytes .Journal of cellular biology 103: (1269-1277).
- 19- **Holmberg M., Bjorkman A., Franzen L., Aslund L., et all**, (1986), Diagnosis of *plasmodium falciparum* infection by sport hybridization assay: specificity, sensitivity and field applicability. Bulletin WHO 64: (579-585).
- 20- **Vincent R.**, (2007), Etude phytochimique de plantes Amazoniennes d'activité antiplasmodiale, dont *Pseudoxandra cuspidata* maas et *Tapirira guianensis* Auble, P : (73- 89).
- 21- **Hernandez T., Canales M., Avila J., Duran A., et all**, (2003), Ethno botany and antibacterial activity of some plants used in traditional medicine of Zapotitlan de las Salinas, puebla (Mexico). Journal of ethnopharmacology, 88(2-3): (181-188).

- 22- **Mavar M.H., Brick D.E.P., Quetin-Leclercq J.** (2004), In vivo anti-inflammatory activity of *Alchornea cordifolia* (Schumach, and Thonn) Miill.Arg, (Euphorbiaceae). Journal of ethnopharmacology.
- 23- **Adjanooum E.J., Adjakidjè V, Ahyi M.R.A., Akeassi L.**, (1989), Médecine traditionnelle et pharmacopée. Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques en république du Bénin. Agence de coopération culturelle et technique, ISBN 92-9028 15.9.
- 24- **Stuart K.L., Graham L.**, (1973) ; Alcaloïdes biosynthesis in groton flavens phytochemistry 12 : (1967-1972).
- 25- **Aké L.A.**, (1975), Médecine traditionnelle et pharmacopée. In contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Togo, P : 153.
- 26- **Dechambre A., Lereboullet L., Hahn L.**, (1865), Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales, P : 570.
- 27- **Paris R., Migno H.**, (1958), Sur quelques méliaceae réputés fébrifuges. Bull. Soc. Pharmacol. 46 : (104-108).
- 28- **Pruja S.**, (1987), Contribution à l'étude phytochimique d'*Alchornea cordifolia* mémoire de DEA INP Toulouse.
- 29- **Mustofa, Valentin A., Benoit-Vical F., Pelissier Y., et all**, (2000), Activité d'antiplasmodial des extraits d'asine utilisées dans la médecine traditionnelle Africaine occidentale J, enthnopharmacol. 73 (1-2) : (145-51).
- 30- **Kerharo J., Bouquet A.**, (1950), Plantes médicinales et toxiques de Cote d'Ivoire Houte Volta, édition vigot, 67.
- 31- **Togola A.**, (2001), Thèse: Etudes de la phytochimie et d'activité antipaludique de *Alchornea cordifolia* schmach , P : 69.
- 32- **Farid B.I.**, (1999), Encyclopedie des plantes utiles, Flores d'Algérie et du Maghreb, édition librairie moderne- Rouiba, P : 20.
- 33- **Paulsene**, (2002), Contact sensitization from compositae-containing herbal remedies and corsmeties, contact dermatitis: 47 (4): (189-98).
- 34- **Colinw**, (2002); Medicinal and aromatic plants-industrial profile. ISBNO. 415-2721-12
- 35- **Trigg Pl., Wernsdorfer WH.**, (1999), Malaria control priorities and constraints. Parassitologia. 41(1-3): (329-32).
- 36- **Chekem L., Wierucki S.**, (2001), Article: Extraction de l'artémisinine et synthèse de Ses dérivés : artésunate et artéméther, P :(3- 23).
- 37- **Rodolphe-Edouard S, Vincent V., Savolainen M., Figeat, Daniel J.**, (1993), botanique systématique des plantes à fleurs, édition presses polytechniques et universitaires romandes, ch-1015 Lausanne, P : (314-348).
- 38- **Jean Bruneton.**, (1997), Pharmacognosie phytochimie plants médicinal, P : (506-507).
- 39- **Ahoussou N., Goli K, Abdourahamane S., Alassane S.**, (1995), Cote d'Ivoire : Rapport de pays pour la conférence technique internationale de FAO sur les ressources Phytogénétiques.
- 40- **Watson L., Dallwitz M.J.**, (1992), the families of flowering plants: descriptions, illustration Identification and information retrieval.

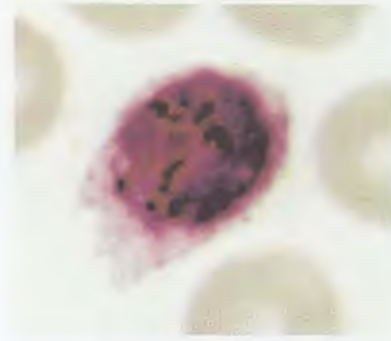
- 41- **Kankam C.K., Odum-Ewuakye B.**, (2005), Babadua reinforced concrete two-way Slabs subjected to concentrated loading. Construction and building materials, In press, corected prouf available online 23 march.
- 42- **Bernard B.**, (2001), Plantes médecinales du monderéalités et croyances, 3^{ème} édition P : 131.
- 43- **Bernard B.**, (1997) ; Plantes et champignons dictionnaire, 2^{ème} édition, P : 690.
- 44- **Max W., Robert A.**, (1999), Plantes thérapeutiques, tradition, pratique officinal, sciences et thérapeutiques, 3^{ème} édition, P : 1
- 45- **Ben Khaled M., et all**, (2005), Article: Plantes médecinales et chimie des biomolécules P(3-5).
- 46- **Bénédicte P.**, (2007), Thèse: Recherche bioguidée de molécules antipaludique d'une plante Goyanaise *Piper hostamannianum* var. ber bicense, P : (18-19).
- 47- **Rochamaky S., Thebaramonth Y., Yenadic., Yuthanony.**, (1985), Nimbolide a constituent of Azadirachta Indica. Inhibits *Plasmodium falciparum* in culture Journal of tropical medicine and public health, 16: (66-72).
- 48- **U Deinya I.J.**, (1993), Anti-malarial activity of Nigerian neem leaves, transition of the royal society of tropical medicine and hygiene.
- 49- **Olpanyi S.N., Ezeukwu G.C.**, (1981), Anti-inflammatory and intrpyretic activity of Azadirachta Indica; planta medica, 41: (34-39).
- 50- **OMS.**, (1991), Le paludisme, santé du monde Sept. Oct. 6.

Annexes

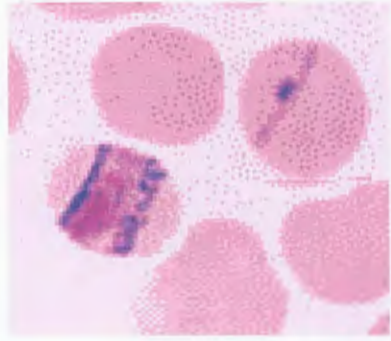
Annexe I



Frottis de sang : *Plasmodium vivax*



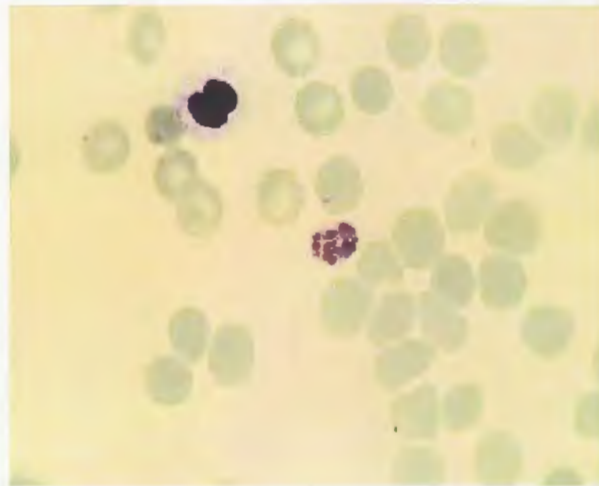
Frottis de sang : *Plasmodium ovale*



Frottis de sang : *Plasmodium Malariae*.



Frottis de sang : *Plasmodium Falciparum* - gamétocyte



Frottis de sang : Corps en rosace de *Plasmodium malariae*.

Annexe II

Tableau : Activité antipaludique de quelques plantes médicinales.

Famille	Genre	Espèce	Extrait	CI₅₀
<i>Asteraceae</i>	<i>Vernonia</i>	<i>Vernonia colorata</i>	Chloromethylinic	3 µg / ml
<i>Piperaceae</i>	<i>Piper</i>	<i>Piper capence</i>	Chloromethylinic	7 µg / ml
<i>Asclepidaceae</i>	<i>Leptadenia</i>	<i>Leptadenia madagaseariensis</i>	Chloromethylinic	9 µg / ml
<i>Euphorbiaceae</i>	<i>Flueggea</i>	<i>Flueggea virosa</i>	Extrait de feuilles	2 µg / ml

L'UTILISATIONS DES PLANTES MEDICINALES A ACTIVITE ANTIPALUDIQUE

Résumé :

Beaucoup de maladies telle que le paludisme présentent l'une des premières causes de mortalité dans le monde. La découverte des remèdes naturels et surtout les plantes médicinales à activité antipaludique a fait naître l'espoir qu'il serait possible de juguler cette maladie. C'est le cas d'*Artemisia annua*, *Cinchona calisaya*, *Croton lobatus*, *Thalia geniculata*, *Alchornea cordifolia* et beaucoup d'autres plantes qui font aujourd'hui l'objet de plusieurs études.

Mots-clés : paludisme, plantes médicinales, activité antipaludique.

Abstract :

Many diseases such as malaria have one of the leading causes of mortality in the world. The discovery of natural medicines and medicinal plants especially in malaria activity has raised hopes that it would be possible to curb the disease. This is the case of *Artemisia annua*, *Cinchona calisaya*, *Croton lobatus*, *Thalia geniculata*, *Alchornea cordifolia* and many other plants that are now the subject of several studies.

Key-words: malaria, medicinal plants, antimalarial activity.

ملخص:

الكثير من الأمراض مثل الملاريا واحد من الأسباب الرئيسية للوفيات في العالم. إن اكتشاف الأدوية الطبيعية والنباتات الطبية ذات النشاط ضد الملاريا جدد الآمال في أن يكون من الممكن الحد من هذا المرض. وهذا هو حال *Artemisia annua*, *Cinchona calisaya*, *Croton lobatus*, *Thalia geniculata*, *Alchornea cordifolia* وكثير من النباتات الأخرى التي هي الآن موضوع دراسات عديدة.

الكلمات المفتاحية: الملاريا، النباتات الطبية، نشاط ضد الملاريا.

Université de JIJEL. Faculté des Sciences. Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire.