



**UNIVERSITE DE LUBUMBASHI**

*Faculté des Sciences Pharmaceutiques*

*Département de Pharmacologie*



B.P. 1825



**Étude ethnobotanique, phytochimique et  
pharmacologique de plantes médicinales  
antimalariques de Bukavu: intérêt  
majeur de *Dialium angolense* Welw ex  
Oliv (Fabaceae)**

**Valentin BASHIGE CHIRIBAGULA**

Chef de travaux à l'UNILU

Diplômé d'études approfondies en Sciences  
Pharmaceutiques

Thèse de doctorat soutenue en vue de l'obtention du  
grade de Docteur en Sciences Pharmaceutiques de  
l'Université de Lubumbashi  
Option : pharmacognosie

Thèse dirigée par

**Pr LUMBU SIMBI Jean-Baptiste**  
(UNILU)  
Promoteur

**Pr Pierre DUEZ**  
(UMONS)  
Co-promoteur

**Octobre, 2020**



**UNIVERSITE DE LUBUMBASHI**

*Faculté des Sciences Pharmaceutiques*

*Département de Pharmacologie*



B.P. 1825



**Étude ethnobotanique, phytochimique et pharmacologique de plantes médicinales antimalariques de Bukavu: intérêt majeur de *Dialium angolense* Welw ex Oliv (Fabaceae)**

**Valentin BASHIGE CHIRIBAGULA**

Chef de travaux à l'UNILU

Diplômé d'études approfondies en Sciences Pharmaceutiques

Thèse de doctorat soutenue en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Lubumbashi  
Option : pharmacognosie

**Jury**

Président :  
Secrétaire :  
Promoteur : Pr LUMBU SIMBI J-B (UNILU)  
Copromoteur : Pr Pierre DUEZ (UMONS)  
Membre :  
Membre :  
Membre :  
Membre :  
Membre :

**Année académique : 2019-2020**

« Seigneur, donne-moi les yeux qui voient le meilleur  
chez l'autre, un cœur qui sache pardonner ses fautes,  
un esprit qui oublie son mal et une âme qui garde  
ma foi inébranlable. »

## **DEDICACE**

A

André Chiribagula BASHIGE (+)

Jacqueline Nsimire M'MUSOLE

Marlène Musikingala MBUKU

Béatrice Namwezi BASHIGE

## REMERCIEMENTS

*Entreprendre un projet de thèse est une œuvre laborieuse, dont l'aboutissement exige un concours pluriforme et multidisciplinaire impliquant plusieurs ressources. Certes, nous ne trouverons jamais des mots justes pour exprimer notre gratitude à l'égard de toutes les personnes qui ont croisé notre chemin de recherches doctorales ; mais, mieux que le silence, nous pouvons espérer exprimer à toutes et à tous notre reconnaissance. Ainsi, avant d'entrer dans le vif du sujet de cette étude, nous tenons à marquer notre gratitude.*

*De prime à bord, nous disons notre profonde reconnaissance au Professeur L'UMBU SIMBI Jean-Baptiste, promoteur de cette thèse. Durant plusieurs années vous avez consacré beaucoup d'énergie pour qu'elle arrive à bon port. Que n'avons-nous pas appris auprès de vous ! Au-delà de votre apport scientifique et académique, vous avez été pour nous une source de savoir-vivre et de savoir-être. Merci infiniment.*

*Nous remercions également le Professeur Pierre D'UEZ qui a accepté la codirection de ce travail et nous a reçu avec beaucoup de bienveillance dans son service à l'Université de Mons, où nous avons bénéficié de son précieux encadrement. Bien au-delà, vous avez consacré beaucoup d'énergie pour corriger notre manuscrit, grand merci !*

*Nous exprimons notre gratitude au Professeur KAHUMBA BYANGA pour l'encadrement, les pertinentes observations, et les conseils utiles dans la réalisation de ce travail.*

*Un grand merci au Professeur BAKARI AMURI, non seulement pour de nombreux échanges scientifiques, mais aussi pour les autres aspects de la vie qui ont largement contribué à mener à bon port cette étude.*

*Merci au Professeur Jean Baptiste KALONJI, dont les différentes observations ont aménagé un espace adéquat à l'aboutissement de cette recherche.*

*Nous exprimons notre gratitude aux Professeurs Emery KALONDA et Philippe OKUSA pour leur encadrement et ce, à divers moments de notre parcours dans le corps scientifique puis. A travers eux, nous pensons à tous les aînés de l'équipe du professeur Lumbu. Qu'ils trouvent dans ces mots l'expression de notre gratitude. Nous pensons notamment aux professeurs Eddy NGOY KIHUYA, Jean MULAMBA, Albert KANANGILA et à Marsi KITAMBALA.*

*Un grand merci au Professeur Pascal GERBAUX, Chef de Service de Synthèse et Spectrométrie de Masse Organiques de l'UMONS : votre apport ainsi que celui de tout votre service, particulièrement Emmanuel COLSON, a permis d'acquérir les spectres LC-MS, MS/MS et de les interpréter.*

*Merci infiniment au professeur MUSUYU MUGANZA d'avoir facilité la réalisation des tests phytochimiques et ceux de l'activité antimalarique à l'INRB.*

*Notre grand merci au Professeur Rado RASOLOMAMPANINA, responsable du service de pharmacologie de l'Institut Malgache de Recherche Appliquée, pour avoir favorisé la réalisation des tests d'activité antimalarique sur *P. yoelii* au sein de votre laboratoire.*

*Merci à vous, Moussa COMPAORÉ, Julie CARETTE, et Claudio PALMIERI, vous avez été une équipe infatigable et toujours disponible pour répondre à nos besoins au cours de nos manipulations à l'UMONS.*

*Que toutes les techniciennes et tous les techniciens du Laboratoire de Chimie de la Faculté des Sciences de l'Université de Lubumbashi soient chaleureusement remerciés pour leur contribution : messieurs Etienne MBIKAY, Simon MUHUNE, Jean-Pierre KAPONGO.*

*Que le Docteur Jean-Marie Vianney OMPEY trouve dans ces lignes notre gratitude pour avoir pris soin des animaux de laboratoire durant toutes les années de cette recherche.*

*Nous souhaitons dire combien nous avons apprécié, au cours de cette étude, la collaboration étroite de tous les co-boursiers ARES du programme P4: Fidèle CUMA, Pierrot MWAMBA, Ckeface KAMENGWA KISSI, Tony LUBALA, Françoise KATKAMBOL, Winnie MUJINGA ILUNGA, Maguy NZUNZI BANGIKA ; Marthe KABWE KABELA, Dieudonne KAKEZ KAYEB.*

*Nous disons merci aux collègues Henry MANYA, Ntabaza NDAGE, Glaubert MBAYO, Grégoire SANGWA, Richard KALUNGA, Alex BOKANYA, Mathilde BUSHIRI et aux assistants Evodie NUMBI et Serge MBUYI, pour leur collaboration. Elle nous a permis de mener à bien cette recherche.*

*Chers Bashige, particulièrement maman Eulalie Bashige Balirhuya, chers frères et sœurs les Chiribagula : Paulin NKINZO, Valence MUSOLE, Innocent OMBENI, Patient CHIRIBAGULA, Alphonsine BIJUNDI, Florence BINJA, Grâce IRAGI, Ruffin BASHIGE, je ne saurais comment vous exprimer ma gratitude, mais je vous dis de tout cœur : « Koko Bwenene »*

*Ma tendre épouse Marlène MUSIKINGALA, je voudrais te dire combien ta compagnie a été pour moi une source d'inspiration ; les mots ne seront jamais assez éloquents pour t'exprimer ma gratitude pour tant de concessions qui ont permis d'arriver au bout de cette recherche.*

*Nous adressons notre vive reconnaissance à l'Académie de Recherche et d'Enseignement Supérieur (ARES) qui a financé ce travail et, par cette même occasion, nous remercions tous les responsables du programme ARES-P4 : Pr NKUKU César, Pr Florence KAMPEMBA et Pr Edmond TWITE et CT KYUNGU SHIMBI.*

*Vous nous avez été d'une aide appréciable le long de notre parcours de recherche doctorale : recevez nos sentiments de satisfaction et notre profonde gratitude d'avoir croisé notre route et d'avoir façonné notre vie !*

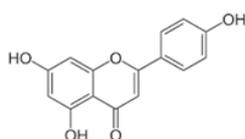
*Valentin Bashige Chiribagula*

## RESUME

En Afrique subsaharienne, la malaria est une pandémie meurtrière contre laquelle la médecine traditionnelle africaine, forte de la riche biodiversité du continent, dispose d'arguments de riposte qui nécessitent une valorisation scientifique. Cette étude recense les plantes et les recettes réputées antimalariques à Bagira et met en évidence les potentialités thérapeutiques corrélées à la composition phytochimique de l'une d'entre elles, *Dialium angolense* Welw ex Oliv.

Une enquête ethnobotanique réalisée par interviews directes auprès de 85 praticiens de la médecine traditionnelle de Bagira (âge moyen  $46,9 \pm 12,0$  ans ; sexe ratio homme-femme : 2,04 ; expérience de métier :  $12,1 \pm 5,1$  ans) a permis de recenser 53 plantes dominées par les Fabaceae (22,6 %) et les Asteraceae (20,7 %) et 83 recettes antimalariques dont 67 utilisent une plante et le reste associe deux à quatre plantes. La feuille à plus de 52 %, la décoction à plus de 58 %, l'eau à plus de 80 %, constituent respectivement l'organe, le mode de préparation ainsi que le véhicule les plus utilisés. Le criblage phytochimique réalisé sur les 53 plantes par des réactions en solution a permis d'identifier plusieurs groupes dont des flavonoïdes (81,5 %) et des terpénoïdes (71,5 %) sont les plus fréquents. Parmi les 53 plantes, 10 à la fois non étudiées du point de vue activité antiplasmodiale et présentant une fréquence de citations  $\geq 11$ , ont été sélectionnées pour un criblage antiplasmodial. Ce dernier a montré que les extraits méthanoliques des feuilles de *Dalbergia katangensis* Lechenaud ( $CI_{50} = 3,6 \pm 0,1$   $\mu\text{g/mL}$  ;  $DE_{50} = 192,5 \pm 7,2$  mg/kg) et *Dialium angolense* Welw ex Oliv. ( $CI_{50} = 3,9 \pm 0,1$   $\mu\text{g/mL}$  *in vitro* ;  $DE_{50} = 191,3 \pm 0,5$  mg/kg *in vivo*) sont les plus actifs. L'évaluation de la toxicité aiguë de ces deux dernières a permis de choisir *Dialium angolense*, pratiquement sans danger. Le fractionnement bioguidé réalisé chez *Dialium angolense* a conduit pour la première fois à l'isolement et à la caractérisation de l'apigénine [19] comme composé antimalarique majeur. Les autres essais biologiques effectués sur la même plante ont montré qu'elle présente un potentiel antiradicalaire, antihépatotoxique, hépatoprotecteur et antibactérien sur *Salmonella typhi* et *Streptococcus pneumoniae*.

Ces résultats constituent une base scientifique de l'utilisation de ces plantes comme antimalariques. Ils montrent également d'autres potentialités des feuilles de *Dialium angolense* dont l'apigénine est un principe antimalarique majoritaire et ouvrent la voie vers la mise au point d'un phytomédicament et d'un criblage antiplasmodial des autres espèces identifiées.



apigénine [19]

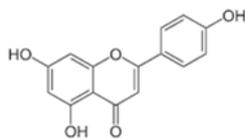
**Mots-clés** : Médecine traditionnelle, malaria, Bukavu, *Dialium angolense*, Apigénine.

## ABSTRACT

In sub-Saharan Africa, malaria is a deadly pandemic against which traditional medicine, with its rich biodiversity, has riposte arguments that require scientific valorization. This study lists the plants and recipes reputedly anti-malarial in Bagira and highlights the therapeutic and phytochemical potential of one of them, *Dialium angolense* Welw ex Oliv.

An ethnobotanical survey, conducted by direct interview with 85 practitioners of Bagira traditional medicine (mean age  $46.9 \pm 12.0$  years, gender ratio: 2.04, trade experience:  $12.1 \pm 5.1$  year), has identified 53 plants, dominated by Fabaceae (22.6%) and Asteraceae (20.7%) and 83 anti-malarial recipes, of which 67 use a plant and the rest combine two to four plants. The leaves more than 52%, decoction more than 58% and water more than 80%, respectively, constitute the organ, the preparation methods, and the most used vehicle. The phytochemical screening carried out on the 53 plants by reactions in solution identified several groups of active compounds which flavonoids (81.5%) and terpenoids (71.5%) as are the most frequent. Of the 53 plants 10, both not studied for antiplasmodial activity and at  $\geq 11$  citations, were selected for antiplasmodial screening. The latter showed that the methanolic extracts of *Dalbergia katangensis* Lechenaud leaves ( $IC_{50} = 3.6 \pm 0.1 \mu\text{g} / \text{mL}$  *in vitro*,  $ED_{50} = 192.5 \pm 7.2 \text{ mg} / \text{kg}$ , *in vivo*) and *Dialium angolense* Welw ex Oliv. ( $IC_{50} = 3.9 \pm 0.1 \mu\text{g} / \text{mL}$  *in vitro*,  $ED_{50} = 191.3 \pm 0.5 \text{ mg} / \text{kg}$  *in vivo*) are the most active. The acute toxicity assessment of the latter two showed that *Dialium angolense*, practically harmless, was more valuable than *Dalbergia katangensis*, which was of low toxicity. Eligible for bioguide fractionation, *Dialium angolense* led to the isolation and characterization of apigenin as a major antimalarial compound. The other biological tests carried out on the same plant showed that it has an anti-radical, anti-bacterial potential (on *Salmonella typhi* and *Streptococcus pneumoniae*), anti-hepatotoxic and hepatoprotective potential.

These results provide a scientific basis for the use of these plants as antimalarials. They also show the other potentialities of the leaves of *Dialium angolense*, of which apigenin [19] is a major antimalarial principle and open the way towards the development of a phytomedicine and an antiplasmodial screening of other identified species.



[19] Apigenin

**Keywords:** Traditional medicine, malaria, Bukavu, *Dialium angolense*, Apigenin.

## TABLE DES MATIERES

DEDICACE.....	II
REMERCIEMENTS .....	III
RESUME.....	V
ABSTRACT .....	VI
TABLE DES MATIERES .....	VII
ABREVIATIONS ET SYMBOLES UTILISES .....	IX
LISTE DES TABLEAUX .....	XI
LISTE DES FIGURES .....	XIII
INTRODUCTION.....	1
I. CONSIDERATIONS BIBLIOGRAPHIQUES .....	4
I.1. Aspects cliniques et thérapeutiques de la malaria.....	4
I.1.1. Parasites et vecteurs de la malaria.....	4
I.1.2. Aspects cliniques de la malaria.....	8
I.1.3. Aspects thérapeutiques de la malaria.....	10
I.2. Plantes en tant que sources d'antimalariques et méthodes d'évaluation de l'activité antiplasmodiale .....	17
I.2.1. Plante comme source d'antimalariques.....	17
I.2.2. Méthodes courantes d'évaluation de l'activité antiplasmodiale.....	22
I.3. Revue bibliographique de 53 plantes réputées antimalariques à Bagira .....	27
I.3.1. Connaissances bibliographiques ethnobotaniques, biologiques et phytochimiques de 53 plantes inventoriées .....	27
I.3.2. Description de <i>Dialium angolense</i> Welw. ex Oliv. (Fabaceae).....	42
I.4. Objectifs de la thèse .....	45
II. TRAVAUX PERSONNELS .....	47
II.1. Cadre expérimental.....	47
II.1.1. Bagira.....	47
II.1.2. Laboratoires d'expérimentations .....	48
II.2. Méthodologie & assurance qualité .....	49
II.2.1. Méthodologie de l'étude .....	49
II.2.2. Assurance qualité des résultats .....	51
II.3. Protocoles expérimentaux.....	53
II.3.1. Matériel végétal .....	53
II.3.2. Animaux de laboratoire .....	53
II.3.3. Souches microbiennes .....	54
II.3.4. Erythrocytes.....	54
II.3.5. Hémine et DPPH .....	54
II.3.6. Culture des souches de <i>Plasmodium falciparum</i> .....	55
II.3.7. Calcul des doses antimalariques utilisées en médecine traditionnelle à Bagira .....	55

II.3.8. Evaluation de l'activité antiplasmodiale <i>in vitro</i> par pLDH test .....	56
II.3.9. Evaluation de l'activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne.....	58
II.3.10. Évaluation de l'activité antiplasmodiale <i>in vivo</i> par le test suppressif de 4 jours.....	59
II.3.11. Évaluation de l'activité antiplasmodiale <i>in vitro</i> par la méthode microscopique .....	59
II.3.12. Test d'évaluation de la toxicité aiguë sur les rats .....	60
II.3.13. Test de toxicité subaiguë des extraits aqueux et méthanoliques des feuilles de <i>Dialium angolense</i> .....	64
II.1.14. Test d'évaluation de l'activité antioxydante .....	65
II.3.15. Test de l'évaluation de l'activité antibactérienne et antifongique .....	65
II.3.16. Évaluation de l'activité antihépatotoxique et hépatoprotectrice .....	68
II.3.17. Criblage de grands groupes phytochimiques .....	69
II.3.18. Fractionnement bioguidé de l'extrait méthanolique des feuilles de <i>Dialium angolense</i> .....	72
II.3.19. Analyse par LC-MS .....	74
II.3.20. Spectrométrie de masse (MS) .....	74
II.3.21. Analyse statistique des données.....	74
II.4. Résultats et discussion .....	76
II.4.1. Connaissances ethnobotaniques de plantes réputées antimalariques à Bagira (RDC).....	76
II.4.2. Groupes phytochimiques identifiés dans les 53 plantes réputées antimalariques à Bagira (RDC) .....	107
II.4.3. Choix de <i>Dialium angolense</i> parmi les 53 plantes réputées antimalariques à Bagira (RDC). ....	116
II.4.4. Apigénine, flavonoïde à activité antiplasmodiale présent dans les feuilles de <i>Dialium angolense</i> Welw. ex Oliv (fabaceae).....	140
II.4.5. <i>Dialium angolense</i> comme plante aux potentialités multiples .....	155
CONCLUSION .....	172
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	174
ANNEXES .....	206
Annexe I. Réactifs, Solvants, Matériel de laboratoire, Appareils .....	206
1.1. Réactifs et solvants.....	206
1.2. Verrerie et matériel de laboratoire.....	207
1.3. Appareils .....	207
Annexe II. Préparation des Réactifs .....	207
Annexe III. Caractéristiques générales des principaux antimalariques utilisés en clinique .....	209
Annexe IV. Questionnaire d'enquête .....	212
Annexe V. Rendement d'extraction de 10 plantes .....	213
Annexe VI. Classes de flavonoïdes, squelette de base, aglycone type, hétérosides et drivé méthoxylé correspondant .....	213
Annexe VII. Quelques réactions .....	214
Annexe VIII Structures de quelques molécules évoquées dans le travail .....	215
Annexe IX Production scientifique réalisée pendant la formation doctorale .....	219

## ABREVIATIONS ET SYMBOLES UTILISES

### I. ORGANES VEGETAUX UTILISES

ER	: Ecorces des racines	PA	: Partie aérienne.
ET	: Ecorces des tiges	PE	: Plante entière.
F	: Feuilles	PU	: Partie Utilisée.
Flr	: Fleurs	R	: Racine.
Nx	: Noyaux	S	: Sève.
Org	: Organe	T	: Tige

### II. SIGNES DES RESULTATS DU CRIBLAGE CHIMIQUE

-	: Substances bioactives absentes.	(+)	: Présence des groupes bioactifs en trace.
+	: Substances bioactives présentes.	++	: Présence abondante des groupes bioactifs.

### III. SIGLES DES SOUCHES PLASMODIALES STANDARD

3D7	: Souche chloroquinosensible originaire de l'Afrique de l'ouest.
CAMP	: Souche résistante à la pyriméthamine et originaire de la Malaisie.
D10	: Souche non résistante originaire de Papouasie-Nouvelle-Guinée.
D6	: Souche non résistante et originaire de la Sierra-Léone.
Dd2	: Souche chloroquinorésistante originaire d'Indochine.
FCB	: Souche chloroquinosensible originaire d'Asie du sud-est.
G8	: Souche chloroquinorésistante originaire du Brésil.
HB3	: Souche résistante à la pyriméthamine.
K1	: Souche chloroquinorésistante et originaire de Thaïlande.
W2	: Souche chloroquinorésistante originaire d'Indochine et clone de la souche Indochina-3.

### IV. ABRÉVIATION DES MÉDICAMENTS

AA	: L-Acide Ascorbique.
CQ	: Chloroquine.
CYC	: Cycloguanil.
PYR	: Pyriméthamine.
QC	: Quercétine.
QN	: Quinine.
SDX	: Sulfadoxine.

### III. AUTRES ABRÉVIATIONS

[1]	: Revoie à une molécule dont la structure chimique est reprise en annexe et porte le numéro 1.
ACT	: Artemisinin-based Combination Therapy ou combinaison à base d'artémisinine
APAD	: 3-Acétyl Pyridine Adenine Dinucléotide.
CI <sub>50</sub>	: Concentration Inhibitrice de 50 pourcents.
CUL	: Cliniques Universitaires de Lubumbashi.
DCM	: Dichlorométhane.
DDT	: Dichloro-diphényl-trichloroéthane.

DE <sub>50</sub>	: Dose efficace 50 est la dose qui procure un taux de superssion parasitaire de 50 pourcents.
DEET	: N, N-diéthyl-3-méthylbenzamide (anciennement : N, N-Diéthyl-m-toluamide).
DHFR	: Dihydrofolate réductase.
DHODH	: Dihydroorotate désydrégénase.
DHPS	: Dihydroptéroate synthétase.
DMEM	: Dubecco's Modified Eagle Medium.
DMT	: Dose maximale tolérée
GE	: Goutte Épaisse.
GPS	: Global Positioning System.
HRP2	: Histidin Rich Protein 2.
INERA	: Institut National d'Etudes et de Recherche Agronomique.
IRS	: Institut de Recherches Scientifiques.
IS	: Index de Sélectivité.
KDR	: Knock Down Resistance [combattre la resistance].
MII	: Moustiquaire imprégné d'insecticide.
MTA	: Médicament Traditionnel Amélioré.
MZ	: mérozoïtes.
NTB	: Nitrotetrazolium Blue Chloride.
OCHA	: Office for the Coordination of Humanitarian Affairs.
PCR	: Polymerase chain reaction [réaction en chaîne par polymérase].
PES	: Phénazine éthosulfate.
Pfmdr1	: <i>Plasmodium falciparum</i> multidrug resistance 1.
PII	: Pulvérisation intradomiciliaire de l'insecticide.
pLDH	: Lactate Désydrégénase Plasmodiale.
PNLP	: Programme National de Lutte contre la Malaria.
QBC	: Quantitative Buffy Coat.
RBC	: Red Blood Cells.
RBM	: Roll Back Malaria.
Réf	: Référence.
RPMI 1640	: Roswell Park Memorial Institute 1640 (milieu de culture).
SCZ	: Schizonte.
TDR	: Test de Diagnostic Rapide.
Tris	: Trishydroxyméthylaminométhane (Tampon entre pH 6,5 et 9,7), pka =8,30
UMONS	: Université de Mons.
UNILU	: Université de Lubumbashi.

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Souches plasmodiales standardisées utilisées lors d'études réalisées sur le plasmodium.....	5
Tableau II. Caractéristiques de quelques plasmodies infectant les rongeurs et utilisés dans les modèles expérimentaux.....	6
Tableau III. Critères de gravité de la malaria (WHO, 2000).....	9
Tableau IV. Quelques médicaments traditionnels améliorés antimalariques.....	19
Tableau V. Quelques flavonoïdes à activité antiplasmodiale isolés des plantes utilisées en médecine traditionnelle africaine. ....	21
Tableau VI. Revue des tests courants d'évaluation de l'activité antiplasmodiale.....	24
Tableau VII. Informations bibliographiques sur les usages de 53 plantes réputées antimalariques à Bagira.....	27
Tableau VIII. Informations bibliographiques phytochimiques et pharmacologiques de 53 plantes étudiées .....	34
Tableau IX. Caractéristiques des souches utilisées lors de l'évaluation d'activité antibactérienne et antifongique d'extraits de <i>Dialium angolense</i> . ....	54
Tableau X. Echelle de catégorisation des substances en fonction de leur DL <sub>50</sub> .....	61
Tableau XI. Informations globales sur les sujets consultés lors de l'enquête ethnobotanique réalisée à Bagira (RDC) .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau XII. Plantes issues de l'enquête et leurs noms vernaculaires à Bagira.....	81
Tableau XIII. Caractéristiques morphologiques (TM), biologiques (TB) et géographique (DPG) des plantes recensées à Bagira.....	86
Tableau XIV. Recettes utilisées en médecine traditionnelle à Bagira dans le traitement de la malaria et leurs fréquences de citations .....	89
Tableau XV. Autres connaissances ethnobotaniques sur les plantes répertoriées à Bagira <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	
Tableau XVI. Résultat global du criblage phytochimique de 53 plantes réputées antimalariques à Bagira. ....	107
Tableau XVII. Groupes phytochimiques identifiés pour la première fois dans l'ensemble de 53 plantes .....	115
Tableau XVIII. Choix de 10 plantes parmi les 18 réputées antimalariques à Bagira.....	117
Tableau XIX. Activité antiplasmodiale sur la souche chloroquinosensible 3D7 des extraits de dix espèces végétales.....	118
Tableau XX. Activité antiplasmodiale <i>in vitro</i> sur la souche chloroquino-résistante W2 des extraits de 7 plantes réputées antimalariques à Bagira et actives sur la souche 3D7.....	119
Tableau XXI. Activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne de six plantes actives sur la souche chloroquino-résistante W2 .....	121
Tableau XXII. Activité antiplasmodiale <i>in vivo</i> des extraits des feuilles de <i>Dalbergia katangensis</i> et <i>Dialium angolense</i> sur <i>Mus musculus</i> infectés au <i>Plasmodium yoelii</i> (ANKA).....	122
Tableau XXIII. Activité antiplasmodiale <i>in vivo</i> sur <i>Mus musculus</i> infectés par <i>Plasmodium berghei</i> des extraits des feuilles de <i>Dalbergia katangensis</i> et <i>Dialium angolense</i> .....	124
Tableau XXIV. Activité antiplasmodiale <i>in vivo</i> des extraits des feuilles de <i>Dalbergia katangensis</i> et <i>Dialium angolense</i> exprimés sous forme des DE <sub>50</sub> .....	125
Tableau XXV. Signes cliniques observés sur <i>Mus norvegicus</i> après administration des extraits méthanoliques et aqueux de <i>Dalbergia katangensis</i> et <i>Dialium angolense</i> .....	128

Tableau XXVI. Données hématologiques chez <i>Mus norvegicus</i> après administration de fortes doses des extraits méthanoliques et aqueux de feuilles de <i>Dalbergia katangensis</i> et de <i>Dialium angolense</i> (n=6).....	130
Tableau XXVII. Profil de l'urée et de la créatinine chez <i>Mus norvegicus</i> après administration de fortes doses des extraits méthanoliques et aqueux de feuilles de <i>Dalbergia katangensis</i> et <i>Dialium angolense</i> .....	131
Tableau XXVIII. Profil des transaminases, PAL et BT chez <i>Mus norvegicus</i> traités par de fortes doses des extraits de feuilles de <i>Dalbergia katangensis</i> et de <i>Dialium angolense</i> .....	131
Tableau XXIX. Mortalité des rats lors de l'évaluation toxicité aiguë.....	133
Tableau XXX. DL <sub>50</sub> , DMT, ratio toxicité/Activité <i>in vivo</i> chez <i>D. angolense</i> .....	135
Tableau XXXI. Variation de poids chez <i>Mus norvegicus</i> exposés aux différentes doses d'extraits aqueux et méthanoliques des feuilles de <i>Dialium angolense</i> . .....	136
Tableau XXXII. Variation de poids des organes nobles chez <i>Mus norvegicus</i> après administration des extraits de <i>Dialium angolense</i> lors de l'évaluation de la toxicité subaiguë .....	138
Tableau XXXIII. Paramètres biochimiques chez <i>Mus norvegicus</i> traités aux extraits aqueux et méthanoliques des feuilles de <i>Dialium angolense</i> pendant 28 jours.....	139
Tableau XXXIV. Paramètres hématologiques de <i>Mus norvegicus</i> traités par les extraits aqueux et méthanoliques des feuilles de <i>Dialium angolense</i> pendant 28 jours.....	139
Tableau XXXV. Contenu en polyphénol, flavonoïde et tanins totaux des extraits des feuilles de <i>Dialium angolense</i> .....	142
Tableau XXXVI. Fragments de différents isomères de l'apigénine en comparaison avec ceux du composé F2.3.2.3.3 obtenus lors de la fragmentation MS <sup>2</sup> .....	148
Tableau XXXVII. Comparaison des fragments de différentes fragmentations MS <sup>2</sup> de l'apigénine tels que repris par plusieurs auteurs selon le procédé utilisé dans la présente étude.....	150
Tableau XXXVIII. Activité antiplasmodiale <i>in vitro</i> sur une souche non standardisée de l'Apigénine et les dernières fractions issues de la fraction parente. ....	151
Tableau XXXIX. Activité antioxydante des extraits aqueux et méthanoliques des feuilles et fruits de <i>Dialium angolense</i> .....	156
Tableau XL. Diamètre d'inhibition de différents extraits de <i>Dialium angolense</i> lors de l'évaluation de l'activité antibactérienne. ....	159
Tableau XLI. Concentration minimale inhibitrice (CMI), concentration minimale microbicide (CMM) et effet des extraits .....	160
Tableau XLII. Taux sériques des transaminases, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine totale..	163
Tableau XLIII. Taux de protection de la fonction hépatique .....	165
Tableau XLIV. Effet des extraits sur le poids de cobayes traités après l'intoxication au paracétamol..	166
Tableau XLV. Taux sériques des biomarqueurs hépatiques chez les cobayes traités aux extraits après l'intoxication au paracétamol.....	167
Tableau XLVI. Taux de la restauration de la fonction hépatique des cobayes intoxiqués au paracétamol .....	168

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Cycle biologique de <i>Plasmodium sp.</i> .....	6
Figure 2. <i>Anophele gambiae</i> .....	7
Figure 3. Traitement de la malaria simple chez l'enfant ou l'adulte à l'exception de la femme enceinte (WHO, 2015).....	12
Figure 4. Traitement de la malaria chez la femme enceinte selon l'OMS (2015).....	13
Figure 5 Traitement de la malaria grave selon l'OMS (WHO, 2015).....	14
Figure 6. Noyaux de base des flavonoïdes 1,3-Diphénylpropane (a) et 2-phényl-benzo- $\gamma$ -pyrone (b).....	20
Figure 7. Quelques organes de <i>Dialium angolense</i> Welw. ex Oliv. (Fabaceae) .....	42
Figure 8. Distribution géographique de <i>Dialium angolense</i> en Afrique (Exell & Wild, 2007). .....	43
Figure 9. Esquisse de <i>Dialium angolense</i> d'après Steyaert (1960) isotype <i>D. evrardii</i> récolté dans le district de l'Ubangi-Uélé (RDC). .....	44
Figure 10. Commune de Bagira dans la ville de Bukavu au Sud-Kivu (RDC) (échelle 1/10000 m).....	47
Figure 11. Obtention de différents extraits utilisés au cours de cette étude. ....	50
Figure 12. Fractionnement bioguidé de l'extrait méthanolique des feuilles de <i>Dialium angolense</i> . ....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Figure 13. Informations relatives aux sujets consultés lors de l'enquête ethnobotanique (N=53) .....	78
Figure 14. Modes d'acquisition du savoir, tribu, langue parlée et signes d'identification de la malaria en médecine traditionnelle à Bagira .....	79
Figure 15. Appellation des plantes en langues vernaculaires (b) et leur répartition en famille (a). N=53 .....	83
Figure 16. Caractéristiques morphologiques (TM), biologiques (TB) et géographique (DPG).....	88
Figure 17. Caractéristiques des recettes antimalariques en rapport avec l'organe .....	96
Figure 20. Nombre d'espèces criblées par organe .....	110
Figure 21. Fréquence des groupes phytochimiques dans l'ensemble des plantes. ....	111
Figure 22. Fréquence des groupes phytochimiques de métabolites secondaires par organe .....	113
Figure 23. Répartition des plantes et des résultats du criblage phytochimique en classes. ....	114
Figure 24. Courbes doses et effets de variation de la parasitémie sur <i>Mus musculus</i> infesté par <i>Plasmodium yoelii</i> . .....	123
Figure 25. Courbes doses et effets de la variation de la parasitémie chez <i>Mus musculus</i> infestés par <i>Plasmodium berghei</i> . .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Figure 26a. Evolution de poids des souris traitées aux extraits de <i>Dialium angolense</i> (b) ou de <i>Dalbergia katangensis</i> (a) sur les souches <i>P. berghei</i> (a et b). N=5 .....	127
Figure 26b. Evolution de poids des souris traitées aux extraits de <i>Dialium angolense</i> (d) ou de <i>Dalbergia katangensis</i> (c) sur <i>P. yoelii</i> . N=5. ....	127
Figure 27. Evolution pondérale chez <i>Mus norvegicus</i> lors de l'évaluation de la toxicité aiguë après administration des différentes doses de <i>Dalbergia katangensis</i> (a) et de <i>Dialium angolense</i> (b). .....	129
Figure 28. Coupes histologiques du foie lors de l'évaluation de la toxicité aiguë sur <i>Mus norvegicus</i> , objectif 40x. ....	132
Figure 29. Equations des doses vs réponses lors de la détermination de la DL <sub>50</sub> par la méthode graphique. ....	134

Figure 30. Variation des poids chez <i>Mus norvegicus</i> lors de leur intoxication subaiguë par 150,300, et 600 mg/kg de <i>Dialium angolense</i> pendant 28 jours. ....	137
Figure 31. Profil chromatographique des extraits et de la fraction des feuilles de <i>Dialium angolense</i> sous UV 335 nm.....	140
Figure 32. Fractionnement de l'extrait méthanolique de feuilles de <i>Dialium angolense</i> .....	143
Figure 33. Nomenclature adoptée pour les différentes fractions d'un flavonoïde selon le modèle de Fabre <i>et al</i> (2001). ....	145
Figure 34. Chromatogramme LC-MS de F2.3.2.3.3 issu du fractionnement de l'extrait méthanolique des feuilles de <i>Dialium angolense</i> . ....	146
Figure 35. Spectre de masse en ESI-MS de la fraction F23233 de l'extrait méthanolique des feuilles de <i>Dialium angolense</i> .....	147
Figure 36. Spectre MS <sup>2</sup> de la fraction F23233 issue de l'extrait méthanolique des feuilles de <i>Dialium angolense</i> .....	147
Figure 37. Courbes concentrations versus réponses de l'activité antiplasmodiale des fractions et de l'apigénine issus de <i>Dialium angolense</i> (n=3). ....	153
Figure 38. Courbe de concentration versus % d'inhibition de DPPH. ....	156
Figure 39. Sensibilité de quelques souches microbiennes aux extraits de <i>Dialium angolense</i> sur quelques souches. ....	159
Figure 40. Observation macroscopique des foies chez <i>Cavia porcellus</i> lors de l'évaluation de l'activité sur les hépatocytes. ....	170
Figure 41. Parenchymes hépatiques des différents groupes après une coupe histologique du foie (x100) des cobayes : (a) cobayes normaux, (b) contrôle de toxicité, (c)-(f) groupes essais.....	170
Figure 42. Activité anti-hépatotoxique versus activité hépatoprotectrice des extraits aqueux (EA) et méthanoliques (EM) de <i>Dialium angolense</i> (DA), la silimarine(SYL) et <i>Psidium guajava</i> (PSY). ....	171

## INTRODUCTION

La malaria continue d'être un fléau majeur de la santé mondiale (Ferrari *et al.*, 2016; Ahamed, *et al.*, 2019; Ngatu *et al.*, 2019). Chaque année, près de la moitié de la population mondiale y est exposée et près de 200 millions de personnes en sont atteints. Deux cent dix-neuf millions de cas, dont 92 % dans la région Afrique (WHO, 2018), ont été enregistrés en 2017 et malheureusement, sur les 12 dernières années, aucun progrès significatif en termes de morbidité n'est observé (WHO, 2008, 2018). En RDC, le constat fait état d'une recrudescence des cas allant de 60,644 millions en 2006 (WHO, 2008) à 97,2 millions des cas en 2018 (WHO, 2019a). A Bukavu, où la municipalité de Bagira représente 23,9 % des effectifs de la ville, 52403 cas ont été enregistrés en 2017 (MPSSK, 2017). Ces données seraient plus patentes s'il fallait considérer des effets néfastes indirects de la maladie ainsi que son lien avec d'autres pathologies (Christopher *et al.*, 2010). A côté de cette forte prévalence en constante augmentation, malheureusement une faible accessibilité aux soins est observée (Bisimwa *et al.*, 2014). La stratégie de riposte associe la lutte antivectorielle, la chimio-prévention, le diagnostic précoce et la chimiothérapie (WHO, 2015a, 2019a). Cependant, au-delà de la faible couverture sanitaire qui rend inefficace l'ambition d'un diagnostic précoce et robuste et d'une prise en charge efficiente, les résistances émergent. Celles-ci concernent à la fois le vecteur (Lynd *et al.*, 2018; Yunta *et al.*, 2019) et le parasite (Menard & Dondorp, 2017; Haldar *et al.*, 2018; Tyagi *et al.*, 2018). De surcroît, le vaccin RTS, S<sup>®</sup>, en voie d'être mis sur le marché, n'offre qu'une protection très modeste de l'ordre de 30 % (Coelho *et al.*, 2017; Mahmoudi & Keshavarz, 2018; WHO, 2018).

Dans la quête de nouveaux médicaments antimalariques, l'approche ethnobotanique est une alternative assez crédible et ce, pour trois raisons :

1. les résultats remarquables de travaux antérieurs tant dans la mise au point de médicaments traditionnels améliorés - comme Malarial 5<sup>®</sup> (Dénou *et al.*, 2019) ou N'sansiphos<sup>®</sup> (Mukubwa *et al.*, 2020) que dans la découverte de médicaments modernes à partir des plantes utilisées en médecine traditionnelle à l'exemple de la quinine [82], isolée de *Cinchona officinalis* L. (McCarthy & Price, 2015) et de l'artémisinine, isolée des feuilles d' *Artemisia annua* L. (Wang *et al.*, 2018b);
2. des habitudes socio-culturelles qui justifient un grand recours à la médecine traditionnelle dans le traitement de la malaria. En effet, 80 % de la population mondiale (Byeon *et al.*, 2019) et particulièrement de l'Afrique sub-saharienne (Wube *et al.*, 2005; Koudouvo *et al.*, 2011), recourt en première intention à la médecine traditionnelle pour se soigner de la malaria et en RDC, des prévalences très variables (13 à 85 %) sont rapportées pour certaines régions du pays (Bashige *et al.*, 2015, 2020; Otuli *et al.*, 2020);

3. l'accessibilité physique et économique qu'offre la médecine traditionnelle. En effet, 80 % de la population des pays en voie de développement n'a pas accès aux soins de santé primaire et recourt en première intention à la médecine traditionnelle. Celle-ci semble en effet, offrir un service efficace à un coût raisonnable (Ahmad Khan & Ahmad, 2018; Dorcas *et al.*, 2019) bien qu'il lui est souvent reproché l'absence des preuves d'efficacité, d'innocuité et de qualité de matières premières.

Dans plusieurs travaux rapportés par la littérature sur la recherche de nouveaux médicaments antimalariques à partir des plantes issues de la médecine traditionnelle africaine (Chinsebu, 2015; Lawal *et al.*, 2015; Beaufay *et al.*, 2018; Samir *et al.*, 2018) des familles botaniques telles que Asteraceae, Combretaceae, Euphorbiaceae, Fabaceae et Rubiaceae se sont illustrées (Bero & Quetin-Leclercq, 2011; Onguéné *et al.*, 2013b) et des groupes phytochimiques comme des alcaloïdes, des terpénoïdes, des flavonoïdes, des quinones et des stéroïdes se sont révélés suffisamment prometteurs (Batista *et al.*, 2009; Oliveira *et al.*, 2009; Onguéné *et al.*, 2013; Ntie-Kang *et al.*, 2014).

En RDC, des travaux ont été menés dans plusieurs provinces dans l'optique d'un criblage des plantes à activité antimalarique. C'est le cas des études menées à Kinshasa, au Kongo-Central (Tona *et al.*, 1999), au Maniema, à l'Equateur, à la Province orientale (Lusakibanza, 2012), au Haut-Katanga (Kalonda *et al.*, 2014; Bashige *et al.*, 2017; Mbuyi *et al.*, 2019), au Kasai-Oriental (Mulamba, 2017), au Bandundu (Muganza *et al.*, 2012) et au Nord-Kivu (Kasali *et al.*, 2014a). Par ailleurs, une étude a passée en revue de plantes antimalariques de la RD Congo (Memvanga *et al.*, 2015). L'est de la RDC contrairement aux autres coins du pays n'est pas suffisamment investigué. Les seules études effectuées à Bukavu sur les plantes antimalariques (Kasali *et al.*, 2014b; Mboni *et al.*, 2019) ont porté essentiellement sur les aspects ethnobotaniques.

La présente étude s'est consacrée aux plantes utilisées en médecine traditionnelle à Bagira en RDC dans la prise en charge de la malaria. Cette municipalité représente 62,6 % de la superficie de la ville de Bukavu et renferme 26,8 % de sa population. Le climat tropical humide tempéré par l'altitude y est caractéristique et particularise sa végétation (MATUA-RDC, 2016).

Nous abordons dans cette étude, l'aspect ethnobotanique de plantes de Bagira en complément de l'étude de Kasali *et al.* (2014b) et les aspects pharmacologiques et phytochimiques, non encore abordés pour les plantes de cette contrée.

L'aspect ethnobotanique répertorie les recettes à base de plantes utilisées à Bagira contre la malaria en recourant à l'interview directe à l'aide d'un questionnaire guide auprès des praticiens de la médecine traditionnelle de Bagira. Les activités antiplasmodiales (Peters, 1975; Tona *et al.*, 1999; Tripathi *et al.*, 2004) valident l'usage de ces plantes en médecine traditionnelle contre la

malaria et permettent de sélectionner la plante la plus active de la série en vue de l'isolement d'un principe antimalarique. La sélection s'appuie également sur la fréquence de citations lors de l'enquête, la revue de la littérature et la toxicité *in vivo*. Trois autres activités de la plante sélectionnée, notamment les activités antioxydante (Manzocco *et al.*, 1998), antimicrobienne (Balouiri *et al.*, 2016) et hépatoprotectrice *in vivo* (El-Shaibany *et al.*, 2016), complètent le tableau du criblage d'activités biologiques. En effet, face aux cas de co-infections malaria-fièvre typhoïdes, face à la toxicité des certains antimalariques et face à l'influence néfaste du stress oxydantif dans l'évolution de la malaria, il a paru nécessaire de compléter les investigations sur la plante sélectionnée en vue d'apprécier son apport dans la prise en charge d'un paludisme compris dans ce contexte.

Cette dissertation s'articule autour de deux parties. La première passe en revue la littérature en rapport avec les aspects cliniques et thérapeutiques de la malaria avant d'évoquer la plante comme source d'antimalariques et les méthodes utilisées pour évaluer leur activité antimalarique. Cette première partie se termine par une revue bibliographique sur les plantes issues de l'enquête. La deuxième partie est consacrée aux investigations personnelles. Elle présente la méthodologie suivie avant de donner les résultats subséquents. Ces derniers évoquent successivement l'enquête ethnobotanique, le criblage de grands groupes phytochimiques à intérêts thérapeutiques, le choix de *Dialium angolense* parmi les plantes réputées antimalariques à Bagira, l'apigénine comme flavonoïde antiplasmodial majoritaire de *Dialium angolense* et les autres activités de la plante sélectionnée.

**Première partie :**  
**CONSIDERATIONS BIBLIOGRAPHIQUES**

## I. CONSIDERATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

Quatre thèmes sont abordés dans cette première partie, les aspects cliniques et thérapeutiques de la malaria, la plante comme source d'antimalariques, des méthodes d'évaluation de l'activité antimalarique et la revue bibliographique des plantes sélectionnées.

### I.1. Aspects cliniques et thérapeutiques de la malaria

La survenue de la malaria nécessite une triade homme-parasite-anophèle. La connaissance du plasmodium et de l'anophèle permet de comprendre les manifestations cliniques du parasite en vue d'instaurer une prise en charge efficiente. Nous abordons dans cette section les aspects cliniques et thérapeutiques de la malaria.

#### I.1.1. Parasites et vecteurs de la malaria

Le mot paludisme vient du latin « *paludis* » qui signifie « marais ». Son synonyme « *malaria* » vient de l'italien et signifie « mauvais air » (Mugenyi, 2018; Power, 2019). Cette parasitose est caractérisée par des états fébriles cycliques, des frissons, des nausées, des vomissements, des sudations, des céphalées, des diarrhées, des courbatures, une splénomégalie, une anémie ou une jaunisse (Crutcher & Hoffman, 1996; Ansong *et al.*, 2020).

##### I.1.1.1. Plasmodium

Le plasmodium, parasite responsable de la malaria, est un protozoaire de l'embranchement *Apicomplexa (sporozoa)*, de la classe *Haemosporidea*, de l'ordre *Haemosporida*, de la famille *Plasmodiidae*, du genre *Plasmodium* (Letcher & Powell, 2019; Zuzarte-Luis & Mota, 2020).

Le cytoplasme du parasite comporte outre le noyau, le cytosol, les mitochondries et l'apicoplaste, nécessaires à la biosynthèse des acides nucléiques et une vacuole digestive comme siège de la digestion de l'hémoglobine et de la cristallisation de l'hème. Il contient également des moyens de défense spécifiques contre le stress oxydatif (Goldberg & Zimmerberg, 2020).

Il existe plus de 200 espèces plasmodiales parmi lesquelles dix infectent l'homme et 29 infectent d'autres primates. D'autres espèces parasitent les oiseaux, les reptiles et les rongeurs (Arisue *et al.*, 2019) et sont à la base du développement de différents modèles expérimentaux pour l'évaluation *in vivo* de l'activité antiplasmodiale (Fidock *et al.*, 2004).

Cinq espèces plasmodiales sont les plus incriminées dans les infections humaines ; parmi elles, trois sont exclusivement humaines, *P. falciparum* Welch, *P. vivax* Grassi et Feletti et *P. ovale* Stephens, et deux, *P. malariae* Grassi et Feletti et *P. knowlesi* Knowles, sont à la fois humaines et simiennes (Amir *et al.*, 2018; Kavunga-Membo *et al.*, 2018). De toutes ces plasmodies, *Plasmodium falciparum* est la plus dangereuse pour l'homme à cause de sa forte prévalence, avec

99 % d'infections palustres en Afrique en 2017, et de sa virulence. Il est en effet, responsable de plus de 97 % des cas de malaria compliquée (Sampaio *et al.*, 2018; Ranford-Cartwright & Gómez-Díaz, 2019). En RDC, *P. falciparum* représente plus de 96 % des cas chaque année (Mandoko *et al.*, 2018; Jiang *et al.*, 2019) suivi de *P. vivax* avec près de 3 % des cas (Brazeau *et al.*, 2020).

Il existe des circonstances qui rendent certains sujets résistants au développement de la malaria. Ce sont notamment (1) l'immunité acquise au contact du parasite, (2) l'immunité congénitale et (3) les hémoglobines anormales comme Hb F responsable de la thalassémie et HbS causant la drépanocytose. La déficience en G<sub>6</sub>PD, enzyme utilisé par le parasite lors de la maturation érythrocytaire ainsi que l'absence des antigènes du groupe sanguin Duffy sur la paroi du globule rouge, constituent également d'autres facteurs qui protègent partiellement de la malaria. Cette absence empêche la pénétration de *P. vivax* et justifie l'absence de cette espèce en Afrique occidentale où dominant les sujets Duffy A (-) B (-) (Ha *et al.*, 2019).

Nous reprenons dans le tableau I, quelques souches plasmodiales standardisées en vue de faciliter les études d'évaluation de l'activité antiplasmodiale *in vitro*.

**Tableau I. Souches plasmodiales standardisées utilisées lors d'études réalisées sur le plasmodium**

Nom	Clone	Pays ou région d'origine	Spectre de résistance	Référence
3D7	NF54	Afrique de l'ouest		Moser <i>et al.</i> , 2020
CAMP		Malaisie	PYR.	Ararat-Sarria <i>et al.</i> , 2020
D10		PNG		Ke <i>et al.</i> , 2011
D6	Sierra Leone-1	Sierra Léone		Chugh <i>et al.</i> , 2015
Dd2	WR'82	Indochine	CQ, QN, PYR et SDX.	Awandare <i>et al.</i> , 2018
FCB		Asie Sud-Est	CQ, QN, CYC.	Ararat-Sarria <i>et al.</i> , 2020
G8		Brésil	QC, PYR, CYC.	Chugh <i>et al.</i> , 2015
HB3		Honduras	PYR.	Chugh <i>et al.</i> , 2015
K1		Thaïlande	CQ, PYR.	Chan <i>et al.</i> , 2018
W2	Indochina-3	Indochine	CQ, QN, PYR, SDX.	Chan <i>et al.</i> , 2018

CQ : Chloroquine ; QN : Quinine ; PYR : Pyriméthamine ; SDX : Sulfadoxine ; CYC : Cycloguanil.  
PNG : Papouasie-Nouvelle-Guinée.

D'autres souches, exclusivement animales, interviennent dans les modèles utilisés pour induire *in vivo* la malaria chez des rongeurs. C'est le cas de *P. berghei*, *P. yoelii*, *P. chabaudi* et *P. vinckei* ; chez les volailles, nous trouvons *P. gallinaceum* sur le poulet & *P. calhemerium* sur le canard. La malaria expérimentale des souris représente le modèle le plus courant car il est le plus

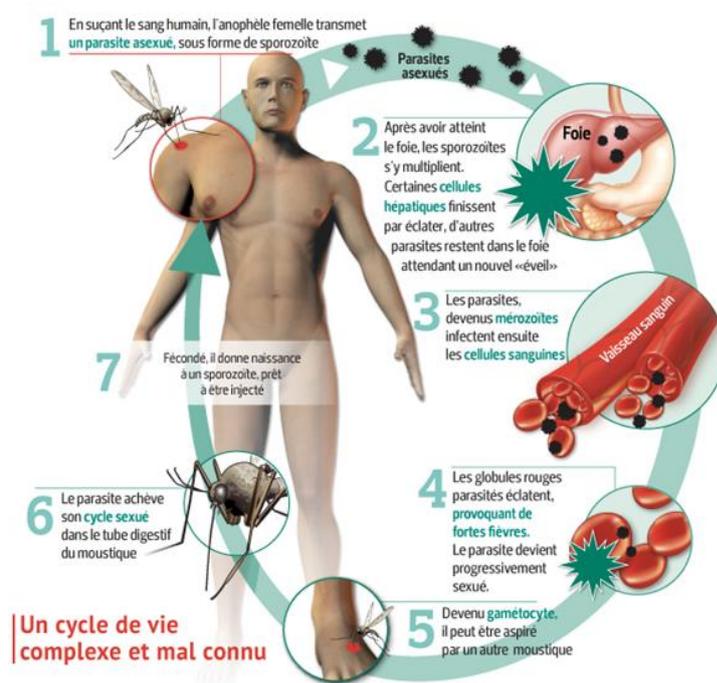
commode (Fidock *et al.*, 2004) et les souches plasmodiales utilisées à cet effet, présentent des caractéristiques propres (Tableau II).

**Tableau II. Caractéristiques de quelques plasmodies infectant les rongeurs et utilisés dans les modèles expérimentaux**

	<i>P. berghei</i>	<i>P. yoelii</i>	<i>P. chabaudi</i>	<i>P. vinckei</i>
Année (Origine)	1948 (RDC)	1965 (RCA)	1965 (RCA)	1952 (RDC)
Cycle	Asynchrone	Asynchrone	Synchrone	Synchrone
Durée (heures)	22-25	22-25	24	24
Cellule hôtes	Réticulocytes	Réticulocytes	GR mature	GR mature
MZ/SCZ	12-18	12-18	6-8	6-12
1 <sup>er</sup> usage	Criblage des médicaments	Etudes vaccinale et hépatique	Etude de la résistance aux antimalariques	Etude de la résistance aux antimalariques

MZ : mérozoïtes ; SCZ : schizonte ; GR : globule rouge (Fidock *et al.*, 2004).

Le plasmodium présente un cycle biologique qui se déroule en 2 parties (Figure 1). La première



**Figure 1. Cycle biologique de *Plasmodium sp.***  
<https://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/06/19/10954-paludisme-frappe-aussi-voyageurs>

partie est asexuée et se passe chez l'hôte vertébré. Elle est subdivisée en phase exo-érythrocytaire [2] et intra-érythrocytaire [3-4]. La deuxième partie appelée phase sporogonique est sexuée et se déroule chez l'hôte invertébré. La première partie du cycle, la sporogonie, débute lorsque l'anophèle femelle ingère toutes les formes du parasite présentes dans le sang du malade. Seuls les gamétoocytes survivent pour se transformer dans le tube digestif en gamètes et assurer la fécondation qui donne un ookinète.

Celui-ci assure une multiplication interne en sporozoïtes qui, par éclatement, sont libérés pour regagner les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes atteignent l'homme à travers la salive lors du repas sanguin du moustique. Ainsi s'installe la phase exo-érythrocytaire chez l'homme. Au cours de cette phase, le protozoaire se loge dans le foie où il subit une multiplication asexuée après un bref passage dans la circulation sanguine. Cette phase se termine par l'éclatement des hépatocytes qui libèrent ainsi de nouveaux parasites sous forme de mérozoïtes. La durée de cette phase varie selon

l'espèce de *Plasmodium* ; au minimum sept jours suffisent pour *Plasmodium falciparum* alors que, pour *P. vivax* et *P. ovale*, 12 à 15 jours peuvent s'écouler avant que le parasite ne surgisse sous une forme d'hypnozoïtes (Campo *et al.*, 2015). La phase érythrocytaire s'observe dès que les mérozoïtes provenant du foie pénètrent à l'intérieur des érythrocytes et se transforment en stades annulaires ou trophozoïtes qui métabolisent le contenu de l'hématie (Tibúrcio *et al.*, 2015). L'hémoglobine est remplacée progressivement par le pigment malarique, l'hémozoïne et le trophozoïte devient un schizonte multinucléé. L'hématie parasitée éclate, les mérozoïtes sont libérés et le pigment se déverse dans le sang. C'est alors que se déclenche l'accès palustre. Après plusieurs cycles schizogoniques érythrocytaires, les gamétocytes apparaissent sous formes sexuées mâles et femelles. Ces derniers, non pathogènes pour l'homme et d'une durée de vie de 10 à 15 jours, poursuivent leur développement chez le moustique vecteur (Francis *et al.*, 1997; Shrestha *et al.*, 2016; Birget *et al.*, 2017; Beri *et al.*, 2018; Abbas *et al.*, 2019).

### I.1.1.2. Anophèle



**Figure 2. *Anophele gambiae***  
([www.vectorbase.org](http://www.vectorbase.org), 2017).

L'anophèle femelle est le vecteur principal de la malaria. C'est un insecte de l'embranchement *Arthropoda*, de la classe *Insecta*, de la sous-classe *Pterygota*, de l'ordre *Diptera*, de sous-ordre *Nematocera*, de la famille *Culicidae*, de la sous-famille *Anophelinae*, du genre *Anopheles*. Ce genre comprend 484 espèces diversement distribuées dans le monde et dont environ 60 sont des vecteurs de la malaria (Harbach, 2013; Norris & Norris, 2016). En RDC, *Anophele funestus* et *A. gambiae* (Figure 2) sont des vecteurs de première importance (Nardini *et al.*, 2017; Wat'senga *et al.*, 2020) et à Bukavu, au Sud-Kivu *A. funestus*, *A. gambiae* et *A. moucheti* sont les plus prépondérants (Bandibabone *et al.*, 2018).

### I.1.1.3. Diagnostic biologique de la malaria

Le diagnostic biologique de la malaria est essentiel pour la prise en charge thérapeutique, car plus de 90 % des cas sont déclarés uniquement sur base de signes cliniques, ce qui accroît les traitements par excès, la pression médicamenteuse et partant, l'extension des résistances (Bouchaud *et al.*, 2008).

La technique de référence pour le diagnostic de la malaria repose sur l'examen microscopique d'une goutte de sang après coloration au Giemsa (Bouchaud *et al.*, 2008; Desoubeaux & Chandénier, 2017). Cependant, plusieurs autres techniques existent. C'est le cas notamment des

techniques microscopiques (GE, Frottis, QBC), des tests immunologiques, comme la détection de l'HRP2, de la *p*LDH et de la *p* aldolase ainsi que des tests moléculaires par PCR (*Polymerase chain reaction*). Ces tests diffèrent les uns des autres par leurs sensibilités, leurs seuils de détection, leurs spécificités, leurs délais de réponse et leurs capacités à différencier ou pas l'espèce plasmodiale en cause (Bouchaud *et al.*, 2008; Berry *et al.*, 2009; Tangpukdee *et al.*, 2009; Durieux, 2018).

### **I.1.2. Aspects cliniques de la malaria**

Les manifestations cliniques de la malaria dépendent à la fois (Danthu, 2018) : (i) du parasite, notamment de l'espèce plasmodiale et de la densité parasitaire ; (ii) de son hôte, notamment de sa réceptivité génétique et de son état immunitaire ; (iii) de la durée de traitement. Classiquement, la malaria simple se distingue de la malaria grave (Bartoloni & Zammarchi, 2012).

#### **I.1.2.1. Malaria simple**

On différencie dans la malaria simple, les accès palustres de primo-invasion, l'accès de reviviscence, la malaria viscérale évolutive ainsi que la splénomégalie tropicale hyper-immune (Bartoloni & Zammarchi, 2012).

Dans l'accès palustre de primo-invasion, le tableau est celui d'une fièvre à début brutal, non spécifique d'allure isolée, souvent élevée, avec frissons, sueurs, céphalées et courbatures, associés souvent à de petits troubles digestifs notamment les nausées, les vomissements et/ou la diarrhée (Danthu, 2018; Durieux, 2018).

L'accès de reviviscence est constitué d'un grand frisson inaugural, d'une fièvre à 40 °C durant quelques heures puis des sueurs profuses. Les accès se succèdent, selon le parasite, tous les jours pour *P. knowlesi*, les deux jours pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*, les trois jours pour *P. malariae* (White *et al.*, 2014; Danthu, 2018). Dans les régions endémiques, la périodicité manque souvent en raison d'un polyparasitisme. La fièvre tierce à *P. falciparum* est susceptible d'évoluer vers la malaria grave (Rosenthal *et al.*, 2019).

La malaria viscérale évolutive (MVE) concerne plutôt l'enfant non prémuni. La splénomégalie en est le signe majeur associé à une hépatomégalie. Les signes généraux - fièvre intermittente, asthénie et amaigrissement - et les signes d'hémolyse-pâleur et ictère- sont très variables. Trois critères majeurs sont requis pour le MVE notamment la splénomégalie majeure, une très forte élévation des IgM et la disparition progressive après plusieurs mois de tous les signes après traitement par un antimalarique (Danthu, 2018; Durieux, 2018).

### I.1.2.2. Malaria sévère

En 2000, l'OMS a défini les critères de gravité de la malaria (Tableau III) qui ont été revus peu après (WHO, 2014; Wassmer & Grau, 2017). La présence d'un seul de ces critères, clinique ou biologique, associée à la présence de *P. falciparum* dans le sang, fait porter le diagnostic d'accès palustre grave (Danthu, 2018).

**Tableau III. Critères de gravité de la malaria (WHO, 2000)**

<b>Dysfonction</b>	<b>Indicateur</b>
Défaillance neurologique	Trouble de conscience Glasgow <15 Neuromalaria si score de Glasgow <10 Convulsion répétée (> 1/24H) Prostration, confusion, somnolence
Défaillance respiratoire	PaO <sub>2</sub> < 60 mm Hg en air ambiant (FiO <sub>2</sub> = 21 %) ARDS: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200 mm Hg ALI: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mm Hg Œdème pulmonaire radiologique
Défaillance hépatique	Bilirubine totale > 50 µmol/L
Défaillance cardio-vasculaire	PAS < 50 mm Hg avant 5 ans et PAS < 80 mm Hg après 5 ans Choc septique persistant après expansion volémique jugée adéquate
Défaillance rénale	Diurèse pour : Adulte : 16,6 mL/Kg/H avec créatinémie > 265 µmol/L Enfant : 0,5 mL/Kg/H avec hypercréatinémie
Défaillance hématologique et de l'hémostase	Hb Plasmatique < 7 g/dL ou HTC < 15 %. Saignement anormal et plaquette < 20 g/dL. CIV clinique ou biologique.
Acidose métabolique	HCO <sub>3</sub> plasmatique < 15 mmol/L. Acidémie : pH < 7,35.
Acidose lactique	Lactates plasmodiques > 5 mmol/L.
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/L (< 0,4 g/L).
Hyperparasitémie	> 4 % chez le sujet non immun ou > 20 % chez le sujet immun

**ARDS** : Syndrome de défaillance respiratoire aiguë ; **CIVD** : Coagulation intravasculaire disséminée ;  
**ALI** : *Acute Lung Injury* ou lésion pulmonaire aiguë ; **PaO<sub>2</sub>** : Pression partielle en Oxygène ; **FiO<sub>2</sub>** : Fraction Inspirée ; **SpO<sub>2</sub>** : Saturation partielle en oxygène.

### I.1.2.3. Terrains particuliers

La malaria peut être associée à la grossesse, au VIH, à la tuberculose et à la fièvre typhoïde.

La femme enceinte est exposée au risque de la malaria pendant toute la grossesse, d'autant plus qu'elle est primipare et que la grossesse est avancée. En zone de la malaria stable, le risque clinique est dominé par une anémie d'aggravation progressive chez la mère. Par ailleurs, l'atteinte placentaire entraîne une réduction des échanges materno – fœtaux ; d'où un retard de croissance intra-utérine, une hypotrophie néonatale et une augmentation de la mortalité périnatale (Desai *et al.*, 2017; Fried & Duffy, 2017; Rogerson *et al.*, 2018).

La PVV : personne vivant avec VIH est plus exposée au risque de développer la malaria que le sujet sain (Kamya *et al.*, 2013) et le risque de transmission sexuelle ou materno-fœtale du VIH est plus élevé chez un impaludé qu'un sujet sain (Martin-Blondel *et al.*, 2010). Par ailleurs, l'infection par le VIH accroît le risque d'échecs thérapeutiques de la malaria (Shah *et al.*, 2006; Hochman & Kim, 2009). En effet, en cas de co-infection malaria-VIH, il y a une diminution de l'activité antimalarique par induction et par accélération du métabolisme vers leurs produits toxiques (Alemu *et al.*, 2013; Carvalho & Pinto, 2017; Seden *et al.*, 2017; Azevedo *et al.*, 2020; Francis *et al.*, 2020; Ssentongo *et al.*, 2020).

Des cas de co-infection malaria-tuberculose sont observés en Afrique subsaharienne (Baluku *et al.*, 2019). Les tuberculeux présentent un grand risque de contracter la malaria comparativement aux non tuberculeux (Haque *et al.*, 2013) et l'association d'un antituberculeux comme la rifampicine à un antimalarique comme la quinine diminue l'activité de cette dernière (Pukrittayakamee *et al.*, 2003) contrairement à l'association avec l'amodiaquine (Badejo *et al.*, 2014).

Un autre cas de co-infection est la malaria associée à la fièvre typhoïde. Cette co-infection est rencontrée en Afrique sub-saharienne (Birhanie *et al.*, 2014; Takem *et al.*, 2014; Ibrahim *et al.*, 2018; Odikamnoru *et al.*, 2018) comme en RDC (Lunguya *et al.*, 2012; Brainard *et al.*, 2018). Il est établi que la malaria augmente le risque d'infection à *Salmonella typhi* particulièrement chez les enfants de moins de 5 ans (Takem *et al.*, 2014). Aucun médicament n'est particulièrement admis comme traitement concomitant de ces deux pathologies dont la symptomatologie est proche.

### **I.1.3. Aspects thérapeutiques de la malaria**

La prise en charge préventive de la malaria implique la vaccination, la lutte antivectorielle et la chimio- prévention. Le traitement curatif recourt aux molécules dont le plasmodium est devenu résistant à un grand nombre.

#### **I.1.3.1. Prise en charge prophylactique de la malaria**

En l'absence d'un vaccin efficace, la prise en charge de la malaria repose sur la lutte antivectorielle et sur la chimioprophylaxie. Cette dernière est limitée par la résistance des souches plasmodiales et la toxicité chronique des médicaments utilisés (WHO, 2019b; Winskill *et al.*, 2019).

Les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) et la pulvérisation intradomiciliaire d'insecticide (PII) à effet rémanent sont des pratiques actuellement recommandées dans la lutte antivectorielle (WHO, 2019a).

Le DDT (Dichloro-Diphényl-Trichloréthane) initialement utilisé pour la pulvérisation intradomiciliaire d'insecticide (PII) a développé chez les anophèles une résistance appelée KDR (*Knock Down Résistance* : résistance à l'effet de choc) si bien qu'il a été remplacé par les pyréthrinoïdes et renforcé par les répulsifs dont les plus efficaces sont à base de DEET qui est le N, N-diéthyl-m-toluamide. Cependant, cette efficacité est devenue modeste suite à l'apparition de résistance (Kleinschmidt *et al.*, 2018; Tokponnon *et al.*, 2019).

Il existe d'autres moyens de lutte associés à la lutte antivectorielle classique. Ce sont notamment l'assèchement des marais, le drainage des eaux stagnantes où se développent les larves des anophèles, l'ensemencement des eaux avec des prédateurs des anophèles ou de leurs larves comme certains mollusques ou poissons (Roll Back Malaria, 2001). A cela s'ajoutent l'utilisation de substances naturelles biodégradables à activité insecticide comme le gymnemagenol, un triterpénoïde isolé des feuilles de *Gymnema sylvestre* (Retz) Schult (Khanna *et al.*, 2011). Les substances à activité larvicide comme Wax (Schorkopf *et al.*, 2016) et ou ovicide comme les racines fraîches d'*Asparagus racemosus* (Willd.), une Asparagaceae (Govindarajan & Sivakumar, 2014; Ileke, 2018) peuvent également être rangées dans cette catégorie.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la chimioprophylaxie s'adresse uniquement aux voyageurs en provenance des zones non endémiques vers les zones endémiques et aux femmes enceintes (Winskill *et al.*, 2019). Elle n'est pas conseillée en zone endémique car, elle peut y favoriser l'émergence de souches résistantes et d'effets indésirables étant donné que les sujets seraient obligés de prendre chroniquement les médicaments (Schlagenhauf & Petersen, 2008; Wickremasinghe *et al.*, 2017). Cependant, une étude réalisée dans les pays des Grands Lacs a montré que la chimioprophylaxie constituerait un facteur important dans la réduction de la morbidité de la malaria des régions endémiques (Bigira *et al.*, 2015). Elle devrait prendre en compte la répartition géographique de la chimiorésistance, le risque encouru, l'immunité, le seuil de patence locale ainsi que l'efficacité du schéma envisagé (Diagana, 2015; WHO, 2015b).

De nos jours, le recours à un antimalarique en prévention devrait se référer aux données actuelles de la région où l'on veut se rendre (Fougere & Faucher, 2018). La RDC se trouve dans la zone III de l'OMS où la méfloquine, l'halofantrine, la primaquine [80], la doxycycline [74] et les associations telles que sulfadoxine - pyriméthamine et atovaquone-proguanil [79] peuvent être utilisées en prophylaxie (WHO, 2015a). Chez la femme enceinte, l'association Sulfadoxine-

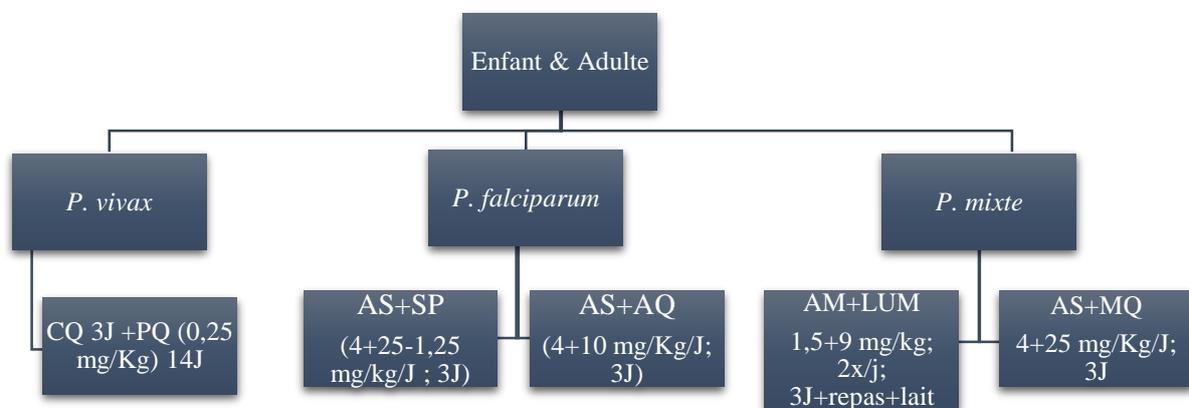
pyriméthamine [81] (en 3 doses) ainsi que la méfloquine au 2<sup>e</sup> et au 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse peuvent être utilisées (Schlagenhauf *et al.*, 2012).

Aucun vaccin antimalarique n'est actuellement enregistré. Cependant, un vaccin appelé RTS, S® a démontré en essai clinique de phase III, une protection d'environ 30 % et a reçu un avis favorable du Comité des Produits de Santé à Usage Humain de l'Agence Européenne des Médicaments. Il faudra néanmoins encore quelques années pour qu'il soit accessible en prévention (Vandoolaeghe & Schuerman1, 2018; Adepoju, 2019; Bell *et al.*, 2020).

A côté des stratégies de prévention, la prise en charge curative revêt une importance capitale surtout dans un milieu endémique. Elle repose essentiellement sur la chimiothérapie. Généralement, une prise en charge de la malaria simple se distingue de celle grave à côté des terrains particuliers comme la femme enceinte et les cas de co-infections.

### I.1.3.2. Traitement de la malaria simple

L'OMS recommande (WHO, 2015a), en première ligne du traitement de la malaria simple chez l'enfant et chez l'adulte, à l'exception de la femme enceinte, le schéma thérapeutique (Figure 3) fondé en grande partie sur des combinaisons à base d'artémisinine (Pinheiro *et al.*, 2018; Tse *et al.*, 2019).



**Figure 3. Traitement de la malaria simple chez l'enfant ou chez l'adulte (WHO, 2015).**

Avec **AS** : Artésunate, **SP** : Sulfadoxine-pyriméthamine, **AQ** : Amodiaquine ; **MQ** : Méfloquine, **PQ** : Primaquine ; **CQ** : Chloroquine ; **AM** : Artéméther, **TET** : Tétracycline ; **DOX** : Doxycycline ; **CL** : Clindamycine [72] ; **QUN** : Quinine ; **AV** : Atovaquone [69] ; **PG** : Proguanil.

Comme le montre la figure 3 ci-dessus, le schéma thérapeutique de la malaria simple est fonction de l'espèce plasmodiale incriminée et la politique nationale en RDC en tient compte. Cela suppose qu'avant l'instauration de tout schéma de traitement, il convient de se rassurer d'un diagnostic parasitologique dans les 2 heures suivant la consultation ; malheureusement cela est rarement possible en zones endémiques.

En deuxième ligne, l’OMS recommande plusieurs autres combinaisons soit AS (2 mg/Kg/j) + TET (4 mg/Kg/j) soit DOX (3 mg/Kg/j) soit CL (10 mg/Kg/j) pdt 7J, soit QUN (10 mg/Kg/j) + TET (4 mg/Kg/j) soit DOX (3 mg/Kg/j) soit CL (10 mg/Kg/j) pdt 7J soit AV (2 mg/Kg/j) + PG (8 mg/Kg/j) pdt 3 J durant le repas.

### I.1.3.3. Traitement de la malaria simple chez la femme enceinte

Le traitement de la malaria simple chez la femme enceinte tient compte non seulement de l’espèce plasmodiale incriminée mais aussi du trimestre de grossesse (Figure 4).

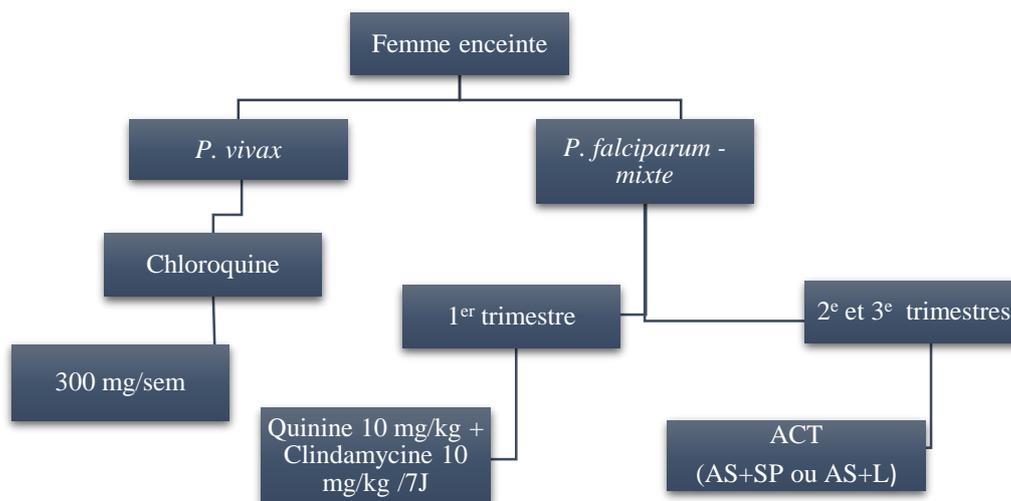


Figure 4. Traitement de la malaria chez la femme enceinte selon l’OMS (2015).

### I.1.3.4. Traitement de la malaria grave

Toutes les formes graves de la malaria chez l’adulte et l’enfant nécessitent un recours à l’artésunate injectable, en première intention, pendant au moins 24 heures. Le cas échéant, l’administration de la quinine injectable est envisageable. Le schéma reprenant les directives de l’OMS est repris sur la figure 5.

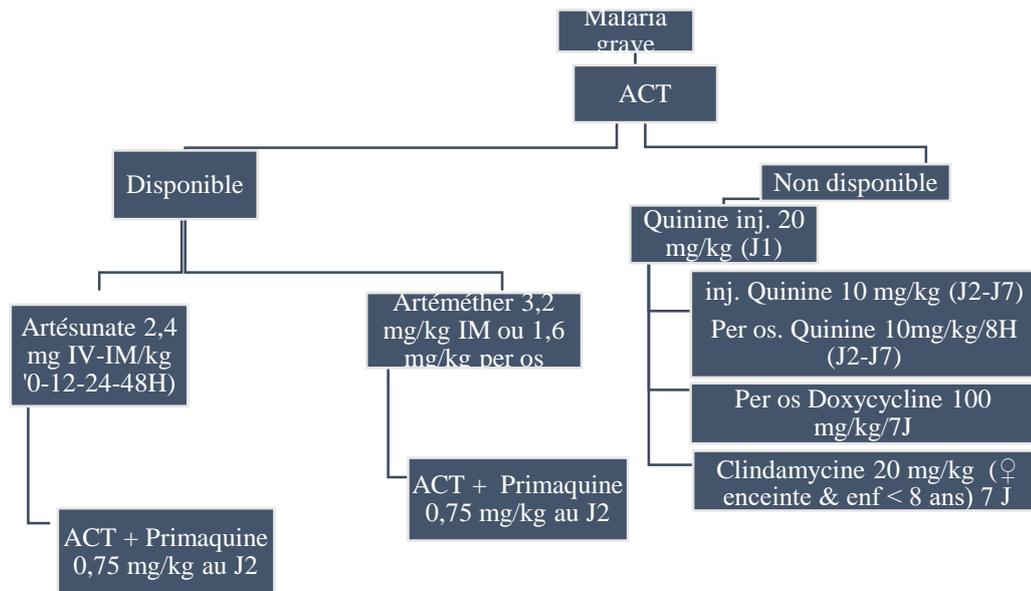


Figure 5. Traitement thérapeutique de la malaria grave selon l’OMS (WHO, 2015)

### 1.1.3.5. Résistance aux antimalariques

La résistance à un antimalarique est définie comme la capacité du parasite à se multiplier et à survivre en présence d'un principe actif à dose égale ou supérieure à celle usuellement recommandée, dans la limite de tolérance du sujet. La forme active du principe actif doit pouvoir accéder au parasite pendant la durée nécessaire à son action (WHO, 2015a). La résistance est souvent due à des mutations simples ou à des facteurs multi-génétiques (Cowell & Winzeler, 2019; Ross & Fidock, 2019).

La résistance aux antimalariques est attestée pour *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. vivax*. Chez *P. falciparum*, la résistance a été observée vis-à-vis de presque tous les antimalariques utilisés notamment l’amodiaquine [64], la chloroquine, la méfloquine, la quinine, la sulfadoxine et la pyriméthamine (Cowell & Winzeler, 2019). Avec l’artémisinine et dérivés, cette résistance est observée particulièrement en Asie du sud-est. Sa répartition géographique et sa vitesse de propagation présentent des variations très importantes (Global Malaria Program, 2018; Nsanzabana, 2019).

Deux grands types de mécanismes de résistance ont été identifiés : une perte du mécanisme d'accumulation dans la vacuole digestive et une modification de la cible par acquisition de mutations ponctuelles (Cowell & Winzeler, 2019; Ross & Fidock, 2019).

La résistance de *P. falciparum* à la chloroquine serait due à la mutation du gène K76T sur la protéine PfCRT (*Plasmodium falciparum* Chloroquino-resistance transporter) de la membrane de la vacuole digestive (Warhurst, 2003; Juge *et al.*, 2015; Foguim *et al.*, 2020). Certains halotropes de ce gène K76T et mutations ponctuelles (N86Y) au niveau de gène *Pfmdr1* : *Plasmodium*

*falciparum multidrug resistance* seraient responsables de la résistance de *P. falciparum* aux amino-alcools et aux lactones sesquiterpéniques utilisés seuls ou en association comme la quinine, la méfloquine, l'halofantrine [75], l'amodiaquine ou l'artémisinine (Das *et al.*, 2014; Idowu *et al.*, 2019). Quant à la résistance aux antimétaboliques, celle-ci serait due à des mutations impliquées dans la synthèse des folates du parasite (Musset, 2006). Les mutations ponctuelles au niveau du gène codant le DHPS (Pfdhps, A437G, K540E et A581G) sont responsables de la résistance à la sulfadoxine et aux sulfones (Gresty *et al.*, 2014; Quan *et al.*, 2020) et les mutations au niveau du gène codant la PHFR (Pfdhfr-ts) sont responsables de la résistance à la pyriméthamine et au cycloguanil. La substitution S108 N de *Pfdhfr-ts* est la mutation clé de la résistance de *P. falciparum* aux antifoliniques et peut être associée à d'autres mutations de ce même gène notamment les mutations N511, C59R et I164L (Basuki *et al.*, 2018; Jiang *et al.*, 2019; Amusengeri *et al.*, 2020).

En attendant que de nouveaux antimalariques soient découverts, les scientifiques ont montré qu'il est possible de rétablir la sensibilité aux antimalariques actuels en détournant le mécanisme de résistance. Par exemple les quinolines, peuvent être associés à des composés permettant leur entrée dans la vacuole digestive comme le vérapamil, un antagoniste calcique. De nombreux essais *in vitro* et/ou *in vivo* inversant la résistance ont déjà été publiés (Ndifor *et al.*, 1993; Frédérick & Hayette, 2000; Rafatro *et al.*, 2000). De plus, pour ralentir le phénomène de résistance, l'OMS recommande d'utiliser des combinaisons médicamenteuses (ACT) avec l'artémisinine [67] et ses dérivés telles que l'artéméter [66] et la luméfantrine [76], l'artésunate et l'amodiaquine, l'artésunate [68] et la méfloquine [77], l'artésunate et la sulfadoxine-pyriméthamine et d'éviter l'utilisation mono-thérapeutique ciblant un seul site d'action (Cui *et al.*, 2015; WHO, 2015a; Antony & Parija, 2016).

#### I.1.3.6. Développement de nouveaux antimalariques

La découverte de nouveaux antimalariques s'est fortement ralentie depuis les années 1980 (Guiguemde *et al.*, 2012) en raison de la réduction de l'investissement par les firmes pharmaceutiques dans ce domaine (Payne *et al.*, 2007).

Pour être sélectionné en préclinique, un composé doit satisfaire aux cinq critères ci-après : *i*) présenter une forte activité antiplasmodiale sur des souches chloroquino-sensibles et chloroquino-résistantes de *P. falciparum* ( $CI_{50} \leq 5 \mu\text{g/mL}$ ) ; *ii*) posséder un indice de sélectivité ( $IS = CI_{50} \text{ activité antiplasmodiale} / CI_{50} \text{ cytotoxicité}$ ) élevé ; de préférence  $>1000$  ; *iii*) éradiquer la parasitémie chez un modèle murin sans montrer de toxicité ; *iv*) présenter une bonne biodisponibilité par administration per os et *v*) être fabriqué avec un coût de production raisonnable (Wright, 2010).

La recherche de nouveaux antimalariques est orientée dans l'approche moderne vers des modifications chimiques de pharmacophores préexistants ou l'évaluation biologique de composés sur de nouvelles cibles proposées par les parasitologues (Flannery *et al.*, 2013; Burrows *et al.*, 2017). Elle se trouve cependant confrontée à une situation de crise, du fait de l'absence de nouvelles classes antimalariques en clinique depuis 1996 (Ekland & Fidock, 2008), de réelles découvertes de nouveaux candidats antimalariques (Gardner *et al.*, 2013) ou des échecs des campagnes de criblages sur des cibles parasitophores purifiées (Payne *et al.*, 2007). Cependant, plusieurs médicaments sont en cours de développement notamment les trioxaquinés et les ozonides (Tse *et al.*, 2019).

### 1. Trioxaquinés

La conception des trioxaquinés est le fruit de l'association par un lien covalent, du motif aminoquinoléine existant dans la chloroquine, à un trioxane, pharmacophore de l'artémisinine, afin d'améliorer la pharmacocinétique de ces deux pharmacophores et d'éviter l'apparition rapide de résistance (Meunier & Robert, 2010). Ces composés se sont montrés efficaces sur tous les stades intra-érythrocytaires du parasite. Parmi eux, « PA1103/SAR16242 [1] » a suscité de nombreuses études précliniques (Coslédan *et al.*, 2008) avant que le projet ne soit abandonné pour l'absence de résultats très significatifs en clinique (Yung, 2018). Une autre trioxaquine, le N-(7-chloroquinolin-4-ylamino)-éthylartésunate-19-carboxamide [5] a présenté des résultats très prometteurs sur la malaria cérébrale chez les souris (Odhiambo *et al.*, 2017).

### 2. Ozonides OZ439 et OZ277

Ces deux composés possèdent un motif 1,2,4-trioxolane, essentiel à l'activité (Dong *et al.*, 2010). L'ozonide "OZ277" [3], aussi connu sous le nom d'artérolane, est le premier ozonide de synthèse à être évalué en clinique. Dès 2004, il a été admis en phase III en association avec le phosphate de pipéraquline [78] (Vennerstrom *et al.*, 2004). Dans le but d'améliorer le temps de demi-vie de ce premier candidat notamment la stabilité de la liaison peroxyde, des modifications structurales ont été effectuées et ont conduit à la conception de l'ozonide, de seconde génération, "OZ439" [2] (Charman *et al.*, 2011). Malheureusement, une étude récente a prouvé *in vitro* qu'une très forte charge parasitaire annulerait l'activité antimalarique de ces molécules en les détruisant complètement (Giannangelo *et al.*, 2018).

### 3. Spiroindolone NITD 609

Le spiroindolone "NITD 609" [9] aurait la capacité d'inhiber la synthèse protéique du parasite plus rapidement que l'artémisinine ou la méfloquine en agissant sur la PfATP4, un transporteur de cations ATP-dépendant. Néanmoins, les informations disponibles sur ce transporteur, ne permettent pas d'élucider le mécanisme d'action exact du "NITD 609" (Biamonte *et al.*, 2013; Turner, 2016). Il faut noter cependant que l'administration de ces composés entraîne un gonflement cellulaire (Dennis *et al.*, 2018) et que, récemment, il a été identifié des mutations G223R au PfATP4 multirésistantes suggérant un possible développement de résistances à cette classe des molécules (McCulloch, 2018).

D'autres nouvelles classes de molécules à activité antiplasmodiale très intéressantes ont été identifiées (Ashley & Phyo, 2018). Ce sont notamment les carbamoyl triazoles à l'exemple de TCMDC-134379 [8] (McConville *et al.*, 2015), la ferroquine [6] et ses dérivés (Wani *et al.*, 2015), les ionophores comme la salinomycine [4] (D'Alessandro *et al.*, 2015) ainsi que des inhibiteurs de l'ubiquitine E3 ligase comme le Sedemetan [7], JNJ26854165 (Jain *et al.*, 2017).

## I.2. Plantes en tant que sources d'antimalariques et méthodes d'évaluation de l'activité antiplasmodiale

La place de la plante dans la lutte antimalarique et les différentes méthodes utilisées lors du criblage de plantes antimalariques sont les deux éléments abordés dans ce point.

### I.2.1. Plante comme source d'antimalariques

#### I.2.1.1. Recours aux plantes en médecine traditionnelle

Plusieurs œuvres comme des tablettes assyriennes en argile ainsi que des textes chinois et égyptiens qui remontent à plus de 2000 ans avant Jésus Christ montrent que l'utilisation des plantes par l'homme à des fins thérapeutiques est très ancienne (Patwardhan, 2005; Wat'senga *et al.*, 2020). Des analyses d'ADN des momies égyptiennes ont révélé l'existence de plasmodium en Egypte vers 3200 avant Jésus Christ (Azab, 2013) et certaines plantes des genres Senna (Daskum *et al.*, 2019) et Aloe (Dibessa *et al.*, 2020) décrites dans le papyrus d'Ebers et utilisées pour plusieurs affections dans l'ancienne Egypte (Aboelsoud, 2010) ont de nos jours montré une activité antiplasmodiale. Le fait que cette source ait duré à travers des siècles constitue un premier élément qui laisse croire à son efficacité et son acceptabilité.

Les autres éléments qui plaident en faveur de plantes et autres produits naturels issus de la médecine traditionnelle sont notamment : *i*) leur efficacité présumée et une possible synergie d'action de leurs constituants (David *et al.*, 2015) ; *ii*) leurs probables faibles effets secondaires

et leur coût accessible du traitement (Yuan *et al.*, 2016); *iii*) leurs valeurs nutritives (Shakya, 2016) ; *iv*) leur affinité innée pour les récepteurs biologiques (Tarkang *et al.*, 2016) ; *v*) leurs aptitudes à pourvoir de nouvelles molécules (Fernández-Álvaro *et al.*, 2016) et *vi*) leur forte activité notamment sur les souches résistantes (Tarkang *et al.*, 2016).

Dans beaucoup de criblages réalisés sur les plantes, les extraits bruts peuvent présenter une meilleure activité pharmacologique que la molécule la plus active isolée. Cela pourrait être dû à une synergie entre les composés présents dans la plante ou à un effet prodrogue (Rasoanaivo *et al.*, 2011; Zhou *et al.*, 2016). Un éventuel effet synergique des composés naturels dans un extrait pourrait être pharmacodynamique et perceptible lors des essais *in vitro*. C'est notamment le cas des alcaloïdes de *Cinchona sp* tels que la cinchonine [10], la cinchonidine [11] et la quinidine [12] qui augmentent les effets thérapeutiques de la quinine dans l'extrait brut des écorces de tige de la plante mais sont nettement plus cardiotoniques (Canales *et al.*, 2020). Il peut tout autant être pharmacocinétique. C'est le cas des cinq flavonoïdes isolés d'*Artemisia annua*. En effet, ces cinq flavonoïdes que sont l'artémétine, la casticine, la chrysoplénétine, la cirsilinéol et la chrysoplénol-D, potentialisent l'activité antiplasmodiale de l'artémisinine *in vitro* alors qu'isolée, chaque molécule ne présente aucune activité (Ferreira *et al.*, 2010; Czechowski *et al.*, 2019).

#### **I.2.1.2. Médicaments traditionnels améliorés dans la prise en charge de la malaria en Afrique**

Les premiers pas vers les médicaments traditionnels améliorés dans la prise en charge du paludisme remontent des années 1970 avec la recommandation de l'OMS sur l'intégration de la médecine traditionnelle dans le système des soins de santé primaire. Cette recommandation est suivie par l'adoption du recours aux plantes aussi bien dans la prise en charge de la malaria que dans les recherches sur les médicaments antimalariques par l'union africaine dans l'initiative Roll Back Malaria (Ridley, 2002; Willcox & Bodeker, 2004).

Près de 50 % des molécules introduites en thérapeutique entre 1987 et 2002 sont issues des plantes médicinales et 1200 plantes issues de la biodiversité africaine utilisées en médecine traditionnelle contre la malaria ont été répertoriées en 2011 (Newman *et al.*, 2003; Rasoanaivo *et al.*, 2011). Plusieurs autres études ont été menées depuis lors, en vue de la découverte de nouveaux antimalariques notamment à partir des plantes utilisées en Afrique sub-sahariennes (Chinsembu, 2015; Bekono *et al.*, 2020).

Du fait de la riche biodiversité du continent africain, principal bastion de la malaria (Bickii *et al.*, 2000; Sanon *et al.*, 2003), les recherches sur les plantes à vertus antimalariques à partir de la

médecine traditionnelle africaine ont permis de développer des médicaments traditionnels améliorés (MTA) comme le montre le tableau IV.

**Tableau IV. Quelques médicaments traditionnels améliorés antimalariques**

Marque	Espèces constituantes	Pays	Référence
<b>Manalaria®</b>	<i>Nauclea latifolia</i> Sm. (Rubiaceae) et <i>Cassia occidentalis</i> L. (Fabaceae)	RDC	Muila & Gazin, 2017
<b>Sansiphos®</b>	<i>Garcinia kola</i> Heckel (Clusiaceae)	RDC	Mukubwa <i>et al.</i> , 2020
<b>PR 259 CT1</b>	<i>Nauclea pobeguinii</i> . (Pobég. ex Pellegr.) Merr. ex E.M.A. Petit (Rubiaceae)	RDC	Mesia <i>et al.</i> , 2011
<b>CoBaT-Y017</b>	<i>Mentha piperita</i> L (Lamiaceae) et <i>Cinnamomum verum</i> J. Presl. (Lauraceae)	Benin	Noudjiegbe <i>et al.</i> , 2020
<b>Phyto Laria®</b>	- <i>Crypolepsis sanguinolenta</i> (Lindl.) Schltr. (Apocynaceae)	Ghana	Bugyei <i>et al.</i> , 2011
<b>AM-1®</b>	<i>Jatropha curcas</i> L. (Euphorbiaceae), <i>Gossypium hirsutum</i> L. (Malvaceae), <i>Physalis angulata</i> L. (Solanaceae) et <i>Delonix regia</i> . (Bojer ex Hook.) Raf. (Fabaceae)	Ghana	Ankrah <i>et al.</i> , 2003
<b>MAF (Most Amen Fevermix N'dribala®)</b>	<i>Morinda lucida</i> Benth. (Rubiaceae) et <i>Maranthes robusta</i> (Oliv.) Prance ex F. White (Chrysobalanaceae)	Ghana	Turkson <i>et al.</i> , 2019
<b>Malarial 5®</b>	<i>Cochlospermum planchonii</i> Hook.f. ex Planch. (Bixaceae)	B. Faso	Benoit-Vical <i>et al.</i> , 2003
<b>Sumafura®</b>	<i>Lippia chevalieri</i> Moldenke (Verbenaceae), <i>Cassia occidentalis</i> L. (Caesalpiniaceae) et de <i>Spilanthes oleracea</i> L. (Asteraceae)	Mali	Dénou <i>et al.</i> , 2019
<b>Saabmal®</b>	<i>Argemone mexicana</i> L. (Papaveraceae) (feuilles.)	Mali	Sanogo <i>et al.</i> , 2014
<b>MD (Mama decoction)</b>	<i>Allium sativum</i> L. (Amaryllidaceae), <i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf (Poaceae), <i>Vernonia amygdalina</i> Delile (Asteraceae), <i>Saccharum officinarum</i> L. (Poaceae), <i>Amaranthus caudatus</i> L. (Amaranthaceae), <i>Aloe barbadensis</i> Mill. (Xanthorrhoeaceae) et de <i>Sesamum indicum</i> L. (Pedaliaceae)	Nigeria	Obidike <i>et al.</i> , 2015
	<i>Mangifera indica</i> L. (Anacardiaceae), <i>Alstonia boonei</i> De Wild (Apocynaceae), <i>Morinda lucida</i> Benth (Rubiaceae) and <i>Azadirachta indica</i> A. Juss (Meliaceae)	Nigeria	Adepiti <i>et al.</i> , 2016

Pour certains auteurs, ces extraits de plantes apportent de nombreux avantages lors de leurs utilisations. Parmi ces avantages, nous pouvons espérer (Mesia *et al.*, 2011; Noudjiegbe *et al.*, 2020):

1. la diminution de la dose du principe actif par rapport à son utilisation en composé pure,
2. la réduction des effets toxiques (secondaires),
3. l'apparition non rapide de résistance,
4. la diminution du coût de production et de distribution,

## 5. l'amélioration de l'efficacité thérapeutique.

Les recherches sur les plantes antimalariques ont permis de mettre en évidence plusieurs groupes phytochimiques à potentiel antiplasmodial (Oliveira *et al.*, 2009; Onguéné *et al.*, 2013b; Ntie-Kang *et al.*, 2014) dont les flavonoïdes. Dans le point qui suit nous présentons les éléments qui plaident en faveur des flavonoïdes comme groupe à potentiel antimalarique.

### I.2.1.3. Flavonoïdes comme groupe phytochimique à potentiel antiplasmodial

Les flavonoïdes sont des pigments souvent hydrosolubles qui jouent de nombreux rôles dans les processus vitaux des plantes notamment celui de défense contre les prédateurs, d'attraction des pollinisateurs, de pigmentation des organes, de croissance, de protection contre les ultra-violets (Harborne & Williams, 2000; Mathesius, 2018).

Les composés de ce groupe phytochimique possèdent tous un squelette de base de quinze atomes de carbone constitué de deux cycles benzéniques reliés entre eux par une chaîne aliphatique de trois carbones : C6-C3-C6. Pour certains auteurs (Fang *et al.*, 2017), ce noyau de base est le diphenylpropane. Cependant, cette chaîne de trois carbones est souvent fermée en un o-hétérocycle hexa ou pentagonal ainsi pour plusieurs autres auteurs, le noyau de base des flavonoïdes est le 2-phénylchromane ou 2-phényl-benzopyrone (Fang *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2018a; Nabavi *et al.*, 2020).



Figure 6. Noyaux de base des flavonoïdes 1,3-Diphénylpropane (a) et 2-phényl-benzo- $\gamma$ -pyrone (b).

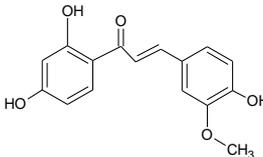
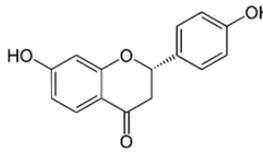
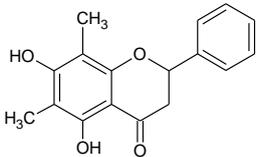
Il existe plus de 5000 molécules de la classe des flavonoïdes issues de plantes (Wang *et al.*, 2018a). Leur classification est liée à leur niveau d'oxydation et leur substitution sur le noyau C (Panche *et al.*, 2016). La subdivision en sous classes résulte des modifications sur les noyaux A et B. Ces variations portent sur leur degré d'hydroxylation, leur niveau de méthylation ou leur niveau de glycosylation (Kumar & Pandey, 2013). Six grandes classes de flavonoïdes sont rapportées : des flavonols, des flavanols, des flavones, des isoflavones, des flavanones et des anthocyanines (Panche *et al.*, 2016; Kumar *et al.*, 2018). A ces six grandes classes d'autres auteurs y ajoutent les aures et les chalcones parmi les grandes classes des flavonoïdes *stricto sensu* (Bruneton, 2009) et d'autres se basent sur les modifications qui peuvent survenir sur leur

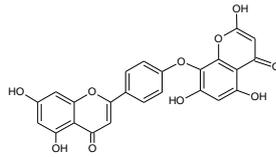
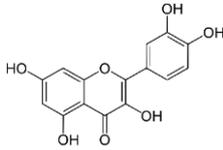
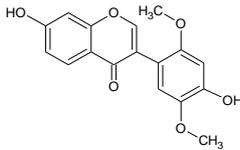
hétérocycle pour adjoindre aux six premières classes, les flavanonols et les flavandiols (Halbwirth, 2010).

Plusieurs propriétés pharmacologiques sont attribuées aux flavonoïdes (Brodowska, 2017; Rashid *et al.*, 2019). Celles qui sont appuyés par différents travaux expérimentaux sont notamment des propriétés anti-inflammatoire (Nile *et al.*, 2017; Lesjak *et al.*, 2018), antiathérosclérotique (Devkar *et al.*, 2018), antitumorale (Santhi & Annapurani, 2020), anticancéreuse (Raffa *et al.*, 2017), antithrombogénique (Gupta *et al.*, 2016), antiostéoporotique (Xu *et al.*, 2018; Xue *et al.*, 2018), antivirale (Ortega *et al.*, 2019), antibactérienne (Jarial *et al.*, 2016) ; antifongique (Souza-moreira *et al.*, 2018), antihépatotoxique (Hayat *et al.*, 2017), antiparasitaire (Sülsen *et al.*, 2017), antiprotozoaire (Clavin *et al.*, 2016), antiallergique (Shi *et al.*, 2018), antidiabétique (Huang *et al.*, 2018) et antimalarique (Soré *et al.*, 2018). A côté de ces propriétés prouvées, plusieurs autres vertus leurs sont reconnues et des travaux en cours d'investigation pourront en élargir le spectre thérapeutique.

L'étude de certains flavonoïdes contenus dans des extraits de plantes sur la croissance de *P. falciparum* est relativement récente (Lehane *et al.*, 2008). Entre 1991 et 2012, 46 composés flavonoïques ont été isolés des plantes africaines (Bero & Quetin-Leclercq, 2011; Ntie-Kang *et al.*, 2014) et 40 composés entre 2013 et 2019 (Bekono *et al.*, 2020). Dans le tableau V, nous reprenons suivant leurs classes, quelques flavonoïdes ayant fait l'objet d'une évaluation de l'activité antiplasmodiale.

**Tableau V. Quelques flavonoïdes à activité antiplasmodiale isolés des plantes utilisées en médecine traditionnelle africaine.**

Classe	Nom	Plante- Partie- $CI_{50}$ ( $\mu M$ )	Type de test	Structure
Chalcone	Homobutéine	<i>Erythrina abyssinica</i> Lam. ex DC. (Fabaceae). – ER- $CI_{50}$ : $8,7 \pm 1,8 \mu M$ sur la souche W2 (Yenesew <i>et al.</i> , 2003)	Test isotopique à l'hypoxanthine	
Flavanone	Liquiritigenin	<i>Erythrina fusca</i> Lour (Fabaceae) -ET- $CI_{50}$ : $27,7 \pm 1,8 \mu M$ sur la souche K1 (Khaomek <i>et al.</i> , 2008)	Test au pLDH	
Flavanone	déméthoxymat teucinol	<i>Friesodielsia obovata</i> (Benth.) Verdc. (Anonaceae)-ET- $CI_{50}$ : $34,1 \mu M$ sur la souche K1 (Joseph <i>et al.</i> , 2007)	Test isotopique à l'hypoxanthine	

Classe	Nom	Plante- Partie- $CI_{50}$ ( $\mu M$ )	Type de test	Structure
Flavone	Lanaroflavone	<i>Camposperma panamense</i> Standl. (Anacardiaceae) -F- $CI_{50}$ : $0,2 \pm 1,8 \mu M$ (Weniger <i>et al.</i> , 2006)	Test isotopique à l'hypoxanthine	
Flavonol	Quercétine [23]	<i>Brassica oleracea</i> L. (Brassicaceae)-Fr- $CI_{50}$ : $2,94 \pm 2,4 \mu M$ (Ganesh <i>et al.</i> , 2012)	Test au HRPII	
Isoflavone	7,4'-dihydroxy-2,5'-diméthoxy isoflav-3-ène (Kenya)	<i>Erythrina abyssinica</i> Lam. (Fabaceae). -ER- $CI_{50}$ : $27,7 \pm 1,8 \mu M$ sur la souche W2 (Yenesew <i>et al.</i> , 2003)	Test isotopique à l'hypoxanthine	

En dehors de ces molécules citées à titre illustratif, il existerait tant d'autres composés antimalariques isolés des plantes et appartenant au groupe phytochimique des flavonoïdes (Rudrapal & Chetia, 2017).

Bien que la littérature n'évoque pas les éléments susceptibles d'expliquer le mécanisme d'action antimalarique des flavonoïdes, les exemples susmentionnés montrent que ce groupe phytochimique contient des candidats antimalariques. Il est néanmoins tout à fait possible que l'activité apparente des composés de ce groupe soit due à leur interférence avec les tests antimalariques susceptibles par la même occasion de générer des faux positifs. Quoiqu'il en soit, les plantes à flavonoïdes devraient néanmoins attirer l'attention dans le criblage des plantes antimalariques.

### 1.2.2. Méthodes courantes d'évaluation de l'activité antiplasmodiale

La recherche de nouveaux antimalariques efficaces est une des priorités dans la lutte contre la malaria. Cette quête nécessite cependant le recours à des méthodes adaptées et efficaces pour évaluer l'activité des candidats antimalariques en cours de développement. Les différentes méthodes utilisées quant à ce, diffèrent par le moyen employé pour quantifier le parasite notamment la microscopie, la radioisotopie, le dosage enzymatique, la cytométrie et la fluorimétrie.

Les méthodes microscopiques sont basées sur le dénombrement microscopique des parasites et constituent les méthodes de référence de l'OMS pour le diagnostic de la maladie (Sinha *et al.*, 2017).

Les méthodes radioisotopiques sont basées sur la capacité du parasite à incorporer un radioisotope et la parasitémie est proportionnelle à la quantité du marqueur utilisé. Deux marqueurs sont les plus utilisées, l'hypoxanthine (Maji, 2018) et l'éthanolamine (Bayih *et al.*, 2017).

Les méthodes enzymatiques (pLDH assay, ELISA assay) consistent à quantifier le parasite par la mesure de son l'activité enzymatique. Sont sollicitées à cet effet, les techniques spectrophotométriques (pLDH assay, DELI assay) ou immuno-enzymatiques. Ces dernières utilisent la technique d'ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay* ou littéralement dosage d'immunoabsorption par enzyme liée ou dosage immuno-enzymatique sur support solide) soit à partir des anticorps monoclonaux spécifiques de la pLDH soit à partir de l'histidine riche en protéine II (Sinha *et al.*, 2017).

Les tests cytométriques à flux permettent de compter et de caractériser les cellules après leurs passages à grande vitesse dans un faisceau laser. La quantification cellulaire est basée sur la présence de l'ADN parasites (ANDp) chez dans les GR parasités (GRp) contrairement aux GR humains non parasités qui ne contiennent pas d'ADN. Cet ADNp est marqué par un ou deux colorants fluorescents. Deux colorants de l'ADN sont les plus utilisés : l'hydroéthidine ou le 4',6-diamidino-2-phénylindole, DAPI (Wirjanata *et al.*, 2015; Woodrow *et al.*, 2015).

Les tests fluorimétriques *stricto sensu* sont des tests où la quantification de la croissance parasitaire est basée sur la mesure de la fluorescence des colorants fluorescents de l'ADNp. Outre le Bromure d'éthidium; le DAPI, le SYBR Green I, l'Acridine orange, le YOYO-1, le PicoGreen (Arias *et al.*, 2017) et la luciférase de luciole (Swann *et al.*, 2016; Voorberg-Van Der Wel *et al.*, 2020) sont les marqueurs de fluorescence les plus utilisés.

Un autre groupe de tests exploite la formation *in vitro* de la  $\beta$ -hématine dont la quantité, proportionnelle à la charge parasitaire, est mesurée soit par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier, FT-IR, soit par chromatographie liquide à haute performance HPLC, soit par fluorimétrie, soit par spectrophotométrie, soit par radioisotopie (Sinha *et al.*, 2017).

Les différents tests courants sont repris dans le tableau VI où nous trouvons également les informations relatives à leurs avantages, désavantages, sensibilités et fiabilité.

**Tableau VI Revue des tests courants d'évaluation de l'activité antiplasmodiale.**

Test (année d'apparition)	Avantages	Désavantage	Principe	Référence
Macrotechnique (1968)	Simple, ne nécessite pas d'équipement sophistiqué, fiable pour une application sur le terrain.	Besoin de 10 mL de sang veineux. Faible taux de réussite (<70%). Utilisée seulement pour évaluer la chloroquino-resistance	Dénombrement macroscopique par observation morphologique des plasmodies dont le passage de l'état de trophozoïtes à schizonte a été inhibé après ajout de la dihydrotriazine (DHT) du chlorguanide	(Rieckmann <i>et al.</i> , 1968)
Microtechnique (1978)	Simple, petit volume de sang, ne nécessite pas d'équipement sophistiqué, fiable pour une application sur le terrain.	Besoin de personnel qualifié, nécessite beaucoup de temps.	Dénombrement microscopique des schizontes après coloration au Giemsa	(Rieckmann <i>et al.</i> , 1978)
Microdilution semi-automatisée ou test isotopique ou test à l'hypoxanthine radiomarqué (1979)	Mesure rapide et quantitative de l'activité antimalarique, lecture automatique, faible risque de variabilité des résultats.	Coûteux, nécessite plusieurs étapes de traitement, manipulation particulière et système d'élimination des déchets obligatoire, obligation d'une parasitémie de départ relativement élevée ( $\geq 0,1\%$ ), besoin d'un équipement spécial.	Mesure de la croissance parasitaire par marquage isotopique à l'hypoxanthine tritiée. L'intensité du rayonnement $\beta$ émis est proportionnelle à la charge parasitaire.	(Desjardins <i>et al.</i> , 1979)
Cytométrie à flux automatisée (1990)	Rapide, automatisé, précis, possibilité de différencier d'autres stades de parasites. Fournit plus d'informations en une seule analyse.	Coûteux, exigence d'un instrument.	Comptage par un cytomètre des plasmodiums vivants par quantification de leurs ADN.	(Van Vianen <i>et al.</i> , 1990)
Essai isotopique : Test à l'éthanolamine (1992)	Rapide, reproductible, automatisé avec une faible variabilité des données, ajout d'hypoxanthine pour une croissance parasitaire supplémentaire.	Coûteux, besoin d'instruments, manipulation spéciale et d'un système de traitement des déchets.	Mesure de la croissance du parasite par l'incorporation d'éthanolamine tritiée. L'intensité du rayonnement $\beta$ émis est proportionnelle à la charge parasitaire.	(Van Vianen <i>et al.</i> , 1993)
Test au lactate déshydrogénase : pLDH assay(1993)	Rapide, reproductible, automatisé avec une faible variabilité des	Moins applicable pour un usage sur le terrain, besoin	La mesure de l'activité enzymatique se fait par couplage	(Makler <i>et al.</i> , 1993)

Test (année d'apparition)	Avantages	Désavantage	Principe	Référence
	données, pas besoin de personnel qualifié.	d'une parasitémie initiale de 1 à 2 %.	du coenzyme (APAD) avec un sel de tétrazolium puis la mesure spectrophotométrique du chromophore formé.	
Dosage par immuno-détection de l'enzyme lactate déshydrogénase DELI-test ou Double-Site Enzyme Linked LDH Immun détection (2001)	Plus facile à réaliser, plus rapide à mettre en œuvre, aucun personnel qualifié requis, fiable pour une application sur le terrain, moins cher que les dosages isotopiques <i>in vitro</i> .	Coûteux, exigence d'un anticorps monoclonal.	Quantification de la charge parasitaire à partir de la réaction antigène-Anticorps visualisée grâce à une réaction colorée produite par l'action du substrat sur l'anticorps du pLDH.	(Druihe <i>et al.</i> , 2001)
Test au HRPII: <i>Histidine-rich protein II</i> (2002)	Rapide, simple à établir, très reproductible, facile à réaliser, utile pour tester les médicaments à action lente, nécessite peu de matériel technique.	Temps de culture plus long	Mesure des concentrations de la protéine HRP II, directement associée à la densité du parasite et à sa croissance.	(Noedl <i>et al.</i> , 2002)
Test CyQUANT (2004)	Plus facile, plus pratique à réaliser, automatisé, applicable pour HTS : high throughput screening ou criblage à haut débit, nécessite moins d'étapes, utilise un équipement plus simple à manipuler, la plaque peut être conservée congelée pendant une longue période avant le test.	Coûteux	Mesure par un cytomètre à flux à 530 nm la fluorescence émise par le colorant cyanine CyQUANT marquant l'ADNp. L'intensité étant proportionnelle à la charge parasitaire.	(Sriwilaijaroen <i>et al.</i> , 2004)
Test de fluorescence à base de SYBR Green I (MSF) de la malaria (2004)	Utile dans les environnements à ressources limitées, applicable à l'étude des interactions médicamenteuses dans les études combinatoires de médicaments en milieu de recherche, applicable également en milieu clinique, conçu pour le HTS.	Besoin d'instruments.	Mesure par un cytomètre à flux de la fluorescence émise par le colorant SYBR Green I GR marquant l'ADNp. L'intensité étant proportionnelle à la charge parasitaire.	(Smilkstein <i>et al.</i> , 2004)
Essai d'inhibition de la croissance à base de pLDH test miniaturisé : essai GIA (2008)	Robuste, rapide, surveillance automatisée de la croissance de plasmodium dans HTS.	Coûteux, besoin d'équipement.	Mesure de l'activité enzymatique de la pLDH par cytométrie en utilisant l'hydroéthidine.	(Bergmann-Leitner <i>et al.</i> , 2008)

<b>Test (année d'apparition)</b>	<b>Avantages</b>	<b>Désavantage</b>	<b>Principe</b>	<b>Référence</b>
Test in vitro à haut débit et non radioactif à base de DAPI (2007)	Robuste, compatibilité du colorant fluorescent, DAPI (Diamino phényl indol) pour surveillance de la croissance de Plasmodium HTS.	Coûteux, exigence d'instrument	Le Principe est le même que le test fluorimétrique dont le fluorochrome est le DAPI.	(Baniecki <i>et al.</i> , 2007)
Parasites transgéniques rapporteurs de l'expression des gènes (2012)	Simple, aucune différence significative entre les parasites synchronisés et non synchronisés. S'effectue dans les 12 h pour les médicaments à action rapide.	Coûteux, exigence de la technologie de transfection.	Méthode fluorimétrique dont la particularité est l'usage d'une souche plasmodiale qui a subi la transfection pour générer des taux importants de luciférase de luciole	(Khan <i>et al.</i> , 2012)
Test cytométrique à flux de détection d'hémozoïne (2013)	Prend moins de temps	Coûteux	Formation in vitro de la $\beta$ -hématine dont la quantité, proportionnelle à la charge parasitaire et la détection se fait par cytométrie à flux	(Rebelo <i>et al.</i> , 2013)
Test de criblage à haut débit (HTS) basé sur la luciférase (2013)	Robuste, meilleurs rapports signal / bruit, Large plage dynamique.		Basée sur la capacité d'un fluorochrome (pfgfp) à s'intercaler dans le brin d'ADN parasitaire (ADNdb) laquelle se traduit par l'émission d'une fluorescence qui est mesurée par fluorométrie ou cytométrie.	(Lucantoni <i>et al.</i> , 2013)

### I.3. Revue bibliographique de 53 plantes réputées antimalariques à Bagira

Plusieurs plantes sont utilisées en médecine traditionnelle à Bagira (RDC) et parmi elles nous avons présélectionnées 53 qui y sont particulièrement utilisées dans la prise en charge du paludisme. Dans ce point nous présentons une revue bibliographique de ces plantes. Cette revue porte sur les connaissances ethnobotaniques, phytochimiques et pharmacologiques. Les connaissances rapportées à ce niveau sont essentiellement bibliographiques. Un sous point est consacré à *Dialium angolense*, plante sélectionnée parmi les 53 plantes pour une étude approfondie.

#### I.3.1. Connaissances bibliographiques ethnobotaniques, biologiques et phytochimiques de 53 plantes inventoriées

##### I.3.1.1. Revue des connaissances bibliographiques ethnobotaniques de 53 plantes réputées antimalariques à Bagira

Les usages ethnobotaniques de ces 53 plantes réputées antimalariques à Bagira sont consignés dans le tableau VII.

**Tableau VII. Informations bibliographiques sur les usages de 53 plantes réputées antimalariques à Bagira**

N°	Espèce	Référence d'usage comme antimalarique	Référence au Bushi	(PU) autres indications
1	<i>Acacia polyacantha</i> Willd.	Atindehou <i>et al.</i> , 2004; Bashige <i>et al.</i> , 2017		(F) Ulcère gastrique (Doka & Yagi, 2009; Celestina Oluranti <i>et al.</i> , 2012), dysenterie (Musa <i>et al.</i> , 2011). (ER) stérilité (Kamuhabwa <i>et al.</i> , 2000), fibrome, gonorrhée (Jiofack <i>et al.</i> , 2009; Kankara <i>et al.</i> , 2015)
2	<i>Aframomum laurentii</i> (De Wild & T, Durand) K. Schum	Mbuta <i>et al.</i> , 2012	Cousins & Huffman, 2002; Balagizi <i>et al.</i> , 2007; Mangambu, <i>et al.</i> , 2008	(PE) Aliment (Nyakabwa & Dibaluka, 1990; Basabose, 2002; Iyongo <i>et al.</i> , 2013). (ET) rougeole (Fr) jaunisse ( Terashima & Malasi, 1991)
3	<i>Ageratum conyzoides</i> L.	Clarkson <i>et al.</i> , 2004; Dibong <i>et al.</i> , 2011a	Kasali, 2014; Macumu <i>et al.</i> , 2015	(F) Rhumatisme, mal de transport (Kaou <i>et al.</i> , 2008), ulcère gastrique, troubles digestifs, plaies, morsure de serpent (Dibong <i>et al.</i> , 2011b), infertilité féminine (Telefo <i>et al.</i> , 2012), faiblesse sexuelle (Kabena <i>et al.</i> , 2018), cancer (Avana-Tientcheu <i>et al.</i> , 2019). (PE ) aliment (Lim, 2014)
4	<i>Artemisia annua</i> L.	Bilia <i>et al.</i> , 2002; Willcox, 2009	Kasali, 2014; Karhagomba <i>et al.</i> , 2015	(F) jaunisse, spasmes, flatulence, sédation, hémorragie, diarrhée (Sadiq <i>et al.</i> , 2013), ulcère gastrique, anémie (Dolatkhahi, <i>et al.</i> , 2014).

N°	Espèce	Référence d'usage comme antimalarique	Référence au Bushi	(PU) autres indications
5	<i>Azadirachta indica</i> A. Juss	Chianese <i>et al.</i> , 2010; Kingsley <i>et al.</i> , 2012; Priyanka, <i>et al.</i> , 2013	Balagizi <i>et al.</i> , 2005	(F) Diabète, carie dentaire, troubles digestifs (Sujarwo <i>et al.</i> , 2016), ulcère gastrique (Eid, <i>et al.</i> , 2017)
6	<i>Bidens pilosa</i> L.	Oliveira <i>et al.</i> , 2004; Kaou <i>et al.</i> , 2008; Lacroix <i>et al.</i> , 2011	Kasali <i>et al.</i> , 2014; Macumu, Ntahobavuka & Nzabandora, 2015	(F) Diabète (Hsu <i>et al.</i> , 2009), amertume (Bvenura & Afolayan, 2014) plaies, pharyngites, abcès, indigestion, constipation, absence de désir sexuel (Sanoussi <i>et al.</i> , 2015)
7	<i>Bobgunia madagascariensis</i> (Desv.) J.H. Kirkbr.	Ouattara <i>et al.</i> , 2006; Bashige <i>et al.</i> , 2017		(F) Poison des poissons (Neuwinger, 2004), jaunisse, douleurs abdominales, ulcère gastrique (Maiga <i>et al.</i> , 2005), maladies du poulet (Syakalima <i>et al.</i> , 2017), diabète (Amuri <i>et al.</i> , 2018) dysménorrhées (Danton <i>et al.</i> , 2019)
8	<i>Cajanus cajan</i> (L.) Millsp.	Duker-eshun <i>et al.</i> , 2004; Ajaiyeoba <i>et al.</i> , 2005	Balagizi <i>et al.</i> , 2005	(F) jaunisse (Anisuzzaman <i>et al.</i> , 2007), aliment (Odeny, 2007), cancer (Ashidi <i>et al.</i> , 2010), maladie du poulet (Oladunmoye & Kehinde, 2011)
9	<i>Carica Papaya</i> L.	Chenniappan & Kadarkarai, 2010 Kingsley <i>et al.</i> , 2012	Defour, 1994 Balagizi <i>et al.</i> , 2005	(F) Asthme, bérubéri, fièvre, plaies, avortement, jaunisse, gonorrhée, troubles urinaires, vers intestinaux, obésité, infections urinaires, hypertension, anémie (Vij & Prashar, 2015 ; Anjana <i>et al.</i> , 2018 ; Kaur <i>et al.</i> , 2019)
10	<i>Cassia Occidentalis</i> L.	Tona <i>et al.</i> , 2004 Zirihi <i>et al.</i> , 2005 Kaou <i>et al.</i> , 2008 Chenniappan & Kadarkarai, 2010	Defour, 1995 Kasali <i>et al.</i> , 2014	(F) Abcès, troubles biliaires, bronchite, ecchymoses, cataractes, accouchement, constipation, ulcère gastrique (Mahanthesh <i>et al.</i> , 2019) et aliment (Manikandaselvi <i>et al.</i> , 2016)
11	<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G Don.	Chenniappan & Kadarkarai, 2010	Kasali <i>et al.</i> , 2014	(PE) Piqûres d'insectes, hémorragie, laryngite, pharyngites, blennorragie, rhumatisme, asthme, flatulence et tuberculose (Mallik <i>et al.</i> , 2013)
12	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	Mackinnon <i>et al.</i> , 1997 Kvist <i>et al.</i> , 2006, Jiofack <i>et al.</i> , 2009	Karhagomba & Kayembe, 1998 ; Balagizi <i>et al.</i> , 2005	(F) Toux, fièvre, épilepsie, hémiplegie (Loufou <i>et al.</i> , 2015), douleurs abdominales (Fenetahun & Eshetu, 2017), rougeole (Esso-Tsar <i>et al.</i> , 2019)
13	<i>Chenopodium opulifolium</i> Schrad, ex WDJ. Koch		Nyakabwa <i>et al.</i> , 1990 Schneider, 1996 Kadima <i>et al.</i> , 2016	(F) Pneumonie (Nyakabwa & Gapusi, 1990 ; Nahayo <i>et al.</i> , 2010), traitement des hépatites (Mukazayire <i>et al.</i> , 2011), diarrhée, lèpre, dépigmentation, gastro-entérites (Kamagaju <i>et al.</i> , 2013).
14	<i>Cinchona ledgeriana</i> (Howard) Bern. Moens ex Trimen	Honigsbaum <i>et al.</i> , 2004 Silalahi, 2016	Defour, 1996 Kasali <i>et al.</i> , 2014	(ER) Diarrhée, dysenterie (Stark <i>et al.</i> , 2013), fièvre (Pandey & Tripathi, 2017)

N°	Espèce	Référence d'usage comme antimalarique	Référence au Bushi	(PU) autres indications
Süntar, 2019				
15	<i>Clematis villosa</i> DC.	RAS	RAS	(PE) Épilepsie (Lautenschläger <i>et al.</i> , 2018)
16	<i>Crassocephalum montuosum</i> (S. Moore) Milne-Redh		Shalukoma <i>et al.</i> , 2015	
17	<i>Crassocephalum picridifolium</i> (DC) S More	RAS	RAS	(PE) Fièvre récurrente, faiblesse durant la grossesse (Tugume <i>et al.</i> , 2016)
18	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC) Stapf.	Mesia <i>et al.</i> , 2008 Melariri <i>et al.</i> , 2011	Kasali <i>et al.</i> , 2014 Karhagomba 2015	(F) Céphalées, toux, sueurs, rhumatisme, maux de dos, entorses (Machraoui <i>et al.</i> , 2018).
19	<i>Dalbergia Katangensis</i> Lechenaud	RAS	RAS	RAS
20	<i>Dialium angolense</i> (Welw ex Beth) Harms	RAS	RAS	RAS
21	<i>Dialopsis africana</i> Radck	RAS	RAS	RAS
22	<i>Ekebergia Benguellensis</i> Welw ex CDC	RAS	RAS	(ER) Infertilité masculine, dysménorrhée (Maroyi, 2011), épilepsie, maux de ventre (Moshi <i>et al.</i> , 2006), (F) Convulsion, troubles mentaux, HTA (Augustino <i>et al.</i> , 2011) gonorrhée et fertilité féminine (Lautenschläger <i>et al.</i> , 2018)
23	<i>Eleusine indica</i> (L) Gaertn.	RAS	RAS	(F) Douleurs corporelles (Bhat <i>et al.</i> , 1990), fracture, empoisonnement (Kulip, 2003), plaies (Partha & Hossain, 2007), rétention urinaire (Lebbie & Guries, 1995), ulcère gastrique, troubles digestifs (Chaudhari <i>et al.</i> , 2013), convulsion, affections hépatiques (Sagar <i>et al.</i> , 2018), fièvre, céphalées (Zubair <i>et al.</i> , 2019)
24	<i>Entada abyssinica</i> Steud. ex A. Rich.	Atindehou <i>et al.</i> , 2004 Midiwo & Yenesew, 2007	RAS	(F) Blessure (Feyissa <i>et al.</i> , 2017), diabète, hémorroïdes (Bakari <i>et al.</i> , 2018), gonorrhée (Bizuayehu & Garedeu, 2018)
25	<i>Erythrina abyssinica</i> Lam. ex DC	Lacroix <i>et al.</i> , 2011 Onyango & Midiwo, 2019	Defour, 1995 Kasali <i>et al.</i> , 2014	(F) Anémie, infections de la peau, ulcère gastro-intestinal, cancer, diarrhée, fièvre (Anwar <i>et al.</i> , 2019 ; Catarino <i>et al.</i> , 2019), diabète (Masunda <i>et al.</i> , 2019)
26	<i>Euphorbia hirta</i> L.	Zirihi <i>et al.</i> , 2005 Chenniappan & Kadarkarai, 2010 Abiodun <i>et al.</i> , 2011	Defour, 1995 Kasali <i>et al.</i> , 2014 Macumu, 2015	(PE) Dysenterie, diarrhée, troubles gastro-intestinaux (Agarwal, 2018) et asthme (Ajagbonna <i>et al.</i> , 2019)

N°	Espèce	Référence d'usage comme antimalarique	Référence au Bushi	(PU) autres indications
27	<i>Flueggea virosa</i> (Roxb. Ex Willd.) Voigt	Kaou <i>et al.</i> , 2008 Diarra <i>et al.</i> , 2015 Singh <i>et al.</i> , 2017	RAS	(F) Syphilis, gonorrhée, diarrhée, rhumatisme, pneumonie, stérilité, morsure de serpent (Bajpai <i>et al.</i> , 2016), douleur à la poitrine, fausse couche (Philip <i>et al.</i> , 2017), arythmie cardiaque, sédation (Okunola <i>et al.</i> , 2018), céphalées, ulcères gastriques, diabète, dysménorrhée (Danton <i>et al.</i> , 2019)
28	<i>Hypoestes triflora</i> (Forssk) Roem, & Schult	RAS	Cihyoka, 1994 Kadima <i>et al.</i> , 2016	(PE) Affections hépatiques, dépigmentation de la peau, jaunisse (Al Haidari, 2018)
29	<i>Isoberlinia angolensis</i> (Welw. Ex Benth.) Hoyle & Brenan	Catarino <i>et al.</i> , 2019	RAS	(PE) Hypertension, épilepsie (Moshi <i>et al.</i> , 2006), Inflammation de la peau, toux et anémie (Catarino <i>et al.</i> , 2019)
30	<i>Isoberlinia tomentosa</i> (Harms) Craib & Stapf	RAS	RAS	(PE) Poison, céphalées, carie dentaire, accouchement, troubles digestifs (Catarino <i>et al.</i> , 2019)
31	<i>Jatropha Curcas</i> L.	Kaou <i>et al.</i> , 2008 Abiodun <i>et al.</i> , 2011 Muganza <i>et al.</i> , 2012 Taek <i>et al.</i> , 2018	RAS	(F) Fièvre, convulsion, helminthe, infections urinaires, diabète, toux et hémorroïdes (Abdelgadir & Van Staden, 2013)
32	<i>Julbernardia Paniculata</i> (Benth.) Troupin	RAS	RAS	(T) Construction des ruches Fr : fièvre (Chomba <i>et al.</i> , 2013)
33	<i>Lantana camara</i> L.	Köhler <i>et al.</i> , 2002 Mesia <i>et al.</i> , 2008 Mane <i>et al.</i> , 2019	Kasali <i>et al.</i> , 2014	(F) Rhumatisme, ulcère, rhume, cataracte, plaie, rougeole, fièvre (Mane <i>et al.</i> , 2019)
34	<i>Leucas martinicensis</i> (Jacq.) R. Br.	Clarkson <i>et al.</i> , 2004	Balagizi <i>et al.</i> , 2005	(PE) Dysménorrhée, plaie, fièvre, gastrite, asthme, piqûre d'insecte (Regina <i>et al.</i> , 2015)
35	<i>Mangifera indica</i> L.	Zirih <i>et al.</i> , 2005 Kvist <i>et al.</i> , 2006 Chenniappan & Kadarkarai, 2010 Kingsley <i>et al.</i> , 2012 Oyeyemi <i>et al.</i> , 2019	Karhagomba, 2014 Macumu, 2015	(F) Anémie, hypotension, diarrhée, syphilis, diabète, ulcère, dysenterie, hépatite, toux, asthme (Khandare, 2016 ; Ediriweera <i>et al.</i> , 2017)
36	<i>Moringa oleifera</i> Lam.	Köhler <i>et al.</i> , 2002 Olasehinde <i>et al.</i> , 2018	Shalukoma <i>et al.</i> , 2015	(F) Ulcère, HTA, diarrhée, diabète, épilepsie, rhumatisme (Popoola & Obembe, 2013), abcès, asthénies, toux, gonorrhée (Agoyi <i>et al.</i> , 2014)
37	<i>Ochna Schweinfurthiana</i> F Hoffm	Abdullahi <i>et al.</i> , 2010	RAS	(ER) Poison (Ruffo, 1991), helminthiases et cicatrices des plaies (Abdullahi <i>et al.</i> , 2010).
38	<i>Ocimum gratissimum</i> L.	Mesia <i>et al.</i> , 2008 Abiodun <i>et al.</i> , 2011 Muganza <i>et al.</i> , 2012	Karhagomba & Kayembe, 1998 Mushambanyi, 2002	(F) Grippe, troubles digestifs (Cardozo de Farias <i>et al.</i> , 2019), diabète (Yaseen, 2019), cancer (Avana-Tientcheu <i>et al.</i> , 2019)

N°	Espèce	Référence d'usage comme antimalarique	Référence au Bushy	(PU) autres indications
39	<i>Phyllanthus muellerianus</i> (Kuntze) Exell	Zirihi <i>et al.</i> , 2005 Zirihi <i>et al.</i> , 2010 Nondo <i>et al.</i> , 2016	RAS	(F) Helminthiase (Idu & Ndukwu, 2006), plaies (Agyare <i>et al.</i> , 2009), rhumatisme, trouble mental (Mbuta <i>et al.</i> , 2012), trouble de grossesse (Frazão-Moreira, 2016).
40	<i>Phyllanthus niruri</i> L.	Cimanga <i>et al.</i> , 2004 Subeki <i>et al.</i> , 2005 Mustofa <i>et al.</i> , 2007	RAS	(F) Diabète, dysenterie, fièvre, typhoïde, ulcère gastrique, hypoglycémie (Narendra <i>et al.</i> , 2012), hypertension, tumeur (Kamruzzaman & Hoq, 2016)
41	<i>Physalis angulata</i> L.	Zirihi <i>et al.</i> , 2005 Lusakibanza <i>et al.</i> , 2010 Kimpende <i>et al.</i> , 2013	RAS	(F) Edème, amibe (Jiofack <i>et al.</i> , 2009), infections <i>post partum</i> , asthme, anémie, gonorrhée, diabète (Sharma <i>et al.</i> , 2015 ; Ukwubile & Oise, 2016)
42	<i>Piliostigma thonningii</i> (Schum.) Milne-Redh.	Madara <i>et al.</i> , 2010 Abiodun <i>et al.</i> , 2011	RAS	(F) Ulcère gastro-intestinal, dysenterie (Olajide <i>et al.</i> , 2013), faiblesse musculaire, toux, éruptions cutanées, gonorrhée et syphilis (Chinsembu, 2016).
43	<i>Psidium Guajava</i> L.	Ruffo, 1991 Nundkumar & Okewole, 2002 Muganza <i>et al.</i> , 2012	Defour, 1994 Chifundera, 1998 Kasali <i>et al.</i> , 2014	(F) rhumes, toux, tuberculose, bronchite, rhinite, leucorrhée, gonorrhée, diarrhée, dysenterie, maux de ventre, troubles digestifs, ulcères (Morais-Braga <i>et al.</i> , 2017).
44	<i>Psorospermum corymbiferum</i> Spach	RAS	RAS	(F) Poison, fièvre (Neuwinger, 1994), (R) Antitumoral (Jimoh <i>et al.</i> , 2009)
45	<i>Rothmannia engleriana</i> (K, shum) Keay	RAS	RAS	(F) Morsure de serpent, ulcère gastrique (Ruffo, 1991), fracture et cancer (Moshi <i>et al.</i> , 2006).
46	<i>Senecio cineraria</i> (DC)	RAS	RAS	(PE) blessures des bestiaux (Viegi et Ghedira, 2014)
47	<i>Solanecio cydoniifolius</i> (O Hoffm.) C. Jeffrey		Schneider, 1996	(PE) Plaies et poison (Jeffrey, 1986)
48	<i>Spilanthes mauritiana</i> (A. Rich. ex Pers.) DC	Clarkson <i>et al.</i> , 2004 Paulraj <i>et al.</i> , 2013	Balagizi <i>et al.</i> , 2005 Ntabaza <i>et al.</i> , 2017	(F) Fièvre, faiblesse sexuelle, convulsions (Paulraj <i>et al.</i> , 2013), infections buccales, éruption cutanée, HTA, toux, ulcère gastrique et helminthiases (Mhlongo & Van Wyk, 2019)
49	<i>Syzygium cordatum</i> Hochst, in C. Krauss	Gessler <i>et al.</i> , 1995 Ssegawa & Kasenene, 2007a.	Samie <i>et al.</i> , 2005 Balagizi <i>et al.</i> , 2007	(F) Constipation, maux d'estomac (Gessler <i>et al.</i> , 1994 ; Hutchings <i>et al.</i> , 1996 ; Olajuyigbe & Afolayan, 2012), maladies respiratoires (York <i>et al.</i> , 2011) (ET) Asthme, rhumatisme, diarrhée (De Wet <i>et al.</i> , 2010), IST et tuberculose (De Wet <i>et al.</i> ,

N°	Espèce	Référence d'usage comme antimalarique	Référence au Bushi	(PU) autres indications
				2012) VIH (Chinsembu <i>et al.</i> , 2010)
50	<i>Tagetes Minuta</i> L.	Shahzadi <i>et al.</i> , 2010 Lacroix <i>et al.</i> , 2011 Al-Musayeib <i>et al.</i> , 2012	Balagizi <i>et al.</i> , 2005	(F) Helminthiases, (Mwine <i>et al.</i> , 2011), bronchite, vers intestinaux, hémorroïdes (Sadia <i>et al.</i> , 2013)
51	<i>Tithonia diversifolia</i> (Hemsl.) A. Gra	Madureira <i>et al.</i> , 2002 Goffin <i>et al.</i> , 2003 Elufioye & Agbedahunsi, 2004, Muganga <i>et al.</i> , 2010	Kasali <i>et al.</i> , 2014	(F) Diabète, amibe, cancer, schistosomiase (Chagas-Paula <i>et al.</i> , 2012) maux de gorge, ecchymoses et fractures (Adu <i>et al.</i> , 2017)
52	<i>Trema orientalis</i> (L.) Blume	N'guessan <i>et al.</i> , 2009, Abiodun <i>et al.</i> , 2011 Ayoade <i>et al.</i> , 2014 Oyebola <i>et al.</i> , 2017	Shalukoma <i>et al.</i> , 2015	(F) Affections respiratoires, helminthiases, constipation, arthrites, hypoglycémie (Adinortey <i>et al.</i> , 2013) et construction (Shomkegh <i>et al.</i> , 2016).
53	<i>Vernonia amygdalina</i> Delille	Chenniappan & Kadarkarai, 2010 Melariri <i>et al.</i> , 2011 Lacroix <i>et al.</i> , 2011	Kasonia <i>et al.</i> , 1993 Defour, 1995 Kasali <i>et al.</i> , 2014	(F) Vomissements, nausées, diabète, perte d'appétit et dysenterie (Kadiri & Olawoye, 2016 ; Boadu <i>et al.</i> , 2019)
Le Bushi est l'ensemble de 7 royaumes que constituaient l'actuelle province du Sud-Kivu (Bishikwabo, 1980, Chifundera, 2001) ; RAS : Rien à signaler				

L'examen du tableau VII, permet de relever 3 observations :

1) Quarante-neuf plantes sur les 53 (92,4 %) disposent d'au moins un usage en médecine traditionnelle africaine et 37 plantes soit 69,8 % sont utilisées comme antimalariques. Les 16 plantes dont l'usage antimalarique n'est pas rapporté dans cette revue de la littérature ethnobotanique sont *Chenopodium opulifolium*, *Clematis villosa*, *Crassocephalum montuosum*, *Crassocephalum picridifolium*, *Dalbergia katangensis*, *Dialium angolense*, *Dialopsis africana*, *Ekebergia benguellensis*, *Eleusine indica*, *Hypoestes triflora*, *Isobertinia tomentosa*, *Julbernardia paniculata*, *Psorospermum corymbiferum*, *Rothmannia engleriana*, *Senecio cineraria* et *Solanecio cydoniifolius*. Aucun usage ethnobotanique n'est décrit dans la littérature pour *Dalbergia katangensis*, *Dialium angolense* et *Dialopsis africana* ;

2) En dehors de la malaria, ces plantes comportent une soixantaine d'autres indications notamment l'ulcère gastrique, la dysenterie, la stérilité, le fibrome, la gonorrhée, la rougeole, la jaunisse, le rhumatisme, le mal de transport, les troubles digestifs, les plaies, la morsure de serpent, la stérilité, la faiblesse sexuelle, le cancer, les spasmes, la sédation, l'hémorragie, la diarrhée, l'anémie, la carie dentaire, le diabète, les abcès, le poison, la maladie des poulets, les dysménorrhées, l'asthme, la fièvre, les infections urinaires, l'hypertension, la bronchite, les piquûres d'insectes, la tuberculose, la toux, l'épilepsie, l'hémiplégie, la pneumonie, la lèpre, la dépigmentation de la peau, la folie, les troubles urinaires, les convulsions, les affections

hépatiques, les céphalées, l'hémorroïde, la dysenterie, la syphilis, les troubles cardiaques, les parasitoses, le rhume, le cataracte, la rougeole, l'abcès, les cicatrices, l'hypoglycémie, les œdèmes, les éruptions cutanées, les infections buccales, les affections respiratoires, la flatulence et l'anorexie ;

3) Vingt-neuf plantes (54,7 %) ont une référence comme plantes médicinales de la région d'étude et dont 26 y sont décrites comme antimalariques. Les 3 plantes médicinales de la région qui n'y sont pas décrites comme antimalariques sont *Chenopodium opulifolium*, *Hypoestes triflora* et *Solanecio cydoniifolius*.

### **I.3.1.2. Revue des connaissances phytochimiques et pharmacologiques de 53 plantes sélectionnées**

Plusieurs espèces parmi les 53 retenues pour cette étude ont déjà fait l'objet d'investigations phytochimiques et pharmacologiques. Le tableau VIII reprend quelques groupes des substances chimiques identifiés ainsi que quelques activités biologiques évaluées chez elles.

**Tableau VIII. Informations bibliographiques phytochimiques et pharmacologiques de 53 plantes étudiées**

N°	Espèce [synonyme]	Composés antimalariques & groupes phytochimiques	Activités biologiques évaluées
1	<i>Acacia polyacantha</i> [ <i>Senegalia polyacantha</i> (Willd.) Seigler & Ebinger (2013)]	Polyphénols et tanins (Ali <i>et al.</i> , 2012 ; Karar, 2015), alcaloïdes, anthocyanes, quinones, saponines (Bashige <i>et al.</i> , 2017b)	<b>Antiplasmodiale</b> (Gessler <i>et al.</i> , 1995 ; Atindehou <i>et al.</i> , 2004), <b>antimalarique</b> (Nguta & Mbaria, 2013), antihelminthique (Waterman <i>et al.</i> , 2016)
2	<i>Aframomum laurentii</i> [ <i>Aframomum giganteum</i> (Oliv. & D. Hanb.) K. Schum.]	RAS	RAS
3	<i>Ageratum conyzoides</i> [ <i>Chromolaena corymbosa</i> (Aubl.) R.M. King & H. Rob.]	alcaloïdes, coumarine, flavonoïdes, polyphénols, stéroïdes, terpénoïdes (Lim <i>et al.</i> , 2013 ; Yemele <i>et al.</i> , 2015, Kouame <i>et al.</i> , 2018)	<b>Antiplasmodiale</b> (Clarkson <i>et al.</i> , 2004), <b>antimalarique</b> (Jonville <i>et al.</i> , 2011), hypoglycémiant (Ouattara-Soro <i>et al.</i> , 2015), antibactérienne, anti-inflammatoire, cytotoxique (Kouame <i>et al.</i> , 2018)
4	<i>Artemisia annua</i> [ <i>Artemisia gmelinii</i> Weber ex Stechm.]	<b>Terpénoïdes antimalariques</b> : Artémisinine (Kohler <i>et al.</i> , 1997), artémisine, artéanuine B (Nigam <i>et al.</i> , 2019) <b>Autres groupes</b> : Flavonoïdes, stéroïdes (Brown, 2010)	<b>Antimalarique</b> , antitumorale, antibactérienne, anti-inflammatoire (Bhakuni <i>et al.</i> , 2001), antihypertenseur, immunosuppressive, antioxydante (Das, 2012)
5	<i>Azadirachta indica</i> [ <i>Melia Azadirachta</i> L. (1753)]	<b>Limonoïde antimalarique</b> : Azadirachtine A (Fernandes <i>et al.</i> , 2019) <b>Autres groupes</b> : Alcaloïdes, flavonoïdes, terpénoïdes, stéroïdes (Ragasa <i>et al.</i> , 1997)	<b>Antimalarique</b> , Antiparasitaire, antibactérienne (Biswas <i>et al.</i> , 2002 ; Nguta & Mbaria, 2013)
6	<i>Bidens pilosa</i> [ <i>Kerneria pilosa</i> (L.) Lowe (1868)]	<b>Flavonoïdes antimalariques</b> : Digitoflavone & Centaureidinde <b>polyacétylène antimalarique</b> : 1-Phenyl-1,3-diyn-5-en-7-ol-acétate (Oliveira <i>et al.</i> , 2004) <b>Autres groupes</b> : Alcaloïdes, flavonoïdes, hétérosides cardiotoniques, saponines, stéroïdes, tanins, terpénoïdes (Owoyemi & Oladunmoye, 2017 ; Khanal <i>et al.</i> , 2019)	<b>Antiplasmodial, antimalarique</b> (Andrade-Neto <i>et al.</i> , 2004, Noumedem <i>et al.</i> , 2017), antibactérienne, anticancéreuse, antihypertenseuse, anti-inflammatoire, antioxydante (Xuan <i>et al.</i> , 2016), cytotoxique (Laryea & Borquaye, 2019)
7	<i>Bobgunia madagascariensis</i> [ <i>Swartzia madagascariensis</i> Desv.]	anthocyanes, flavonoïdes, quinones, tanins terpénoïdes (Bashige-chiribagula <i>et al.</i> , 2017), hétérosides cardiotoniques (Sani <i>et al.</i> , 2016)	Antitrypanosomiale (Atawodi, 2005), acaricide (Muyobela <i>et al.</i> , 2016), <b>antiplasmodiale</b> (Bashige-chiribagula <i>et al.</i> , 2017), antibactérienne (Chingwaru <i>et al.</i> , 2020)
8	<i>Cajanus cajan</i> [ <i>Cytisus cajan</i> L. (1753)]	<b>Flavonoïde antimalarique</b> : cajachalcone (Pan <i>et al.</i> , 2018)	Anti-inflammatoire, immunomodulatrice, antioxydante (Hassan <i>et al.</i> , 2016), antifongique (Jehani <i>et al.</i> , 2016), <b>Antiplasmodiale</b> (Abbas <i>et al.</i> , 2017), antibactérienne (Wu <i>et al.</i> , 2019)

N°	Espèce [synonyme]	Composés antimalariques & groupes phytochimiques	Activités biologiques évaluées
		<b>Autres groupes</b> : Alcaloïde, flavonoïdes, quinones, saponines, tanins, terpénoïdes (Sahu <i>et al.</i> , 2014)	
9	<i>Carica papaya</i>	Alcaloïdes, flavonoïdes, tanins (Singh <i>et al.</i> , 2018), hétérosides cardiotoniques (Thakuria <i>et al.</i> , 2018)	<b>Antiplasmodiale, antimalarique</b> (Zelege <i>et al.</i> , 2017 ; Teng <i>et al.</i> , 2019), antioxydante, antibactérienne, antifongique (Sobia <i>et al.</i> , 2019), anticancéreuse (Sagadevan <i>et al.</i> , 2019)
10	<i>Cassia occidentalis</i> [ <i>Senna occidentalis</i> (L.) Link (1829)]	Alcaloïdes, flavonoïdes, tanins, terpénoïdes (Karar, 2015 ; Daskum <i>et al.</i> , 2019)	Antihelminthique, anticancéreuse, anti-inflammatoire, antibactérienne hépatoprotectrice, antioxydante (Jafri <i>et al.</i> , 1999 ; Chatterjee <i>et al.</i> , 2012 ; Ahmad <i>et al.</i> , 2013 ; Kundu <i>et al.</i> , 2014, Patel <i>et al.</i> , 2014), <b>larvicide</b> (Kumar <i>et al.</i> , 2014 ; Murugan <i>et al.</i> , 2015), <b>Antiplasmodiale, antimalarique</b> (Ali <i>et al.</i> , 2019 ; Daskum <i>et al.</i> , 2019, Singh <i>et al.</i> , 2019)
11	<i>Catharanthus roseus</i> [ <i>Vinca rosea</i> L. (1759)]	Alcaloïdes, quinones, polyphénols, tanins, saponines, terpénoïdes (Kabesh <i>et al.</i> , 2015), flavonoïdes (Paikara <i>et al.</i> , 2017)	<b>Antiplasmodiale &amp; antimalarique</b> (Gathirwa <i>et al.</i> , 2007 ; Chenniappan & Kadarkarai, 2010), anticancéreuse, antidiabétique, antimicrobienne, antioxydante, antidiarrhéique, antihelminthique, antihypertensive (Paarakh <i>et al.</i> , 2019)
12	<i>Chenopodium ambrosioides</i> [ <i>Teloxys ambrosioides</i> (L.) W. A. Weber]	Flavonoïdes (Jain <i>et al.</i> , 1990), alcaloïdes, saponines, tanins (Adejumo <i>et al.</i> , 2011), Coumarine, stéroïdes, polyphénols (Shah <i>et al.</i> , 2019)	<b>Antiplasmodial &amp; antimalarique</b> (Misra <i>et al.</i> , 1991 ; Cysne <i>et al.</i> , 2016), Antifongique, antioxydante (Kumar <i>et al.</i> , 2007), anti-inflammatoire (Reyes-Becerril <i>et al.</i> , 2019), antibactérienne (Bisht & Kumar, 2019)
13	<i>Chenopodium opulifolium</i> [ <i>Chenopodium erosum</i> Bastard]	Flavonoïdes (Bylka & Kowalewski, 1997), terpénoïdes (Vil <i>et al.</i> , 2019)	Anti-inflammatoire (Abayomi <i>et al.</i> , 2017), immunostimulante (Tibitondwa <i>et al.</i> , 2018), anti-infections opportunistes des PVV (Anywar <i>et al.</i> , 2019)
14	<i>Cinchona ledgeriana</i> [ <i>Cinchona officinalis</i> L.]	Quinones (Robins & Rhodes, 1986), alcaloïdes (Cheng <i>et al.</i> , 2014) flavonoïdes, Polyphénols, tanins (Sundowo <i>et al.</i> , 2017)	<b>antimalarique</b> (Philipson <i>et al.</i> , 1987 ; Karle <i>et al.</i> , 1999), antioxydante (Sundowo <i>et al.</i> , 2017), antidiabétique (Artanti <i>et al.</i> , 2017)
15	<i>Clematis villosa</i> [ <i>Clematopsis scabiosifolia</i> (DC.) Hutch.]	RAS	antibactérienne (Tariro <i>et al.</i> , 2011), acaricide (Fouché <i>et al.</i> , 2017)
16	<i>Crassocephalum montuosum</i> [ <i>Senecio montuosus</i> S. Moore (1902)]	RAS	RAS
17	<i>Crassocephalum picridifolium</i> [ <i>Senecio acutidentatus</i> A. Rich.]	RAS	RAS

N°	Espèce [synonyme]	Composés antimalariques & groupes phytochimiques	Activités biologiques évaluées
18	<i>Cymbopogon citratus</i> [Andropogon citratus DC.]	<b>terpénoïdes antimalariques</b> : Citral (3, 7-diméthyl-2, 6-octadiénal), myrcène, citronellal (Oladeji et al., 2019a). <b>Autres groupes</b> : Terpénoïdes (Manvitha & Bidya, 2013 ; Promila & Madan, 2018), flavonoïdes, polyphénols, stéroïdes, tanins (Ekpenyong et al., 2014).	<b>antimalarique</b> , antibactérienne, antifongique, antiprotozoaires, antioxydante, antidiarrhéique, antimutagène, anti-inflammatoire, antihépatotoxique (Manvitha & Bidya, 2013), antitrypanosomiale, anti-HIV (Promila & Madan, 2018)
19	<i>Dalbergia katangensis</i>	RAS	RAS
20	<i>Dialium angolense</i> [Dialium evrardii Steyaert (1960)]	RAS	RAS
21	<i>Dialopsis africana</i>	Saponine (Dewildeman, 1936)	
22	<i>Ekebergia benguellensis</i>	Coumarine (Jonker et al., 1997), polyphénols, terpénoïdes (Chavez et al., 2001)	Antitumorale (Moshi et al., 2006)
23	<i>Eleusine indica</i> [Cynosurus indicus L. (1753)]	acides phénoliques, alcaloïdes, flavonoïdes, tanins, stéroïdes (Alaekwe et al., 2015 ; Desai et al., 2017)	Anti-inflammatoire (De Melo et al., 2005), <b>antimalarique</b> , antidiabétique (Okokon et al., 2010) ; Antimicrobienne, antihelminthique (Morah & Otuk, 2015), antidiurétique (Desai et al., 2017)
24	<i>Entada abyssinica</i> [Entadopsis abyssinica (Steud. ex A. Rich.) G.C.C. Gilbert & Boutique]	Alcaloïdes, anthocyanes, Flavonoïdes saponines, stéroïdes, tanins (Bashige-chiribagula et al., 2017 ; Dzoyem et al., 2017)	<b>Antimalarique</b> (Atindehou et al., 2004 ; Midiwo & Yenesew, 2007), <b>antiplasmodiale</b> (Obbo et al., 2018), anti-herpès (Radol et al., 2016), antibactérienne, antioxydante, cytotoxique (Dzoyem et al., 2017), antileishmaniale, antitrypanosomiale (Obbo et al., 2018).
25	<i>Erythrina abyssinica</i> [Chirocalyx abyssinicus (Lam. ex DC.) Hochst. (1846)]	<b>Flavonoïdes antimalarique</b> : 3-hydroxy-9-méthoxy-10-(3,3-diméthylallyl) ptérocarpène ; 7,4'-dihydroxy-2',5'-diméthoxyisoflav-3-ène (Yenesew et al., 2003). <b>Autres groupes</b> : tanins (Bunalema et al., 2011), Alcaloïdes (Karar, 2015 ; Fahmy et al., 2019) et flavonoïdes (Fahmy et al., 2018)	Anticancéreuse, antibactérienne, anti-HIV, antituberculeuse, antidiabétique (Ali et al., 2002 ; Bunalema et al., 2011 ; Kebenei et al., 2011), <b>antimalarique</b> (Onyango & Midiwo, 2019)
26	<i>Euphorbia hirta</i> [Hamaesyce hirta (L.) Millsp. (1909)]	<b>Flavonoïdes antimalariques</b> : afzéline, quercétine et myricétine (Liu et al., 2007). <b>Autres groupes</b> : Alcaloïdes, coumarines, saponines, tanins et terpénoïdes (Arsule & Sable, 2017)	<b>Antiplasmodiale</b> (Tona et al., 2004), <b>larvicide</b> (Agalya et al., 2012), antibactérienne, antioxydante, anti-inflammatoire, anticancéreuse, antidiabétique, hépatoprotectrice (Al-Snafi, 2017)

N°	Espèce [synonyme]	Composés antimalariques & groupes phytochimiques	Activités biologiques évaluées
27	<i>Flueggea virosa</i> [ <i>Phyllanthus virosus</i> Roxb. ex Willd. (1805)]	alcaloïdes, flavonoïdes, hétérosides cardiotoniques, quinones et stéroïdes (Al-Rehaily <i>et al.</i> , 2015)	<b>Antiplasmodiale</b> , antitrypanosomiale, antiarythmique (Al-Rehaily <i>et al.</i> , 2015), antitumorale (Monkodkaew <i>et al.</i> , 2009), anti-hépatite C (Chao <i>et al.</i> , 2014)
28	<i>Hypoestes triflora</i> [ <i>Justicia triflora</i> Forssk.]	Stéroïdes (Jiang <i>et al.</i> , 2001), acide benzoïque (Al Haidari, 2018)	Hépatoprotectrice (Bavhure <i>et al.</i> , 2015), antioxydante (Abdel-Sattar <i>et al.</i> , 2014)
29	<i>Isoberlinia angolensis</i> [ <i>Berlinia angolensis</i> Welw. ex Benth. (1866)]	RAS	RAS
30	<i>Isoberlinia tomentosa</i> [ <i>Berlinia tomentosa</i> Harms (1901)]	RAS	RAS
31	<i>Jatropha curcas</i> [ <i>Jatropha afrocurcas</i> Pax (1909)]	Alcaloïdes, flavonoïdes, saponines, tanins (Oyama <i>et al.</i> , 2016)	<b>Antiplasmodiale</b> (Kaou <i>et al.</i> , 2008), molluscicide (Rug & Ruppel, 2000), antifongique (Srivastava <i>et al.</i> , 2012), antioxydante (Campos <i>et al.</i> , 2012), anti-HIV (Dahake <i>et al.</i> , 2013), <b>larvicide</b> (Rampadarath <i>et al.</i> , 2016), antibactérienne (Oyama <i>et al.</i> , 2016), anti-inflammatoire (Tripathi <i>et al.</i> , 2016), antifalcémiant (Sawadogo <i>et al.</i> , 2017)
32	<i>Julbernardia paniculata</i> [ <i>Berlinia paniculata</i> Benth. (1866)]	RAS	RAS
33	<i>Lantana camara</i> [ <i>Camara vulgaris</i> Benth.]	<b>Terpénoïdes antimalariques</b> : 22~- [(S)-2-Méthylbuténoyloxy] -3-oxooléan-12-èn-28-acidoïque (Akumu, 2007) ; (E)-caryophyllène, $\alpha$ humulène (Ratsimbason <i>et al.</i> , 2009) <b>Autres groupes</b> : Alcaloïdes, coumarines, flavonoïdes, saponines, tanins, terpénoïdes (Ved <i>et al.</i> , 2018)	<b>Antiplasmodiale</b> (Weenen <i>et al.</i> , 1990), <b>antimalarique</b> (Ranpariya <i>et al.</i> , 2016), analgésique, antihémorroïdaire (Gidwani <i>et al.</i> , 2009), antibactérienne, antimitotique, antiulcéreuse, hémolytique, anti hyperglycémiant, anti-inflammatoire (Mane <i>et al.</i> , 2019)
34	<i>Leucas martinicensis</i> [ <i>Clinopodium martinicense</i> Jacq.]	Alcaloïdes, flavonoïdes, quinones, saponines, tanins (Muhammad <i>et al.</i> , 2012)	<b>antiplasmodiale</b> (Clarkson <i>et al.</i> , 2004), <b>répulsive</b> (Muhammad <i>et al.</i> , 2012), anticonvulsivante, sédative (Ugwah-Oguejiofor <i>et al.</i> , 2015), antibactérienne (Begashawu <i>et al.</i> , 2016), antioxydante, anti-inflammatoire, anti-HIV (Twilley <i>et al.</i> , 2017), antifongique (Shalini <i>et al.</i> , 2019)

N°	Espèce [synonyme]	Composés antimalariques & groupes phytochimiques	Activités biologiques évaluées
35	<i>Mangifera indica</i> [ <i>Mangifera amba</i> Forssk.]	Alcaloïdes, flavonoïdes, saponines, tanins (Somkuwar & Kamble, 2013), glycosides cardiotonique (Olasehinde <i>et al.</i> , 2018)	<b>Antiplasmodiale, antimalarique</b> , antipyrétique (Awe <i>et al.</i> , 1998, Zirihi <i>et al.</i> , 2005), anticancéreuse, antidiabétique, anti-inflammatoire, hépatoprotectrice, antihémorragique, analgésique, antiulcéreuse (Parvez <i>et al.</i> , 2016), antibactérienne (Olasehinde <i>et al.</i> , 2018)
36	<i>Moringa oleifera</i> [ <i>Hyperanthera decandra</i> Willd.]	Alcaloïdes, flavonoïdes, quinones, saponines, tanins, terpénoïdes (Ndung'u <i>et al.</i> , 2018 ; Oladeji <i>et al.</i> , 2019b)	anticancéreuse (Ndung'u <i>et al.</i> , 2018), analgésique, anti-inflammatoire, antipyrétique, antioxydante, antiulcéreuse, hépatoprotectrice, antihistaminique (Bhattacharya <i>et al.</i> , 2018), <b>antimalarique</b> (Mulisa <i>et al.</i> , 2018, Olaniran <i>et al.</i> , 2019), antibactérienne, antifongique (Oladeji <i>et al.</i> , 2019b)
37	<i>Ochna schweinfurthiana</i> [ <i>Diporidium schweinfurthianum</i> (F. Hoffm.) Tiegh. (1902).]	<b>Flavonoïde antimalarique</b> : 4,4',4''-triméthoxylophirone A (Messi <i>et al.</i> , 2016) <b>Autres groupes</b> : saponines, stéroïdes, terpénoïdes (Nyegue <i>et al.</i> , 2016), alcaloïdes, tanins (Omoniwa <i>et al.</i> , 2017)	Antioxydante (Nyegue <i>et al.</i> , 2016), <b>antimalarique</b> (Omoniwa <i>et al.</i> , 2017), Anti-inflammatoire, cytotoxique, génotoxique, antibactérienne (Djova <i>et al.</i> , 2019).
38	<i>Ocimum gratissimum</i> [ <i>Ocimum caillei</i> A. Chev. (1920)]	flavonoïdes, tanins, terpénoïdes, stéroïdes (Bashige-chiribagula <i>et al.</i> , 2017b), alcaloïdes, saponines (Bhavani <i>et al.</i> , 2019)	<b>Antiplasmodial, antimalarique</b> (Bashige-chiribagula <i>et al.</i> , 2017b ; Pandey <i>et al.</i> , 2017), <b>larvicide</b> (Afolabi <i>et al.</i> , 2018), Antibactérienne, antifongique, antidiabétique, anti-inflammatoire, antihypertensive, antioxydante, analgésique (Bhavani <i>et al.</i> , 2019)
39	<i>Phyllanthus muellerianus</i> [ <i>Diasperus muellerianus</i> Kuntze]	Hétérosides cardiotoniques (Ademoye <i>et al.</i> , 2018), alcaloïdes, flavonoïdes, saponines, stéroïdes, tanins, terpénoïdes (Akharaiyi <i>et al.</i> , 2018)	<b>Antimalarique</b> (Zirihi <i>et al.</i> , 2005), anti-inflammatoire (Boakye <i>et al.</i> , 2016), hépatoprotectrice (Ajiboye <i>et al.</i> , 2017), antibactérienne, antioxydante (Akharaiyi <i>et al.</i> , 2018), antihypertensive (Gnaléi <i>et al.</i> , 2019).
40	<i>Phyllanthus niruri</i> [ <i>Phyllanthus fraternus</i> G.L. Webster]	<b>Stéroïde antimalarique</b> : sitostéryl glucoside palmitate (Ifeoma <i>et al.</i> , 2014) <b>Autres groupes</b> : Alcaloïdes, coumarines, flavonoïdes, tanins, terpénoïdes, saponines (Danladi <i>et al.</i> , 2018)	<b>Antiplasmodiale</b> (Tona <i>et al.</i> , 2001), <b>antimalarique</b> (Mustofa <i>et al.</i> , 2007) antioxydante, hépatoprotectrice, antidiabétique, anti-inflammatoire, analgésique, hypolipémiante, anti-IVG, antibactérienne, immunomodulatrice (Danladi <i>et al.</i> , 2018)
41	<i>Physalis angulata</i> [ <i>Boberella angulata</i> (L.) E.H.L. Krause]	<b>Lactones stéroïdiques antimalariques</b> : physalines B, D, F et G (Sá <i>et al.</i> , 2011) <b>Autres groupes</b> : Alcaloïdes, flavonoïdes, stéroïdes (Sharma <i>et al.</i> , 2015)	<b>Antiplasmodiale, antimalarique</b> (Lusakibanza <i>et al.</i> , 2010), anticancéreuse, immunomodulatrice, anti-inflammatoire, anti-allergique, antibactérienne, antituberculeuse, antivirale, antitrypanosomiale, antihypertensive, anti-hyperglycémiant, anti-spasmodique (Rathi <i>et al.</i> , 2017)

N°	Espèce [synonyme]	Composés antimalariques & groupes phytochimiques	Activités biologiques évaluées
42	<i>Ptilostigma thonningii</i> [ <i>Bauhinia thonningii</i> Schumach.]	Quinones (Kwaji <i>et al.</i> , 2010 ; Afolayan <i>et al.</i> , 2018), alcaloïdes, flavonoïdes, hétérosides cardiotoniques, saponines, tanins, terpénoïdes (Nda-Umar <i>et al.</i> , 2017)	<b>Antiplasmodiale, antimalarique</b> (Kwaji <i>et al.</i> , 2010 ; Madara <i>et al.</i> , 2010), antituberculeuse, antibactérienne, cytotoxique (Njeru <i>et al.</i> , 2015)
43	<i>Psidium guajava</i> [ <i>Guajava pumila</i> (Vahl) Kuntze]	Flavonoïdes, saponines, stéroïdes, tanins ; terpénoïdes (Gutiérrez <i>et al.</i> , 2008, Ngbolua, 2018)	Antibactérienne, antitussive, antiallergique, hépatoprotectrice, anti hyperglycémiant, antihypertenseur (Gutiérrez <i>et al.</i> , 2008), <b>antiplasmodiale</b> (Kaushik <i>et al.</i> , 2015), antioxydante (Yamssi <i>et al.</i> , 2018), antidiarrhéique (Hirudkar <i>et al.</i> , 2019)
44	<i>Psorospermum corymbiferum</i> [ <i>Psorospermum guineense</i> auct.]	Quinones, stéroïdes, (Zubair <i>et al.</i> , 2009), alcaloïdes, tanins, terpénoïdes (Epifano <i>et al.</i> , 2013), hétérosides cardiotoniques (Elufioye <i>et al.</i> , 2016)	Antibactérienne (Osakwe <i>et al.</i> , 2011), antioxydante, anti-acnéique (Elufioye <i>et al.</i> , 2016)
45	<i>Rothmannia engleriana</i> [ <i>Randia engleriana</i> K. Schum. (1891)]	RAS	Neurotoxique (Moshi <i>et al.</i> , 2006)
46	<i>Senecio cineraria</i> [ <i>Jacobaea maritima</i> (L.) Pelsér & Meijden (2005)]	Alcaloïdes, flavonoïdes, tanins (Tundis <i>et al.</i> , 2007 ; Ababsa <i>et al.</i> , 2018)	Antioxydante (Souri <i>et al.</i> , 2004), Antibactérienne (Ababsa <i>et al.</i> , 2018)
47	<i>Solanecio cydoniifolius</i> [ <i>Senecio cydoniifolius</i> O. Hoffm. (1894)]	RAS	RAS
48	<i>Spilanthes mauritiana</i> [ <i>Acmella mauritiana</i> A. Rich. ex Pers. (1807)]	Alcaloïdes, flavonoïdes, quinones, saponines, tanins, terpénoïdes, stéroïdes (Masoko, 2017)	<b>Larvicide</b> , antioxydante, antibactérienne (Masoko, 2017)
49	<i>Syzygium cordatum</i> [ <i>Eugenia cordata</i> (Hochst. ex C. Krauss) Lawson (1871)]	Anthocyanes, flavonoïdes, tanins, terpénoïdes (Maroyi, 2018)	<b>Antiplasmodiale</b> (Clarkson <i>et al.</i> , 2004 ; Bapela <i>et al.</i> , 2014 ; Nondo <i>et al.</i> , 2016), antibactérienne, antifongique, antidiarrhéique, antidiabétique, anti-inflammatoire, antioxydante (Maroyi, 2018)
50	<i>Tagetes minuta</i> [ <i>Tagetes glandulosa</i> Link (1822)]	Alcaloïdes, flavonoïdes, saponines, tanins, terpénoïdes (HadjiaKhoondi <i>et al.</i> , 2005)	<b>Antiplasmodiale</b> , antileishmaniale, antitrypanosomiale (Shahzadi <i>et al.</i> , 2010 ; Al-Musayeib <i>et al.</i> , 2012), <b>larvicide</b> , phytotoxique (Ruiz <i>et al.</i> , 2011), antifongique (Xu <i>et al.</i> , 2012)
51	<i>Tithonia diversifolia</i> [ <i>Mirasolia diversifolia</i> Hemsl. (1881)]	<b>Terpénoïde antimalarique</b> : Tagitinine C (Goffin <i>et al.</i> , 2002)	inflammatoire (Rüngeler <i>et al.</i> , 1998), anticancéreuse (Gu <i>et al.</i> , 2002), anti- antibactérienne (Obafemi <i>et al.</i> , 2006), <b>antimalarique</b> (Afolayan <i>et al.</i> , 2016), anti-hyperglycémiant (Zhao <i>et al.</i> , 2012 ; Sari <i>et al.</i> , 2018), antioxydante (Ang <i>et al.</i> , 2019)

N°	Espèce [synonyme]	Composés antimalariques & groupes phytochimiques	Activités biologiques évaluées
		<b>Autres groupes</b> : flavonoïdes, hétérosides cardiotoniques, tanins, terpénoïdes, (Otusanya & Ilori, 2012)	
52	<i>Trema orientalis</i> [ <i>Sponia orientalis</i> (L.) Planch. (1848)]	Flavonoïdes, saponines, tanins, terpénoïdes (Adjileye <i>et al.</i> , 2019)	<b>Antiplasmodiale, antimalarique</b> (Olanlokun <i>et al.</i> , 2017 ; Oyebola <i>et al.</i> , 2017), Antibactérienne (Rahman <i>et al.</i> , 2018), antitumorale, cytotoxique (Rana <i>et al.</i> , 2018)
53	<i>Vernonia amygdalina</i> [ <i>Gymnanthemum amygdalinum</i> (Delile) Sch. Bip. ex Walp. (1843)]	Alcaloïdes, flavonoïdes, quinones, saponines, stéroïdes, tanins (Kadiri & Olawoye, 2016), terpénoïdes (Lyumugabe <i>et al.</i> , 2017)	antioxydante, hépatoprotectrice, antibactérienne (Kadiri & Olawoye, 2016), analgésique, antipyrétique (Tijjani <i>et al.</i> , 2017), antidiabétique, anti-hyperglycémiant (Katemo <i>et al.</i> , 2018), <b>antimalarique</b> (Bihonegn <i>et al.</i> , 2019)
		RAS : rien à signaler	

Les informations bibliographiques réunies dans le tableau VIII montrent que :

i) Quarante-deux plantes sur les 53 (79,2 %), sont connues du point de vue phytochimique et contiennent plusieurs groupes dont certains comportent des composés antimalariques. Ce sont notamment des alcaloïdes (30 plantes, soit 56,6 %), des anthocyanes (3 plantes, soit 5,6 %), des coumarines (5 plantes, soit 9,4 %), des flavonoïdes (38 plantes, soit 71,7 %), des hétérosides cardiotoniques (7 plantes, soit 13,2 %), des quinones (10 plantes, soit 18,9 %), des saponines (20 plantes, soit 37,7 %), des stéroïdes (19 plantes, soit 35,8 %), des tanins (32 plantes, soit 60,3 %) et des terpénoïdes (26 plantes, soit 49 %) ;

ii) Douze plantes parmi les 53 soit 22,6 % ont conduit à l'isolement de molécules antimalariques. Ces molécules appartiennent à la classe de flavonoïdes (5 plantes), des limonoïdes (1 plante), des polyacétylènes (1 plante), des stéroïdes (2 plantes) et des terpénoïdes (4 plantes) ;

iii) Aucune information phytochimique n'est rapportée pour 11 espèces végétales, *Aframomum laurentii*, *Clematis villosa*, *Crassocephalum montuosum*, *Crassocephalum picridifolium*, *Dalbergia katangensis*, *Dialium angolense*, *Isoberlinia angolensis*, *Isoberlinia tomentosa*, *Julbernardia paniculata*, *Rothmannia engleriana* et *Solanecio cydoniifolius* ;

iv) Parmi les 53 plantes, 43 (81,1 %) ont déjà été étudiées pour plusieurs propriétés incluant des propriétés antiplasmodiale *in vivo* ou *in vitro*, antihelminthique, hypoglycémiant, antibactérienne, cytotoxique, anti-inflammatoire, antitumorale, antihypertenseur, immunosuppressive, antioxydante, anticancéreuse, antitrypasomiale, acaricide, immunomodulatrice, antifongique, hépatoprotectrice, larvicide, antidiabétique, antidiarrhéique, immunostimulante, antiprotozoaire, antihépatotoxique, antidiurétique, anti-HIV, antituberculeuse, anti-hépatite C, antifalcémiant, analgésique, antihémorroïdaire, hémolytique, anticonvulsivante, antihémorragique, antiulcéreuse, antihistaminique, génotoxique, hypolipidémiant, antiallergique, antitussive, anti-acnéique, neurotoxique, phytotoxique et antipyrétique ;

v) Trente-cinq (66 %) plantes ont déjà été étudiées pour l'activité antiplasmodiale et 7 pour leur activité antivectorielle contre l'anophèle. Dans cette dernière catégorie, 6 plantes ont été étudiées à la fois pour l'activité antiplasmodiale et larvicide. Ainsi, les plantes étudiées expérimentalement pour leur utilisation dans la lutte contre la malaria représentent 67,9 % des 53 plantes ;

vi) Dix-huit plantes (33,9 %) sont méconnues dans la littérature du point de vue activité antiplasmodiale. C'est le cas d'*Aframomum laurentii*, *Chenopodium opulifolium*, *Clematis villosa*, *Crassocephalum montuosum*, *Crassocephalum picridifolium*, *Dalbergia katangensis*, *Dialium angolense*, *Dialopsis africana*, *Ekebergia benguellensis*, *Hypoestes triflora*, *Isoberlinia*

*angolensis*, *Isoberlinia tomentosa*, *Julbernardia paniculata*, *Psorospermum corymbiferum*, *Rothmannia engleriana*, *Senecio cineraria*, *Solanecio cydoniifolius* et *Spilanthes mauritiana* ;

vii) Onze plantes (20,7 %) sont à la fois méconnues du point de vue phytochimique et du point de vue activité antiplasmodiale. Il s'agit d'*Aframomum laurentii*, *Clematis villosa*, *Crassocephalum montuosum*, *Crassocephalum picridifolium*, *Dalbergia katangensis*, *Dialium angolense*, *Isoberlinia angolensis*, *Isoberlinia tomentosa*, *Julbernardia paniculata*, *Rothmannia engleriana* et *Solanecio cydoniifolius*. À l'exception de *Clematis villosa* et *Ekebergia benguelensis*, les 9 autres plantes sont

Cette revue de la littérature sur les 53 plantes issues de l'enquête montre que la plupart d'entre elles sont connues du point de vue ethnobotanique et phytochimique. Ces plantes sont, en majorité, utilisées comme antimalariques en médecine traditionnelle, bien au-delà de la région couverte par notre étude. Par ailleurs, l'activité antiplasmodiale de certaines d'entre elles a déjà été évaluée et des molécules actives ont même été isolées. Cette revue montre également que deux plantes parmi les 53 sont méconnues du point de vue ethnobotanique, phytochimique et pharmacologique.

### I.3.2. Description de *Dialium angolense* Welw. ex Oliv. (Fabaceae)

Les paragraphes qui suivent complètent les informations bibliographiques sur *Dialium angolense* notamment en rapport avec sa position taxonomique, ses synonymes, ses noms vernaculaires, sa distribution géographique ainsi que sa description botanique.



7a. Specimen de l'herbarium Kew- K000417533 Herbarium, RBG Kew



7b. Inflorescence et feuilles lors de la récolte par nous-même



7c. Feuilles et fruits lors de la récolte par nous-même à Bagira (RDC)

Figure 7. Quelques organes de *Dialium angolense* Welw. ex Oliv. (Fabaceae)

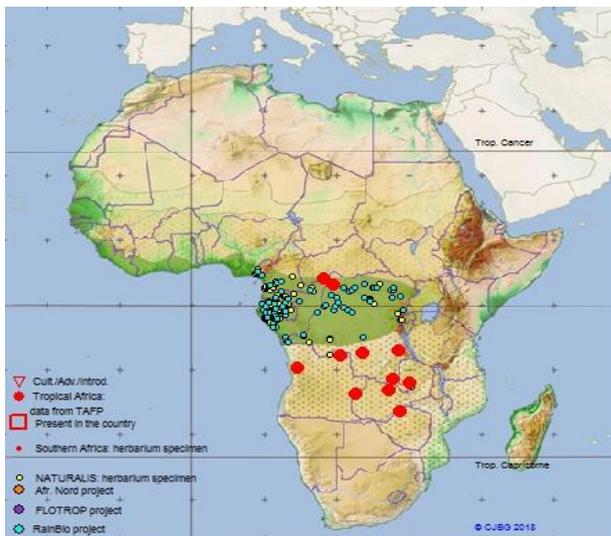
### I.3.2.1. Position taxonomique et synonyme de *Dialium angolense*

*Dialium angolense* appartient au règne *Plantae*, à l'embranchement des *Angiospermes*, à la classe de *Magnoliopsida*, à l'ordre des *Fabales*, à la Famille des *Fabaceae*, à la sous-famille de *Dialioideae* et au genre *Dialium* (LPWG, 2017).

Plusieurs bases de données dont *Plants of the World – Kew*, *GBIF : Global Biodiversity information Facility*, *Global Species*, *Tela botanica*, *Useful Tropical plants*, *African plant database*, s'accordent sur *Dialium evrardii* Steyaert comme synonyme de *Dialium angolense*. Cependant à côté de ce synonyme, la base des données PROTA rapporte que cette espèce porte également le nom de *Dialium pachyphyllum* Harms, une espèce considérée par les autres précitées comme différente de *D. angolense*. De ce fait, dans cette étude, nous considérons *D. evrardii* Steyaert comme le seul synonyme de *D. angolense*.

### I.3.2.2. Noms et distribution géographique de *Dialium angolense*

*D. angolense* porte plusieurs noms vernaculaires selon les langues de différentes tribus et ethnies africaines. Ce sont notamment *kizimya* (shi) ; *mulandeye* (swahili) ; *bindula* (fulero), *kabalala* (bemba) ou *muputa mupia* (tabwa). D'autres noms sont plutôt rattachés à la région où la plante est localisée à l'exemple de *kokota* à Kananga, *kasombosombo* à Kaniama, *kufungo-kakoma* à Lukafu, *musambi* à Nyunzu et *makumbe* à Nkundo. Au Gabon, elle porte le nom de *eyoum* et en Angola, *baboen* (Meerts & Hasson, 2017 ; Bondjengo *et al.*, 2017).



**Figure 8. Distribution géographique de *Dialium angolense* en Afrique (Exell & Wild, 2007).**

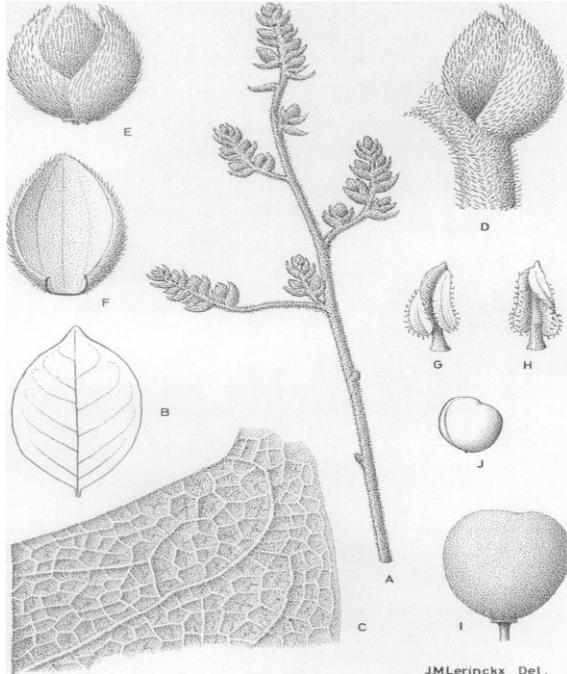
*D. angolense* est native de l'Afrique subtropicale (Figure 8). Elle est retrouvée notamment au sud de la République Centrafricaine, en Guinée équatoriale, au Gabon, au Congo-Brazzaville, en RDC, en Angola, en Zambie et au Zimbabwe (Meunier, 2015 ; Bondjengo *et al.*, 2017).

Cette espèce se rencontre dans des galeries et forêts sempervirentes frangeantes, des forêts, des rives des lacs, des dunes et des roches de quartz (Malaisse, 1997).

### I.3.2.3. Description botanique de *Dialium angolense*

*Dialium angolense* est un arbre pouvant atteindre 15 mètres de haut et 1 mètre de diamètre de tronc.

Sa cime est large et son écorce lisse et grise. Ses jeunes branches sont pubescentes. S'agissant de



**Figure 9.** Esquisse de *Dialium angolense* d'après Steyaert (1960) isotype *D. evrardii* récolté dans le district de l'Ubangi-Uélé (RDC).

ses feuilles, le pétiole et les rachis sont pubescents et longs de 1,5–5 cm ; ses folioles sont généralement au nombre de 3 ; une quatrième est rare et est insérée latéralement juste en dessous de la borne terminale sur les feuilles isolées. La paire inférieure est opposée ou subopposée et mesure (2) 2,5–4,5 (6,5) × (1,2) 1,5–3 (4) cm. Ces feuilles sont toutes elliptiques ou larges elliptiques ou légèrement ovales, cunéiformes à arrondies à la base, arrondies ou émarginées à obtues ou quelque peu acuminées ; leur apex est coriace, glabre dessus, glabre ou finement pubescent, particulièrement sur la nervure centrale, en dessous ; leur pétiole de 1,5–3 (4) mm de long est pubescent. Ses fleurs jaunâtres, de 7,5–9,5 mm de diamètre, en panicules, peuvent atteindre 12 × 10

cm. Elles présentent des axes de l'inflorescence pubescents ou tomenteux bruns et des pédicelles de 2,5–4 mm. Ses bourgeons peuvent atteindre 3–4 mm de long ; ses sépales de 2,3–3,5 mm de long, sont pubescents gris ou gris-brun à l'extérieur et crème-blanc à profonde à l'intérieur. Ses pétales dont 1 d'environ 2,5 mm de long sont ovales, insérés entre les étamines et se chevauchent dans le bouton. Ses deux étamines sont insérées en face de deux sépales adjacents, leurs filaments sont fortement géciculés autour de leur milieu et leurs anthères sont longues de 1,7–2 mm. Son ovaire d'environ 1,5 mm de long est tomenteux brun ou brun noirâtre ; son style est long de 2–2,5 mm et glabre. Ses fruits de 1,7–2 × 1,5–1,7 cm sont comprimés latéralement, obliques, avec un style persistant en apiculus court à l'apex, tomenteux brun ou brun noirâtre. Ils portent une graine par fruit. Ces graines sont brunes, brillantes aux dimensions de 8–10 × 6,5–7,5 × 3,5 mm et ± lenticulaires (Rojo, 1982 ; Exell & Wild, 2007).

## **I.4. Objectifs de la thèse**

Les différents paragraphes susmentionnés permettent de comprendre que malgré les efforts fournis à plusieurs niveaux, la malaria reste une menace importante de la santé des populations aussi bien au niveau mondial qu'à l'échelle nationale ; l'approche ethnobotanique se présente comme une alternative crédible parmi les initiatives multisectorielles de la lutte antimalarique. Plusieurs études sur les plantes ont conduit à l'isolement de principes antimalariques et à la mise au point des médicaments traditionnels améliorés aussi bien à l'échelle international que national. En RDC, plusieurs coins de la région ont fait l'objet d'investigations ethnopharmacologiques mais l'Est de la RDC semble insuffisamment investigué. C'est dans ce contexte que cette étude s'est fixé comme objectif général de contribuer à la réduction de la morbidité et la mortalité de la malaria par l'approche ethnopharmacologique valorisant ainsi à l'occasion la médecine traditionnelle congolaise dans la lutte antimalarique. Cinq objectifs opérationnels sont assignés à cette étude notamment :

1. Répertoire des plantes et des recettes à base de plantes utilisées en médecine traditionnelle à Bagira (RDC) dans le traitement de la malaria ;
2. Identifier de grands groupes des métabolites secondaires à potentiel antiplasmodial présents dans les plantes répertoriées ;
3. Sélectionner la plante la plus intéressante parmi celles répertoriées à Bagira. Cette sélection devra porter sur la fréquence de citations lors de l'enquête, l'absence d'études d'évaluation d'activité antimalariques antérieures, la forte activité antiplasmodiale et la faible toxicité ;
4. Isoler et caractériser un principe antimalarique au sein de la plante sélectionnée et ;
5. Evaluer les potentialités antioxydantes, antibactériennes, antihépatotoxiques et hépatoprotectrices de la plante sélectionnée ;

Ces objectifs opérationnels sont rencontrés dans les travaux personnels qui sont présentés dans la partie qui suit.

**Deuxième partie :**  
**TRAVAUX PERSONNELS**

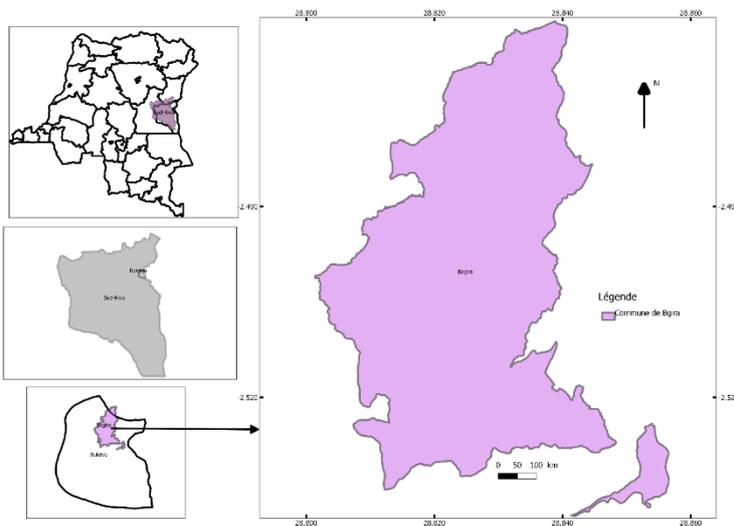
## II. TRAVAUX PERSONNELS

Cette partie est consacrée aux travaux personnels réalisés dans le cadre de cette étude. Y sont abordés, le cadre expérimental, la méthodologie suivie, les protocoles expérimentaux ainsi que les résultats obtenus et leur discussion.

### II.1. Cadre expérimental

Le cadre qui a servi pour collecter les informations ethnobotaniques ainsi que les cadres qui ont permis de réaliser les différentes expérimentations sont décrites dans ce point.

#### II.1.1. Bagira



**Figure 10. Commune de Bagira dans la ville de Bukavu au Sud-Kivu (RDC) (échelle 1/10000 m)**

Bagira a servi de cadre pour l'enquête ethnobotanique. Ce cadre se situe dans la ville de Bukavu, dans la province du Sud-Kivu en RD Congo, entre 2° (28-30)' latitude sud et 28° (48-50)' longitude est. Son altitude varie entre 1488 et 2008 mètres. Avec une superficie de 37,6 Km<sup>2</sup> soit 65,9 % de la ville, elle constitue sa plus grande municipalité. Elle est limitée au nord par la rivière Nyamuhinga, au sud par la rivière Tshula, à l'est par le lac Kivu et à l'ouest par la chaîne de montagne Mbongwe. Avec une température moyenne annuelle de  $20 \pm 2$  °C, la municipalité connaît un climat tropical humide à deux saisons bien tranchées : la saison sèche et la saison de pluie, cette dernière étant la plus longue (septembre à mars). Sa population en majorité jeune de 5 à 49 ans (73,6 %) est estimée à 216.391 habitants en 2018 et répartie dans six secteurs : Chikera, Ciriri, Kasha, Mulambula, Lumumba et Nyakavogo. Ces secteurs sont subdivisés en dix quartiers. La municipalité connaît un brassage ethnoculturel dont les shi (71 %) et les rega (26 %) constituent les ethnies majoritaires (Commune de Bagira, 2019).

## II.1.2. Laboratoires d'expérimentations

Les différentes expérimentations ont été effectuées dans six laboratoires.

*Le Laboratoire de Chimie Thérapeutique et de Pharmacognosie* de l'Université de Mons a servi de cadre pour la réalisation des tests d'évaluation de l'activité antiplasmodiale, antioxydante et inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne, le fractionnement, l'isolement et la caractérisation de la molécule active. Ce laboratoire se situe au n°115 du bâtiment six de l'Université de Mons, au numéro 25 de l'avenue Chemin du Champ de Mars 7000 Mons, Belgique.

*Le Laboratoire de Pharmacognosie* de l'Université de Lubumbashi est situé au numéro 27 de l'avenue Kato dans le quartier Industriel de la commune de Kampemba, dans la ville de Lubumbashi en RD Congo. Il a servi de cadre pour l'évaluation de l'activité antioxydante, l'activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne, le criblage de grands groupes phytochimiques, l'évaluation des activités hépatoprotectrice et antihépatotoxique et l'évaluation de la toxicité aiguë et subaiguë.

*Le laboratoire de l'Institut National de Recherches Biomédicales (INRB)* de Kinshasa (laboratoire Max Planck Institute/Luikotal Bonobo Projet, local A3/INRB) a permis de réaliser les tests d'activité antiplasmodiale *in vitro*, les coupes histologiques et les tests *in vivo* ainsi que ceux de toxicité. Ce laboratoire se situe au 5345 de l'avenue de la Démocratie (ex avenue des Huileries), de la commune de la Gombe dans la ville province de Kinshasa en RDC.

*Le laboratoire de Pharmacologie de l'Institut Malgache de Recherche Appliquée* a rendu possible les tests d'activité antimalarique sur *P. yoelii*. Ce laboratoire se situe au numéro 76 de l'avenue Avarabohitra Itaosy Antananarivo 102 Madagascar.

*Le Centre National de Recherche Environnementale de Madagascar*, sis au 39, Rue Rasamimanana Fiadanana, BP 1739. Antananarivo 101 Madagascar a servi de cadre pour les tests d'activité antimicrobienne.

*Le Grand Laboratoire Provincial de Lubumbashi* où ont été effectués des analyses hématologiques et biochimiques ainsi que le test d'activité antimicrobienne se situe au 491 de l'avenue Likasi au quartier Camp Assistants, dans la commune et la ville de Lubumbashi.

## **II.2. Méthodologie & assurance qualité**

Plusieurs méthodes ont été utilisées au cours de cette étude pour générer les différents résultats. Dans ce point nous présentons la méthodologie utilisée au cours de cette étude et un paragraphe présente succinctement les éléments de l'assurance qualité des résultats trouvés.

### **II.2.1. Méthodologie**

#### **II.2.1.1. Collecte des données ethnobotaniques, récolte et identification des plantes**

L'enquête a été conduite par interview libre en s'appuyant sur un questionnaire-guide. Ce dernier inspiré des travaux de Ssegawa et Kasenene (2007b) est présenté à l'annexe. Les informateurs (personnes ressources) ont été sélectionnés par boule de neige sur base d'indications des autres praticiens de la médecine traditionnelle de la région et/ou sur base des allégations de la population de Bagira. L'exploitation des données personnelles a suivi le principe d'anonymisation énoncé par la déclaration d'Helsinki (World Medical Association, 2008).

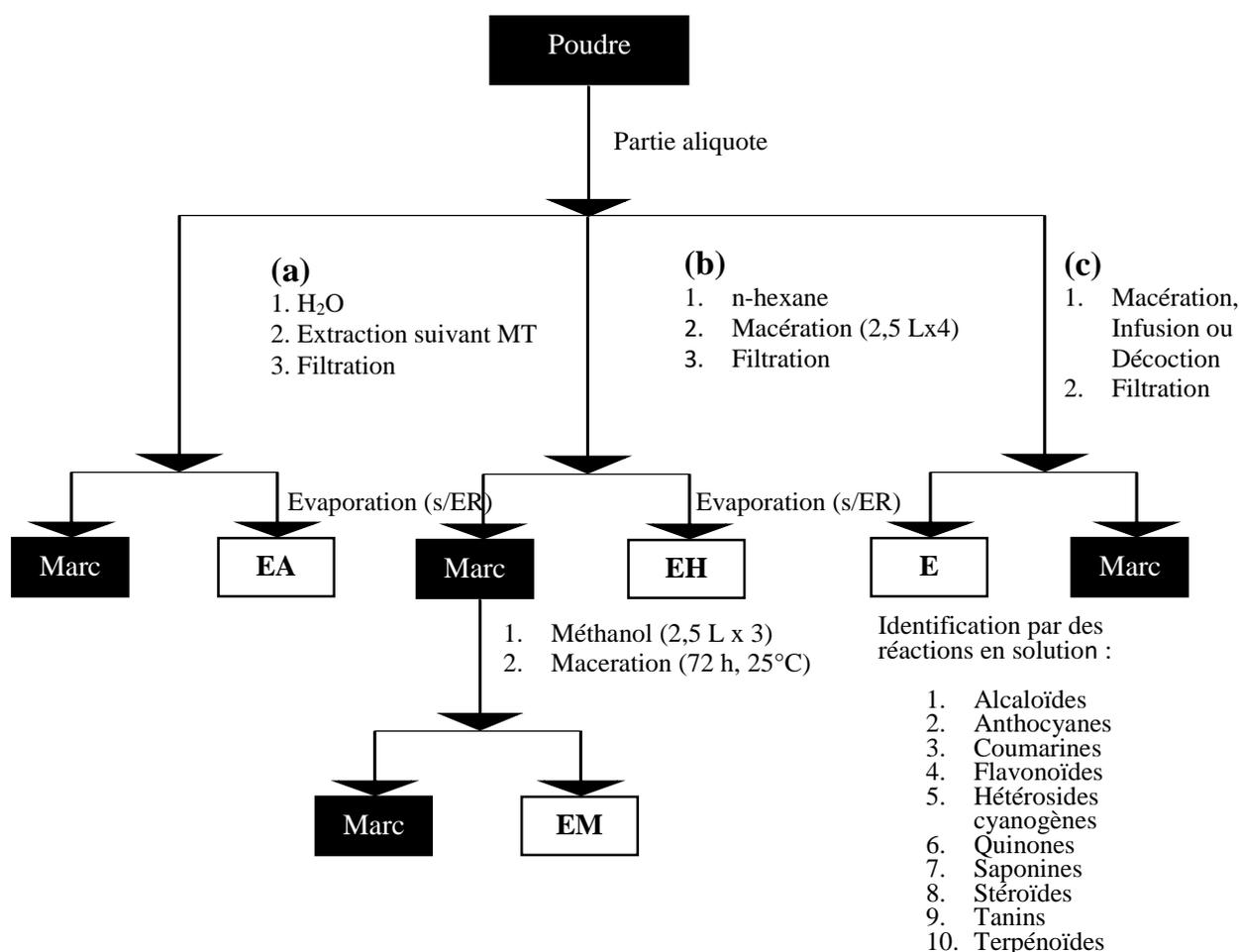
Comme le suggèrent Nina *et al.* (2004) sur la conduite à tenir lors de l'enquête ethnobotanique sur les plantes antimalariques, les plantes ont été récoltées en compagnie de l'informateur et identifiées au pied de la plante. A cette occasion, en accord avec les directives de Daly & Beck (1996), des coordonnées (GPS) ont été prélevées et des herbiers constitués en trois exemplaires. Le premier herbier a été déposé à l'herbarium de l'IRS Lwiro à Bukavu où l'identification a été effectuée, le deuxième à l'herbarium de l'INERA KIPOPO à Lubumbashi et le troisième à l'herbarium de Meise en Belgique. Tous les organes disponibles ont été récoltés pour le criblage phytochimique. L'organe utilisé pour les tests biologiques a été celui renseigné par les tradipraticiens comme antimalarique.

#### **II.2.1.2. Traitement physique des échantillons**

Les échantillons ont été séchés à l'ombre, à l'air libre, à l'abri de la lumière. Ils ont ensuite été grossièrement broyés à l'aide d'un mortier et d'un pilon en bois, puis affinés par un moulin en inox. C'est la poudre obtenue qui a servi à l'obtention d'extraits.

#### **II.2.1.3. Obtention de différents extraits**

Nous avons réparti la poudre de la matière végétale en 3 parties ; la première partie (a) a permis de préparer les extraits aqueux (EA), la deuxième (b), les extraits n-hexaniques (EH) et méthanoliques (EM). La troisième partie (c) a permis de réaliser un criblage phytochimique (Figure 11).



**Figure 11. Obtention de différents extraits.**

Les extraits aqueux (EA) ont été obtenus en suivant la recette utilisée en médecine traditionnelle (tableau XV, page 89) ; EM : extrait méthanolique ; EH : extrait n-hexanique ; MT : médecine traditionnelle ; S/ER : sous évaporateur rotatif.

#### II.2.1.4. Critères de sélection de plantes

Parmi les 53 plantes issues de l'enquête ethnobotanique, quatre critères ont permis de choisir *Dialium angolense* pour l'isolement d'une molécule active ainsi que l'évaluation d'autres activités biologiques. Ces critères sont :

1. Une revue de la littérature sur les plantes répertoriées. En effet, la présence d'une étude d'activité antimalarique sur la plante a constitué un critère d'exclusion de celle-ci ; l'application de ce critère a permis de retenir 18 plantes parmi les 53 ;
2. Une fréquence de citations lors de l'enquête. Ont été incluses toutes les plantes ayant satisfait le critère précédent et ayant en plus présenté une fréquence de citations représentative  $\geq 10\%$  de personnes ressources consultés, soit les plantes citées par au moins 9 informateurs. L'application de ce critère a permis de retenir 10 plantes parmi les 18 ;

3. L'activité antiplasmodiale (*in vitro* ou *in vivo*). Celle-ci a permis de ranger les plantes suivant leur activité et de retenir les plantes très actives ( $CI_{50} \leq 5 \mu\text{g/mL}$ ). L'application de ce critère a permis de retenir deux plantes parmi les 10.
4. la toxicité aiguë : deux éléments de toxicité ont permis de sélectionner une plante notamment, la  $DL_{50}$  et la dose maximale tolérée (DMT). Ce critère a été couplé avec l'activité *in vivo*. A été sélectionnée la plante la moins toxique mais la plus active soit celle qui a présenté les valeurs les plus élevées de  $DL_{50}$  et de la DMT contre les valeurs les plus basses de la  $DE_{50}$ . L'application de ce critère a permis de choisir *Dialium angolense* pour le fractionnement bioguidé et les autres études d'activités biologiques.

## II.2.2. Assurance qualité des résultats

La méthodologie utilisée dans la présente thèse recourt aux méthodes standards utilisées dans un environnement approprié avec le matériel adéquat. Les résultats qui en découlent peuvent ainsi être reproductibles et donc fiables, comme l'exige la norme ISO/CEI 17025 (2005).

Le personnel qui a accompli des tâches spécifiques pour la réalisation de ce travail possède une expertise sur la base d'un niveau d'études, d'une formation et d'une expérience avérée et appropriée.

En effet, les travaux expérimentaux ont été réalisés principalement dans 2 institutions universitaires, Université de Mons (UMONS) et Université de Lubumbashi (UNILU). Les travaux d'identification, d'extraction des substances, de la purification de ces dernières et de l'évaluation des activités thérapeutiques ont été réalisés dans ces deux institutions ainsi que d'autres centres de recherche et de formation comme décrit dans la section du cadre expérimental (II.1.2.).

Les laboratoires où nous avons effectué nos expériences sont équipés des appareils de mesure et d'analyses appropriés au travail que nous y avons effectué (Annexe I). Ces équipements ont été régulièrement contrôlés et calibrés pour un bon fonctionnement. Leur manipulation a été effectuée par un personnel autorisé en conformité avec les instructions à jour concernant leur utilisation et leur entretien tel que mentionné dans les manuels appropriés fournis par les fabricants. L'acquisition, le traitement et l'enregistrement des données avec des appareils automatisés ont été effectués par les outils informatiques utilisant des logiciels validés afin d'obtenir l'exactitude requise et conforme aux spécifications pertinentes. La verrerie utilisée a été de classe A, c'est-à-dire ayant une tolérance inférieure à 0,2 % sur le volume indiqué. Les réactifs et les solvants (annexe I) ont été de qualité certifiée par les fournisseurs.

Le matériel végétal a été récolté en conformité avec les exigences de la Pharmacopée européenne et de l'OMS relatives aux drogues végétales en le respect des étapes a été de rigueur : récolte,

élimination des impuretés, conservation et d'étiquetage (WHO, 1998 ; 2003 ; Ph Eur, 2017). L'identification botanique a été effectuée par comparaison aux herbiers de références de l'IRS LWIRO, de l'INERA KIPOPO et de MEISE.

L'extraction, réalisée à l'aide de l'eau et des solvants organiques, s'est effectuée entre 30-40 °C sous vide lorsque l'évaporation a été requise. Les méthodes utilisées pour le criblage chimique de grands groupes phytochimiques d'intérêts thérapeutiques sont des méthodes classiques basées sur des réactions de coloration, de précipitation ou de formation de mousse (Abisch & Reichstein, 1960 ; Dohou *et al.*, 2003 ; Bruneton, 2009).

L'évaluation de l'activité antiplasmodiale, antioxydante, antihépatotoxique, hépatoprotectrice, antimicrobienne et toxique a été réalisée en utilisant des méthodes de référence (Peters, 1975; Tona *et al.*, 1999; Manzocco *et al.*, 1998 ; Tripathi *et al.*, 2004 ; Balouiri *et al.*, 2016 ; El-Shaibany *et al.*, 2016) des souches ou des substrats standards et des animaux appropriés de laboratoire.

La purification a été rendue possible grâce à la chromatographie sur colonne de silice (Fabre *et al.*, 2001 ; Liang *et al.*, 2011). Pour garantir l'efficacité des colonnes, le débit a été maintenu constant et le flux de la colonne n'a pas été interrompu après avoir chargé le produit. Les réactifs de révélation chromatographique sur couches minces ont été préparés selon des méthodes standards (Wagner & Bladt, 1996).

## II.3. Protocoles expérimentaux

Ce point reprend le matériel sur lequel des expérimentations ont été effectuées et les procédures utilisées lors de ces expérimentations. Le matériel de laboratoire, la verrerie, les appareils, les réactifs et solvants sont repris en annexe (annexe I).

### II.3.1. Matériel végétal

Le matériel végétal utilisé au cours de cette étude a été constitué de différents organes de 53 plantes comprenant les feuilles, les écorces de tige, les écorces de racines, les racines, les parties aériennes, le fruit, la plante entière ou les fleurs de chaque espèce selon le cas (tableaux XIV et XVI). Pour *Dialium angolense*, plante ayant satisfait à tous les critères de sélection, les organes utilisés ont été essentiellement les feuilles et les fruits.

### II.3.2. Animaux de laboratoire

Les animaux de laboratoire utilisés au cours de cette étude étaient constitués de *Mus musculus* ou souris swiss de  $21,5 \pm 3,4$  (extrêmes : 19- 25) g, *Mus norvegicus* ou rats de  $250,7 \pm 10,3$  (extrêmes : 240– 261) g et *Cavia porcellus* de  $357,4 \pm 11,5$  (extrêmes : 346- 369) g ou cobayes ou cochon d'Inde. Seuls les animaux mâles ont été utilisés pour améliorer la maîtrise des conditions de travail. Cette situation constitue néanmoins une limite dans la mesure où elle ne nous permet pas notamment d'accéder au comportement des femelles vis-à-vis des extraits.

*Mus musculus* étaient âgés de six semaines et fournis par le laboratoire de l'INRB et de l'Institut Malgache de Recherche Appliquée où se sont effectués les tests de l'évaluation de l'activité antiplasmodiale *in vivo*. Ces animaux sont utilisés dans la plupart des criblages antiplasmodiaux *in vivo* (Dabo *et al.*, 2016 ; Singh *et al.* (2017 ; Orabueze *et al.*, 2019).

*Mus norvegicus* âgés de sept semaines et fournis non seulement par le laboratoire de l'INRB mais aussi par le laboratoire de pharmacologie de l'Institut Malgache de Recherche Appliquée (IMRA), ont servi lors de l'évaluation de la toxicité *in vivo* comme dans les études toxicologiques antérieures (Etame-Loe *et al.*, 2018 ; Kio *et al.*, 2018).

*Cavia porcellus* utilisés dans cette étude étaient âgés de dix semaines. Ils ont, comme dans plusieurs travaux (Habitu *et al.*, 2008 ; Mossa *et al.*, 2015), servi à l'évaluation de l'activité antihépatotoxique et hépatoprotectrice *stricto sensu* et étaient fournis par des éleveurs locaux de Kipushi (RDC).

### II.3.3. Souches microbiennes

Ont été utilisées au cours de cette étude, les souches plasmodiales, *Plasmodium falciparum* (3D7 : MRA-102, USA et W2), *Plasmodium yoelii* MDR et *Plasmodium berghei* ANKA respectivement pour l'évaluation de l'activité antiplasmodiale *in vitro* et *in vivo* pour les deux dernières souches. Ces souches sont souvent utilisées dans des criblages antiplasmodiaux (Kaushik *et al.*, 2015 ; Freire *et al.*, 2019 ; Kwansa-Bentum *et al.*, 2019). Elles ont été fournies par les laboratoires respectifs où les tests se sont effectués.

Le solde des souches microbiennes a été constitué des bactéries et fungi utilisés lors du criblage de l'activité antibactérienne et antifongique. Les caractéristiques de ces souches sont consignées dans le tableau IX.

**Tableau IX. Caractéristiques des souches utilisées lors de l'évaluation d'activité antibactérienne et antifongique d'extraits de *Dialium angolense*.**

Souches microbiennes utilisées	Habitats	Infections
<i>Salmonella typhi</i> ATCC 14028	Matières fécales et eaux	Toxi-infection alimentaire (Nurjayadi <i>et al.</i> , 2019)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	Voies respiratoires	Pneumonie, méningites, sepsis (Diop <i>et al.</i> , 2018)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Urines et voies respiratoires	Urinaire, plaies (Li <i>et al.</i> , 2019 ; Sahu <i>et al.</i> , 2019).
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	Matières fécales, aliments contaminés et eaux usées.	Urinaire, plaies et diarrhées (Saeed <i>et al.</i> , 2018 ; Schuetz, 2019)
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	Muqueuses buccales et plis génitaux, muguet	Infections sexuellement transmissibles (Hoffman <i>et al.</i> , 2019)

### II.3.4. Erythrocytes

Le concentré érythrocytaire (O Rh<sup>+</sup>) utilisé au cours de cette étude a été fourni par la Croix Rouge de la Belgique et l'INRB. Il a permis de préparer et de renouveler le milieu de culture lors de tests d'évaluation de l'activité antiplasmodiale comme dans les travaux de Jonville (2011) et de Lusakibanza (2012).

### II.3.5. Hémine et DPPH

L'hémine est la forme oxydée de l'hème (Giraud *et al.*, 2002). Sa polymérisation donne l'hémozoïne *in vivo* ou la  $\beta$ -hématine *in vitro*. Cette substance constitue un substrat de choix dans la synthèse *in vitro* de la  $\beta$ -hématine (Slater *et al.*, 1991 ; Bohle & Helms, 1993). L'hémine utilisée dans la présente étude a été fournie par Sigma Aldrich. Il a servi de substrat de la synthèse

de la  $\beta$ -hématine lors du test de l'évaluation de l'activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne. De la poudre d'hémimine, une solution d'hématine à 7,5 mM dans NaOH 0,1M a été préparée.

Le DPPH est un radical libre stable en vertu de la délocalisation de son électron libre sur la molécule. Cette délocalisation donne lieu à une coloration mauve. En présence d'un donneur des radicaux hydrogènes, le DPPH se réduit et sa coloration vire de mauve à jaunâtre.

Cette propriété est exploitée pour évaluer le pouvoir antiradicalaire des composés (Manzocco *et al.*, 1998). Des auteurs, notamment Popovic *et al.* (2009), Soare *et al.* (2012), Stankovic & Topuzovic (2012), utilisent le DPPH comme un des substrats de référence pour évaluer le pouvoir antiradicalaire des substances d'origine végétale. Dans les travaux d'évaluation d'activité antioxydante par la méthode du DPPH, l'absorbance est mesurée soit à 492 nm (Shikanga *et al.*, 2010), soit à 540 nm (Liebenberg, 2004). Dans cette étude les absorbances ont été mesurées à 492 nm.

Le DPPH utilisé dans cette étude a servi à l'évaluation de l'activité antioxydante des extraits. La solution a été préparée à 0,002 % (m/v) dans le méthanol.

### II.3.6. Culture des souches de *Plasmodium falciparum*

La mise en culture continue des souches plasmodiales a été réalisée suivant la méthode mise au point par Trager et Jensen (1976) et reprise par Frédérick *et al.* (2001a). Les manipulations ont été effectuées dans des conditions stériles sous hotte à flux laminaire.

Les parasites au stade érythrocytaire ont été maintenus en culture à 37 °C dans des globules rouges humains sous une atmosphère de 5 % en CO<sub>2</sub>, 5 % en O<sub>2</sub> et 90 % en N<sub>2</sub> dans des flacons de culture cellulaire stériles de 25 cm<sup>3</sup> et fermant hermétiquement. L'hématocrite a été maintenu à 3 % et la culture a été repiquée tous les 2 à 3 jours en fonction de la parasitémie désirée. La parasitémie a été déterminée au moyen d'un frottis sanguin mince. Les frottis ont été fixés pendant 3 minutes avec du MeOH pur. Ils ont ensuite été colorés par du Giemsa à 10 % dans du tampon phosphate à pH= 7,4 puis laissés reposer pendant 30 min. Les lames ont été examinées au microscope optique à l'objectif 100 fois.

### II.3.7. Calcul des doses antimalariques utilisées en médecine traditionnelle à Bagira

Pour déterminer la dose à utiliser chez les animaux, nous avons tenu compte de la quantité de la drogue utilisée dans la recette de la médecine traditionnelle, le rendement de l'extraction, la posologie journalière selon l'usage en médecine traditionnelle, le poids d'un individu de 70 kg. La dose obtenue chez l'homme rapportée par kilogramme a permis la conversion en dose utilisable chez l'animal par le recours à l'équation de conversion de Regan Show (équation 1).

$$D_A = D_H \times \frac{K_{mH}}{K_{mA}}$$

### Équation 1. Calcul des doses (Reagen-shaw *et al.*, 2008)

Où  $K_{mH}$  est une constante de proportionnalité chez l'homme et  $K_{mA}$ , une constante chez l'animal,  $D_A$  est la dose chez l'animal,  $D_H$ , la dose chez l'humain.

Pour *D. angolense*, 65 mg de matières sèche (1 poignée) / 1,5 L donne une décoction de 65 mgMS (matière sèche / 1450 mL soit 44,83 mg MF/mL. En intégrant la posologie journalière qui est de 1 Verre (200 mL) x 3 / J (soit 600 mL/j) et le rendement de l'extraction qui est de 8,45 % (m/m), la dose journalière chez l'homme ( $D_H$ ) devient :  $44,83 \times 8,45 / 100 \text{ mg d'extract} \times 600 \text{ mL/mL/J/70kg} = 32,47 \text{ mg}$ . Avec  $K_{mH}=37$  pour un homme de 70 kg et  $K_{mA}$  pour *Cavia porcellus* = 8, la dose chez l'animal est :  $D_A=32,47 \times 37 / 8 = 150,17 \text{ mg/kg/j}$ . Nous avons ainsi considéré au cours de cette étude la dose de 150 mg/kg comme dose à administrer chez l'animal. S'agissant de *D. katangensis*, en intégrant les paramètres : recette chez l'homme (3 poignées =  $65 \times 3 = 195 \text{ mg}$  de poudre / 1,5 L soit 130 mg/mL), la posologie (2 verres 3x/j soit 600 mL), le poids de 70 kg, le rendement de l'extraction, estimé à 3,85 % (m/m), la dose chez l'homme est de :  $D_H=130 \text{ mg} \times 600 \text{ mL} \times 3,4 / 100 \times 70 = 42,9 \text{ mg/kg}$ . Chez l'animal la dose est de  $D_A = 198,4 \text{ mg/kg}$  ramenée à 200 mg/kg.

### II.3.8. Evaluation de l'activité antiplasmodiale *in vitro* par pLDH test

L'activité antiplasmodiale a été évaluée par la méthode colorimétrique mise au point par Delhaes *et al.* (1999) à partir de celle de Makler (1993). Cette méthode est basée sur la capacité de la lactate déshydrogénase plasmodiale ou pLDH à utiliser l'APAD ou 3-acétylpyridine adénine dinucléotide comme coenzyme pour transformer le lactate en pyruvate. Cette réaction est environ 300 fois plus rapide que celle réalisée par la LDH humaine. En présence de l'APAD, *Plasmodium falciparum* produit l'APADH, lequel transforme du chlorure de bleu de nitrotétrazolium (NTB) en bleu de formazan. Ce dernier est mesuré par colorimétrie à 630 nm.

Les extraits ont été dissous dans 100  $\mu\text{L}$  de MeOH pour donner une solution de 20 mg/mL. Cette dernière a ensuite été diluée 20 fois avec du milieu de culture prêt à l'emploi. Ce milieu est constitué de 45 mL du milieu RPMI stock et de 5 mL de plasma décomplémenté. La solution ainsi obtenue est à 1 mg/mL avec une concentration finale de MeOH à 5 %. Les tests ont été réalisés dans des plaques à 96 puits. Chaque extrait a été testé en triple et à huit concentrations allant de 100  $\mu\text{g/mL}$  à 0,78  $\mu\text{g/mL}$ . Ces concentrations ont été préparées par dilutions successives d'ordre 2. La parasitémie a été maintenue à 2 % et l'hématocrite à 1 %. La chloroquine diphosphate et la quinine chlorhydrate ont été utilisés comme substances de référence. Des globules rouges infectés ont été utilisés comme témoin positif de croissance et des hématies non

parasitées comme témoins négatifs. La plaque a été incubée pendant 48 h à 37 °C dans un incubateur qui permet de maintenir un milieu microaérobie.

Après 48 h, les plaques à 96 puits ont été congelées pendant plus ou moins 24 heures puis décongelées à 37 °C pendant 45 minutes. Après homogénéisation, 20 µL de chaque puit ont été transférés dans une nouvelle plaque à 96 puits et additionnés de 100 µL de la solution I composée de 1 g de lactate de lithium, 10 mg des saponines (extraits de quilaja), 50 mg d'APAD, 1 mL de Triton-X 100 et 100 mL de tampon Tris à pH 8.

La nouvelle plaque multipuits a été remplacée à nouveau à 37 °C pendant 15 minutes puis additionnée de 20 µL du mélange à parties égales de la solution II PES ou Phénazine éthosulfate à 0,1 mg/mL dans du tampon Tris saline à pH = 8 et de la solution III NTB ou chlorure de bleu de nitrotétrazolium à 2 mg/mL dans du tampon Tris saline à pH 8. La plaque a encore été incubée à 37 °C pendant 30 à 45 minutes, puis la lecture de chaque puits a été faite à 630 nm au moyen d'un spectrophotomètre. Pendant la réaction, le sel de bleu de tétrazolium, transparent, est transformé en un dérivé bleu, le formazan et c'est l'absorbance de l'intensité de coloration de ce dernier qui est mesurée au spectrophotomètre à 630 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'enzyme présente dans le milieu réactionnel et donc à la quantité de parasites.

Le pourcentage d'activité antiplasmodiale se calcule comme suit :

$$I (\%) = \frac{(Ab - Ae) * 100}{Ab} \%$$

### Équation 2. Détermination du pourcentage d'activité antiplasmodiale

Avec **Ab** : Absorbance mesurée pour le contrôle (témoin positif de croissance), **Ae** : Absorbance mesurée en présence de l'extrait et **I (%)** : proportion des cellules métaboliquement inactives.

Ce pourcentage d'activité a permis de générer les équations concentrations versus réponses grâce auxquelles les  $CI_{50}$  ont été calculées via le logiciel GraphPad Prism Version 6. La  $CI_{50}$  est la concentration à laquelle l'extrait inhibe 50 % de la charge parasitaire.

Les valeurs de  $CI_{50}$  obtenues ont permis de catégoriser les extraits suivant la classification proposée par Jonville et *al.* (2008) que nous avons modifiée comme suit : i) extraits très actifs :  $CI_{50} < 5 \mu\text{g/mL}$  ; ii) extraits actifs :  $5 \mu\text{g/mL} \leq CI_{50} \leq 15 \mu\text{g/mL}$  ; iii) extraits modérément actifs :  $15 < CI_{50} \leq 50 \mu\text{g/mL}$  et iv) extraits inactifs :  $CI_{50} > 50 \mu\text{g/mL}$ . La modification permet d'inclure les substances à  $CI_{50}$  de 5, 15 et 50 dans l'une des classes.

### II.3.9. Evaluation de l'activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne

L'activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne a été évaluée par la méthode colorimétrique dite essai à la formation de la  $\beta$ -hématine décrite par Tripathi *et al.* (2004).

Elle consiste à mettre en interaction les extraits en présence de l'hématine et de l'acétate de sodium en milieu acide. L'activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne est déterminée par la mesure de la quantité de l'hématine non transformée en hémozoïne par mesure de son absorbance à 405 nm.

Quatre types d'échantillons ont été soumis au test, le contrôle positif de synthèse pour vérifier l'effectivité de la synthèse dans les conditions de travail et partant de déterminer son rendement ; le contrôle négatif de synthèse, pour vérifier l'influence des diluants et des acidifiants dans la quantification de l'hématine ; le contrôle positif pour vérifier l'effectivité du test et les extraits.

La solution contrôle positif de synthèse a été préparée en mélangeant 600  $\mu$ L de la solution d'hématine à 7,5 mM à 60  $\mu$ L de HCl à 1 M et à 610  $\mu$ L de la solution tampon acétate à pH 5, préparé par le mélange de 64,3 mL de NaOAc 0,1M et 35,7 mL d'acide acétique glacial puis ajusté à pH 5 avec le NaOH à 2 M.

Le véhicule a été préparé en diluant 600  $\mu$ L d'hématine à 7,5 mM dans 670  $\mu$ L de mélange constitué de 610  $\mu$ L de NaOH 0,1 M et de 60  $\mu$ L HCl 1 M. Les solutions d'extraits et du témoin positif ont été préparées en mélangeant 600  $\mu$ L de la solution d'hématine à 7,5 mM, fraîchement préparée avec 60  $\mu$ L de HCl 1 M puis 50  $\mu$ L de différentes dilutions de l'extrait ou du témoin positif qui est la chloroquine à 0,1 mg/mL. 610  $\mu$ L de la solution tampon acétate de sodium à pH=5 préalablement chauffée à 60 °C ont ensuite été ajoutés. Le mélange a été placé au bain thermostable à 60 °C pendant 30 minutes puis centrifugé à 4000 rpm (rotation par minute) pendant 5 minutes et finalement transféré dans les plaques multipuits. Le contenu de chaque puits a été mesuré au spectrophotomètre à 405 nm. Le pourcentage d'inhibition a été calculé comme suit :

$$\text{Pourcentage d'inhibition de la synthèse (\%)} = \frac{(AH - AS) - Ae}{(AH - AS)} \times 100 \%$$

#### Équation 3. Détermination du pourcentage d'activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne

Avec Ae = Absorbance mesurée en présence de l'extrait (ou du témoin positif) ; AH = Absorbance du contrôle (témoin négatif) ; AS = absorbance du surnageant obtenue après synthèse de l'hémozoïne.

Des équations concentration-réponse ont permis de calculer les CI<sub>50</sub> en recourant au logiciel GraphPad Prism. Le système de classification proposé par Jonville *et al.* (2008) et modifié par nous a été utilisé pour catégoriser les extraits.

### II.3.10. Évaluation de l'activité antiplasmodiale *in vivo* par le test suppressif de 4 jours

L'activité antiplasmodiale *in vivo* a été évaluée par le test suppressif de 4 jours de Peters tel que modifié par Fidock *et al.* (2004).

Les souris ont été réparties en 7 lots de 5. Cinq lots ont été soumis aux tests avec les extraits méthanolique, aqueux et n-hexanique aux doses de 50,100, 200, 400 mg/kg et 500 mg d'extraits/kg et les deux autres lots ont constitué respectivement les témoins positif et négatif.

Les souris donneuses, elles-mêmes impaludées au préalable avec *P. berghei* ou *P. yoelii* selon le cas, ont été préparées 14 jours avant l'exécution du test et leur parasitémie a été vérifiée au microscope selon le nombre d'hématies infestées par le parasite à partir du deuxième jour ; lorsqu'elle a atteint 50 à 60 % et la forme parasitaire prédominante a été celle en anneaux, la souris a été considérée comme donneuse et son sang a été prélevé pour infecter les autres souris. Un inoculum standard de  $10^7$  érythrocytes parasités provenant d'une souris donneuse a été utilisé par voie intrapéritonéale pour infecter chaque souris expérimentale. Deux heures après l'infestation, les souris à l'exception du groupe témoin positif et négatif, ont reçu par voie orale les extraits à différentes doses précitées selon le cas. Le contrôle négatif a reçu une solution physiologique et le contrôle positif la quinine. La dose a été administrée une fois par jour pendant 4 jours successifs où les animaux ont été observés pour noter d'éventuels changements de comportement et le niveau de la parasitémie. Ce dernier a été déterminé à partir des frottis colorés au Giemsa réalisés sur le sang prélevé au niveau de leurs veines caudales. Du J5 au J8 le niveau moyen de la parasitémie dans chaque groupe a été déterminé.

L'activité des extraits a été déterminée en pourcentage d'inhibition de la parasitémie comparativement aux contrôles négatifs comme suit :

$$I (\%) = \left( 100 - \frac{a \times 100}{b} \right) \%$$

#### Équation 4. Détermination du pourcentage d'inhibition de la parasitémie

I (%) = Pourcentage d'inhibition de la parasitémie ; a = parasitémie moyenne des souris traitées ;

b = parasitémie moyenne des souris témoins négatifs.

### II.3.11. Évaluation de l'activité antiplasmodiale *in vitro* par la méthode microscopique

La méthode utilisée lors de ces tests biologiques est une variante de la méthode de culture de *Plasmodium falciparum* de Trager & Jensen (1976) décrite par Tona *et al.* (1999). Dans cette étude, ce test est utilisé pour évaluer l'activité antiplasmodiale de la molécule isolée.

Dans cette méthode, les plasmodies proviennent du sang impaludé. Ces parasites sont mis en culture avec le composé à tester. La méthode est dite *ex-vivo* par le fait qu'elle utilise du sang humain impaludé et non une souche isolée de *Plasmodium falciparum* comme décrite dans la méthode de Trager & Jensen (1976).

Ici les extraits ont été préparés comme lors de la méthode pLDH ainsi que le milieu de culture et l'interaction parasites-molécule à la différence que la quantification de la charge parasitaire s'est effectuée grâce au microscope. Ainsi, après la culture, le mélange du contenu de chaque puits, 20  $\mu$ L, ont été placés sur une lame porte-objet pour préparer une goutte épaisse fixée au MeOH puis colorée au Giemsa 6 % dans du tampon phosphate et vérifié au microscope à l'objectif 10 x 100. Les parasites ont été comptés dans au moins 20 champs microscopiques par rapport à 200 érythrocytes.

L'expression des résultats s'est effectuée par rapport au témoin positif qui donne l'indication réelle de la maturation en schizontes. En pratique, le nombre de schizontes à deux noyaux ou plus, par rapport à 200 parasites asexués observés au microscope a été notifié.

Le calcul s'est effectué de la manière suivante :

$$Z (\%) = \frac{X \times 100}{Y} \text{ et } P (\%) = (100 - Z) \%$$

#### **Équation 5. Pourcentage de maturation (Z) et pourcentage d'inhibition de la parasitemie (P)**

Avec Z= pourcentage de la maturation des trophozoites ; P= pourcentage d'inhibition ; X = nombre de schizontes pour 200 parasites à la concentration considérée de l'extrait et Y = nombre de schizontes pour 200 parasites par rapport au témoin positif (sang impaludé).

### **II.3.12. Test d'évaluation de la toxicité aiguë sur les rats**

La toxicité aiguë a été évaluée par le test de 14 jours de l'OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique (2008) adapté par Rasekh *et al.* (2008). Cette évaluation porte sur les paramètres ci-après : observation des signes cliniques, variation de poids, exploration des organes nobles, détermination de la DL<sub>50</sub> et la DMT : Dose maximale tolérée soit la dose la plus élevée qui ne provoque pas de décès dans le groupe exposé.

Trente-six rats ont été mis ensemble dans des cages métalliques de surface 0,75 x 1 m<sup>2</sup> pendant 7 jours pour leur acclimatation, mangeant et buvant *ad libitum* en présence d'une lumière régulière et uniforme avec respect de photopériodicité. Au jour 1 du traitement, les sujets ont été préalablement répartis en 6 groupes de 6 animaux chacun. Un groupe a été utilisé comme témoin négatif d'activité et les autres comme groupes tests soumis aux extraits. Les rats ont été mis à jeun pendant 8 heures avant l'administration de la drogue. Les solutions d'extrait leurs ont ensuite été administrées à des doses variables selon le groupe : 0,8 g/kg pour GI, 1,6 g/Kg pour GII, 3,2

g/kg pour GIII, 6,4 g/kg pour GIV, 12,8 g/kg pour GV et 3 mL d'eau distillée/kg de poids pour GVI.

Après l'administration de l'extrait, les animaux ont été surveillés en permanence pendant 14 jours et les signes cliniques observés ont été notés. Pour le premier jour, les rats ont été suivis constamment les 30 premières minutes puis toutes les 2 h jusqu'à la troisième heure après la reprise de l'habitude alimentaire. Le reste de jours, de J2 à J13, les animaux ont été surveillés quotidiennement et à la 12<sup>e</sup> heure du jour, tous les signes cliniques observés ont été notés. Au jour J14, tous les rats restants ont été sacrifiés et le sang de la jugulaire a été prélevé.

Le nombre des rats morts par groupe a été exprimé en pourcentage ; cela a permis à la fin de l'expérimentation de réaliser un essai de détermination de la DL<sub>50</sub>. Celle-ci a été calculée par la méthode de Dragstedt et Lang (1957), par la méthode graphique et par Graph Pad. Au vu de la variabilité observée dans l'expression de la DL<sub>50</sub> selon plusieurs études (Teke & Kuete, 2014).

La méthode de Dragstedt et Lang repose sur deux postulats : 1) tout animal ayant survécu à une dose donnée aurait survécu à toute dose inférieure à celle-ci, si elle lui avait été administrée dans les mêmes conditions ; 2) tout animal ayant succombé à une dose déterminée aurait succombé à n'importe laquelle des doses supérieures si elle lui avait été administrée dans les mêmes conditions.

$$DL_{50} = \frac{50(X_2 - X_1) + X_1(Y_2 - Y_1)X_2}{Y_2 - Y_1}$$

#### Équation 6. Calcul de la DL<sub>50</sub> d'après Dragstedt et Lang (1957).

Avec X<sub>2</sub>= dose supérieure encadrant la DL<sub>50</sub> ; X<sub>1</sub> = dose inférieure encadrant la DL<sub>50</sub> ; Y<sub>1</sub>= pourcentage de mortalité correspondant à X<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> = pourcentage de mortalité correspondant à X<sub>2</sub>.

Les résultats ont permis de catégoriser les extraits suivant l'échelle de classification de Hodge & Sterner (1943) reprise par Teke & Kuete (2014) et consigné dans le tableau X.

**Tableau X. Echelle de catégorisation des substances en fonction de leur DL<sub>50</sub>**

Catégorie d'extrait	Valeur de DL <sub>50</sub>	Indice de toxicité
Extrêmement toxique	DL <sub>50</sub> ≤ 1mg/kg	1
Très toxique	1mg/kg ≤ DL <sub>50</sub> ≤ 50 mg/kg	2
Moyennement toxique	50 mg/kg ≤ DL <sub>50</sub> ≤ 500 mg/kg	3
Faiblement toxique	500 mg/kg ≤ DL <sub>50</sub> ≤ 5000 mg/kg	4
Pratiquement non toxique	5g/kg ≤ DL <sub>50</sub> ≤ 15g/kg	5
Sans danger	DL <sub>50</sub> ≥ 15g/kg	6

L'examen visuel a permis de relever les signes cliniques d'intoxication. Ont été recherchés notamment les modifications de la peau, des poils, des yeux, des muqueuses, de l'appareil

respiratoire, du système circulatoire, des systèmes nerveux autonome et central, de l'activité somato-motrice et du comportement et l'apparition de tremblements, de convulsions, de salivation, de diarrhée et de léthargie.

Les organes nobles ont été explorés par l'analyse des paramètres biochimiques et hématologiques évalués par des méthodes spectrophotométriques. Un examen macroscopique a été réalisé sur les organes après sacrifice des animaux. Le sang prélevé après sacrifice des animaux a été recueilli dans les tubes sans anticoagulant et centrifugé à 300 rpm pendant 10 minutes pour l'obtention du sérum sur lequel se sont par la suite effectués des tests biochimiques. Les tests hématologiques ont été effectués sur le plasma obtenu avec le sang prélevé sur anticoagulant (EDTA).

Les transaminases (AST et ALT) ont permis d'explorer la fonction hépatique de même que la bilirubine (totale et directe) ainsi que la phosphatase alcaline (PAL). Ils ont été dosés par la méthode de Reitman & Frankel (1957) telle que décrite dans le Kit Randox test (USA).

L'urée et la créatinine ont permis d'explorer la fonction rénale. Les taux sériques de l'urée ont été déterminés par la méthode de Chaney & Marbach (1962) et ceux de la créatinine par la méthode de Bartels *et al.* (1972).

La vitesse de sédimentation (VS), l'hématocrite (HTC), le taux de globules blancs (GB) et les taux de globules rouges (GR) ont permis de réaliser l'exploration de la fonction circulatoire. Les paramètres hématologiques ont été déterminés par les méthodes classiques décrites par Caquet & Bru (2008).

#### **II.3.12.1. Dosage de la GOT (AST)**

L'aspartate aminotransférase (AST) assure le transfert de la fonction amine de l'aspartate sur l' $\alpha$ -cétoglutarate entraînant ainsi la formation du glutamate et de l'oxaloacétate. Ce dernier en présence de malate déshydrogénase (MDH) et de  $\text{NADH}^+$  conduit à la formation du malate. La vitesse de consommation de  $\text{NADH}^+$  est directement proportionnelle à l'activité de la glutamate oxaloacétate transaminase (GOT) dans l'échantillon. Elle est déterminée par spectrophotométrie à 340 nm.

Un volume de 1 mL de réactif a été ajouté à 0,1 mL d'échantillon et le tout a été incubé à 25 °C. La lecture de l'absorbance des solutions après incubation s'est effectuée à 340 nm. Le taux de GOT est exprimé en UI/L.

#### **II.3.12.2. Dosage de la GPT (ALT)**

En présence de l'alanine aminotransférase (ALT), l'alanine est transformée en pyruvate avec production du glutamate. Le pyruvate en présence de  $\text{NADH} + \text{H}^+$  subit une oxydation et forme

le lactate. La vitesse de consommation de  $\text{NADH}^+$  est proportionnelle à l'activité enzymatique de la glutamate pyruvate transaminase (GPT) et est déterminée par spectrophotométrie à 340 nm. Un volume de 1 mL de réactif a été ajouté à 0,1 mL d'échantillon et le tout a été incubé à 25 °C. La lecture de l'absorbance (A) des solutions après 1, 2, 3 et 4 minutes d'incubation s'est effectuée à 340 nm. Le taux de GPT est exprimé en UI/L.

### **II.3.12.3. Dosage de la créatinine**

En présence de l'acide picrique en milieu alcalin, la créatinine forme un complexe qui présente une absorption maximale à 490 nm.

A 1mL de solution de travail, sont ajoutés 100  $\mu\text{L}$  d'eau déminéralisée pour le blanc. Ont également été mélangés, 1 mL de solution de travail avec 100  $\mu\text{L}$  d'étalon pour l'étalon et 1 mL de solution de travail + 100  $\mu\text{L}$  de l'échantillon test. L'absorbance du mélange a ensuite été mesuré au spectrophotomètre à 490 nm.

### **II.3.12.4. Dosage de l'urée**

L'urée est hydrolysée par l'uréase en produisant de l'ammoniaque et du  $\text{CO}_2$ . Les ions  $\text{NH}_4^+$  par la réaction modifiée de Berthelot se transforment, sous l'action de l'acide salicylique et de l'hypochlorite en un colorant vert (un indole phénol). L'absorption maximale est observée entre 546 et 578 nm. L'absorbance de ce colorant est proportionnelle à la concentration de l'urée.

Dans un tube à essais nous avons mélangé 1 mL de réactif de travail + 5  $\mu\text{L}$  d'eau minéralisée pour le blanc, 1 mL de réactif de travail + 5  $\mu\text{L}$  d'étalon pour l'étalon et 1 mL de réactif de travail + 5  $\mu\text{L}$  de l'échantillon. Après mélange, les absorbances des contenus des tubes ont été mesurées à 560 nm.

### **II.3.12.5. Vitesse de sédimentation (VS)**

Ce test mesure la sédimentation des hématies dans un échantillon de sang rendu incoagulable et laissé dans un tube vertical en verre (tube de Wintergreen). Son résultat est exprimé en millimètres par heure (Caquet & Bru, 2008).

Nous avons prélevé 10 mL du sang non coagulé à l'aide d'un tube de Wintergreen et nous l'avons placé verticalement sur le portoir. La vitesse à laquelle les globules rouges sédimentent a été rapportée en mm/H (Caquet & Bru, 2008).

### **II.3.12.6. Numération des globules blancs (GB)**

L'examen des globules blancs est basé sur l'observation microscopique de la morphologie cellulaire (Caquet & Bru, 2008).

A l'aide de la micropipette, nous avons transféré 1 mL de solution de Turck et l'avons placé dans un tube à essai. 50  $\mu$ L de l'échantillon ont ensuite été mélangés à cette solution de Turck. Le mélange a ensuite été laissé au repos pendant 5 minutes pour la lyse des globules rouges. Nous avons ensuite effectué l'examen au microscope électronique à l'objectif 40 x avec un compteur des colonies.

#### II.3.12.7. Dosage de l'hémoglobine (Hb)

Le sang est dilué dans le réactif de Drabkin (Ferricyanure de potassium + Cyanure de potassium) qui hémolyse les hématies lesquelles libèrent l'hémoglobine. Ce même réactif transforme l'hémoglobine en un complexe stable, la cyanméthémoglobine dosable à  $\lambda_{\max} = 540$  nm. Cette densité optique est proportionnelle à la quantité d'hémoglobine présente dans le sang (Caquet & Bru, 2008).

Nous avons prélevé 2  $\mu$ L du sang que nous avons mélangé avec 5 mL de la solution du Drabkin. Nous avons laissé le mélange au repos pendant 5 minutes puis nous avons mesuré l'absorbance à 540 nm.

#### II.3.12.8. Hématocrite (HCT)

L'hématocrite exprime le rapport entre le volume occupé par les éléments figurés du sang et le volume du sanguin total. Cette analyse permet une classification de première importance pour l'investigation d'une anémie et une polyglobulie (Caquet & Bru, 2008).

Nous avons rempli les trois quarts du tube capillaire par le sang puis nous avons couvert l'une de ses extrémités par la plasticine. Nous avons ensuite centrifugé à 1500 rpm pendant 10 minutes, avant de mesurer la hauteur occupée par le GR que nous avons rapporté au volume du sang.

#### II.3.13. Test de toxicité subaiguë des extraits aqueux et méthanoliques des feuilles de *Dialium angolense*

La toxicité subaiguë a été évaluée par le test de 28 jours de l'OCDE (2008) tel qu'appliqué par Rasekh *et al.*, (2008).

Trente-six rats mis ensemble ont été acclimatés pendant 7 jours, mangeant à des heures bien précises et buvant à volonté dans des cages métalliques de 0,75 x 1,5 m<sup>2</sup> en présence d'une lumière régulière et uniforme avec respect de photopériodicité. Au premier jour du traitement (J1), les sujets ont été préalablement répartis en 6 groupes de 6 animaux chacun. Un groupe a été utilisé comme témoin négatif d'activité et les autres comme groupes tests (essais). Les rats ont reçu des doses quotidiennes de l'extrait selon le groupe : 150 mg d'extrait aqueux de *Dialium angolense* /kg pour GI, 300 mg d'extrait aqueux et méthanolique de *Dialium angolense*/kg pour

GII et III, 600 mg d'extrait aqueux et méthanolique de *Dialium angolense*/kg pour GIV et V et 3 mL de solution physiologique GV.

Après l'administration de l'extrait, les animaux ont été surveillés quotidiennement à la 12<sup>e</sup> heure du jour et tous les signes cliques observés ont été notés. Au jour J28, tous les rats restants ont été sacrifiés et le sang de la jugulaire prélevé.

#### II.1.14. Test d'évaluation de l'activité antioxydante

L'évaluation de l'activité antioxydante a utilisé la méthode au DPPH telle que décrite par Manzocco et *al.* (1998) et reprise par Liebenberg (2004). C'est une méthode spectrophotométrique qui consiste à piéger le radical libre du DPPH par l'extrait à potentiel antioxydant puis à lire la quantité restante du DPPH et déduire le pouvoir antiradicalaire de l'extrait.

Pour ce faire, 50 µL d'extrait ou de contrôle positif ont été préparés à différentes dilutions d'ordre 2 et mis en interaction avec 1950 µL de solution méthanolique de DPPH à 0,002 % dans une plaque à 96 puits. Après le mélange et l'incubation à l'obscurité pendant 30 minutes, l'absorbance de la solution a été mesurée au spectrophotomètre à 492 nm. Les tests ont été effectués en triplicata. La solution du DPPH à 0,002 % a été utilisée comme témoin négatif.

Le pourcentage d'activité antioxydante a été calculé comme suit :

$$I (\%) = \frac{(Ab - Ae)}{Ab} \times 100 \%$$

#### Équation 7. Détermination du pourcentage d'activité antioxydante

Où, Ab = absorbance mesurée en présence du témoin négatif ; Ae = absorbance mesurée en présence de l'extrait, I (%) = Pourcentage d'inhibition.

#### II.3.15. Test de l'évaluation de l'activité antibactérienne et antifongique

##### II.3.15.1. Préparation des milieux de culture

Dans le cadre de cette étude, le milieu Mueller-Hinton a été utilisé pour l'évaluation de l'activité antibactérienne. Les milieux solide et liquide ont été préparés.

Pour préparer le bouillon de culture Mueller-Hinton (MH), 2,10 g de milieu MH ont été pesés puis dissous en ajoutant de l'eau distillée jusqu'à un volume de 100 mL. Le mélange obtenu a ensuite été stérilisé à l'autoclave à 121 °C pendant 15 minutes, puis refroidi une nuit entre 2 et 8 °C ou dans un bain de glace.

La préparation du milieu solide Mueller-Hinton a procédé par la pesée de 3,4 g du milieu de Mueller-Hinton agar. Une suspension a ensuite été réalisée dans 100 mL d'eau distillée et la suspension a été stérilisée à l'autoclave à 121 °C pendant 15 minutes, laissée refroidir jusqu'à 50°C, puis agitée, avant d'être coulée dans des boîtes de Petri stériles.

#### **II.3.15.2. Préparation de l'inoculum standard**

Les suspensions de l'inoculum des bactéries ou fungi ont été préparées selon la technique décrite par Perilla (2003) en dispersant des souches pures dans du Bouillon thioglycolate et en les maintenant à 37 °C pendant 24 h. La turbidité de la suspension microbienne a été ajustée à l'aide d'un densitomètre à un standard de 0,5 Mc Ferland, équivalent à environ  $1,5 \times 10^8$  cellules microbiennes/mL.

#### **II.3.15.3. Référence aux témoins**

Quatre témoins ont été utilisés. Le premier a été constitué uniquement du milieu de culture (2 mL) pour vérifier la stérilité du milieu de travail, le deuxième du milieu de culture et l'extrait dans le rapport 1÷1, pour vérifier la stérilité des extraits et disposer de la référence du système extrait- milieu de culture, le troisième a été constitué de 0,1 mL de DMSO et 1,9 mL de l'inoculum pour vérifier la viabilité des germes vis-à-vis du DMSO et le quatrième a été constitué du milieu de culture et de l'érythromycine, la ciprofloxacine ou le métronidazole comme substances antimicrobiennes de référence en vue d'apprécier le comportement d'une substance active dans le milieu et vérifier ainsi l'effectivité du test.

#### **II.3.15.4. Test d'activité antimicrobienne par diffusion sur milieu solide**

Ce test est encore appelé méthode des disques (Celiktas *et al.*, 2007) et le principe est inspiré de l'antibiogramme visant à tester la sensibilité des souches bactériennes par diffusion de l'extrait sur le milieu solide créant ainsi un gradient de concentrations entre le composé et le microorganisme ciblé.

Dans des boîtes de Petri stériles, 20 mL de gélose de Muller-Hinton ont été coulés et laissés pendant 20 minutes. Après solidification, sur chaque milieu de culture, 1 mL de suspension microbienne de  $10^8$  UFC (Unité Formant Colonies) /mL a étéensemencé sur toute la surface (Shunying *et al.*, 2005). Des disques ( $\varnothing = 6$  mm) en papier ont été imprégnés d'un volume de 5  $\mu$ L de concentrations croissantes (50 et 100  $\mu$ g/mL) et disposés à la surface du milieu solidifié (Bekhechi *et al.*, 2008 ; Ngameni *et al.*, 2009). Les boîtes de Petri ont ensuite été incubées dans une étuve à 37 °C pendant 48 h.

La détermination de l'activité antibactérienne a été estimée par la mesure du diamètre (mm) de la zone d'inhibition induite par les différentes concentrations autour des disques. Chaque

expérience a été répétée trois fois, en même temps et au même endroit. La littérature propose une échelle de classification des extraits en fonction de leurs valeurs de diamètre d'inhibition comme suit : Insensible si  $\varnothing < 08$  mm, sensible si  $09 \leq \varnothing \leq 14$  mm ; Très sensible si  $15 \leq \varnothing \leq 19$  mm et Extrêmement sensible si  $\varnothing \geq 20$  mm (Ponce *et al.*, 2003). Au cours de cette étude, nous avons utilisé un crièbre plus sévère, tel que proposé par Biyiti *et al.* (2004) en considérant sensible, le germe sur lequel l'extrait a présenté un diamètre d'inhibition  $\geq 10$  mm. Des essais témoins ont été effectués *in vitro* pour le DMSO sur chacune des souches microbiennes utilisées.

#### **II.3.15.5. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)**

L'activité antimicrobienne a été mise en évidence par la méthode de microdilution. Elle a consisté à mettre en interaction les germes et les extraits à différentes dilutions et à observer l'activité par l'absence visuelle de croissance après incubation (Balouiri *et al.*, 2016).

Pour cela, les solutions-mères d'extraits ont été préparées en dissolvant 1 mg d'extrait sec dans 100  $\mu$ L de DMSO à laquelle solution, nous avons ajouté 1900  $\mu$ L du milieu ; huit dilutions successives d'ordre 2, de 500  $\mu$ g /mL à 0,97  $\mu$ g/mL, ont ensuite été effectuées pour chaque extrait et placées dans différents tubes aseptiques ; 1000  $\mu$ L de l'inoculum standard ont été ajoutés dans chaque tube et le mélange a été incubé pendant 24 h à 37 °C. La croissance des microorganismes a été observée visuellement. La concentration minimale inhibitrice est définie comme la plus faible concentration à laquelle l'extrait a empêché la croissance visible des bactéries (Balouiri *et al.*, 2016 ; Bashige *et al.*, 2018).

#### **II.3.15.6. Détermination de la concentration minimale bactéricide (CMB) - concentration minimale fongicide (CMF) ou concentration minimale microbicide (CMM)**

Le prélèvement s'est effectué dans des tubes ayant servi à la détermination des CMI. L'ensemencement s'est effectué dans les boîtes de Petri sur milieu Gélose salmonella-shigella (bactéries) ou gélose – sabouraud (champignons) et l'incubation s'est réalisée à 37 °C pendant 24 h. La croissance microbienne a été vérifiée visuellement. En accord avec Kaya *et al.* (2012), la CMB est définie comme la plus petite concentration à laquelle, l'extrait a empêché la croissance visible des bactéries après repiquage et la CMF, la plus petite concentration à laquelle l'extrait a empêché la croissance visible des fungi après repiquage.

#### **II.3.15.7. Effet et catégorisation de l'extrait suivant l'activité antimicrobienne**

L'effet des extraits a été déterminé en effectuant le rapport CMM (CMB (ou CMF) /CMI. Si le rapport est inférieur ou égal à 2, l'extrait est bactéricide ou fongicide ; s'il est supérieur à 2, l'extrait est bactériostatique ou fongistatique selon le cas (Ouattara *et al.*, 2016).

### II.3.16. Évaluation de l'activité antihépatotoxique et hépatoprotectrice

L'hépatotoxicité a été induite par le paracétamol par administration de 1x1000 mg/kg/j pendant deux jours. L'expérimentation s'est effectuée sur 10 jours qui succèdent à 3 semaines préalables d'acclimatation. La silimarinea été utilisée comme contrôle positif à la dose de 100 mg/kg comme le rapporté antérieurement (Chiu *et al.*, 2018 ; Huang *et al.*, 2018b) et *Psidium guajava* comme un autre contrôle positif (Wonyoung *et al.*, 2019) à la dose de 300 mg/kg pour apprécier le comportement d'un extrait actif dans le milieu expérimental. La solution physiologique (0,9 % NaCl) a servi de contrôle de normalité et de véhicule.

*Cavia porcellus* de 346 - 369 g fournis par les éleveurs de Kipushi ont été utilisés comme support animal pour cette expérimentation. Pour ce faire, ils ont été acclimatés pendant 3 semaines et un bilan de santé général a été effectué par un médecin vétérinaire des cliniques vétérinaires de Lubumbashi avant l'expérimentation.

Hormis l'acclimatation sur 3 semaines, l'expérimentation a connu 3 moments clés pour une durée de 10 jours : l'intoxication, 2 jours, le traitement préventif ou curatif selon le cas, 6 jours, puis un temps de latence 2 jours avant l'analyse des marqueurs hépatiques au 10<sup>e</sup> jour. Dans cette étude, nous considérons l'effet antihépatotoxique lorsque le sujet reçoit un traitement après une intoxication préalable. Nous parlerons de l'effet hépatoprotecteur *stricto sensu* lorsque le sujet est soumis à un traitement de l'extrait avant l'intoxication au paracétamol. Le taux d'hépatoprotection ou d'hépatorestauration, selon le cas, permet d'apprécier l'activité en termes de pourcentage. Il est calculé en fonction des valeurs des marqueurs utilisés comme suit :

$$\text{Taux d'hépatorestauration (\%)} = \left(100 - \frac{(E - B) \times 100}{(C - B)}\right)\%$$

#### Équation 8 Taux d'hépatorestauration

Avec E = échantillon, B= Contrôle de normalité et C= témoin d'intoxication.

#### II.3.16.1. Test d'activité antihépatotoxique

Pour évaluer cette activité, les animaux ont été répartis en 8 groupes de 5. Le premier groupe qui est le groupe contrôle de normalité a reçu une solution physiologique durant 8 jours. Le 2<sup>e</sup> groupe a été intoxiqué par le paracétamol, le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>e</sup> jour d'expérimentation, sans aucun autre traitement ultérieur. C'est le groupe de contrôle positif d'intoxication. Du troisième au 6<sup>e</sup> groupe, tous les sujets ont été intoxiqués les deux premiers jours puis traités différemment suivant les groupes : le 3<sup>e</sup> groupe par la silimarinea J3 à J8, le 4<sup>e</sup> groupe par l'extrait aqueux de feuilles de *Psidium guajava* à 300 mg/kg, le 5<sup>e</sup> groupe par l'extrait méthanolique de *Dialium angolense* 150 mg/kg, le 6<sup>e</sup> groupe par l'extrait méthanolique de *Dialium angolense* à 300 mg/kg, le 7<sup>e</sup> groupe et le 8<sup>e</sup> groupe avec respectivement 150 et 300 mg/kg d'extrait aqueux. Le sacrifice des animaux est

intervenu au 10<sup>e</sup> jour, soit après 2 jours d'observations. Le sang des animaux a été prélevé dans les tubes héparinés puis centrifugé pour les examens sériques des biomarqueurs hépatiques. Un taux d'hépatorestauration (THR) a également été calculé (Equation 9).

$$\text{Taux d'hépatorestauration (\%)} = \left(100 - \frac{(E-B) \times 100}{(C-B)}\right) \%$$

### Équation 9. Taux d'hépatorestauration

Avec E = échantillon, B = Contrôle de normalité, C = témoin d'intoxication et THR (%) : taux d'hépatorestauration.

Les transaminases, ALT, Alanine Aminotransférase et AST, Aspartate Aminotransférase, permettent d'explorer la fonction hépatique, de même que la bilirubine (totale) et la phosphatase alcaline (PAL). Ils sont dosés suivant les procédures décrites respectivement par Khan *et al.* (2019) dans les kits de dosage d'ALT par Kim *et al.* (2019), celui de dosage d'AST et de PAL par Xie *et al.* (2019) et celui du dosage de la bilirubine par Suh *et al.* (2017). Ces dosages sont basés sur des méthodes spectrophotométriques.

#### II.3.16.2. Test d'évaluation de l'activité hépatoprotectrice

Le test d'activité hépatoprotectrice s'est effectué de la même manière que le test précédant. La différence a subsisté au niveau du moment où l'intoxication intervient. Dans ce test, les cobayes ont été traités au préalable avec les extraits jusqu'au 6<sup>e</sup> jour puis intoxiqués au 7<sup>e</sup> et au 8<sup>e</sup> jour par 2 g de paracétamol à la dose de 1g/j pendant deux jours. Au 10<sup>e</sup> jour les sujets exposés ont été sacrifiés pour les examens biochimiques et la détermination du taux d'hépatoprotection (THP) selon l'équation 9.

#### II.3.17. Criblage de grands groupes phytochimiques

Le criblage de grands groupes phytochimique a porté sur les réactions en solution. Elles sont basées sur la coloration, la précipitation ou la formation des mousses. Elles sont décrites par Abisch & Reichstein (1960), Lumbu (1992), Harborne (1998), Longanga *et al.* (2000), Dohou *et al.* (2003), Bruneton (2009) ou Liang *et al.* (2011).

##### II.3.17.1. Alcaloïdes

La mise en évidence des alcaloïdes consiste à les précipiter à l'aide de six réactifs de précipitation (Bruneton, 2009). Ainsi, 1g de poudre de matière végétale sèche a été macéré dans 10 mL de méthanol à température ambiante pendant 24 heures puis à l'étuve à 50 °C pendant 4 heures. La solution obtenue a été filtrée, puis le marc lavé trois fois avec des portions de méthanol chaud. Le filtrat a été évaporé à sec à l'étuve à 50 °C. Le résidu a été recueilli deux fois par 2 mL de solution chaude d'acide chlorhydrique 1 %. La solution acide obtenue a été alcalinisée par

l'ammoniaque concentrée dans une ampoule à décanter. Nous y avons ajouté 5 mL de chloroforme. Deux phases se sont formées. Après agitation, nous avons laissé reposer pour séparer les 2 phases. Cette opération a été reprise trois fois. La phase organique a été évaporée à sec à l'air libre et le résidu obtenu a été repris par 0,5 mL de chloroforme et transféré dans un tube à essais auquel nous avons ajouté 0,5 mL de HCl 1 % puis nous avons agité. Les alcaloïdes ayant été protonés sont supposés se trouver dans la phase aqueuse. Celle-ci se trouvant au-dessus, a été prélevée à l'aide d'une pipette Pasteur. Six gouttes en ont été déposées sur une lame porte-objet. Chacune de ces gouttes a été traitée par l'un des six réactifs de précipitations décrits en annexe (Abisch & Reischtein, 1960 ; Annexe II). La présence d'alcaloïdes n'a été considérée comme certaine que si chacun de six réactifs donne un précipité. La méthode permet de détecter jusqu'à des teneurs d'alcaloïdes inférieures à 0,01 % sur une prise d'échantillon de 1 g (Abisch & Reischtein, 1960, Lumbu, 1992).

### II.3.17.2. Coumarines

Les coumarines ont été recherchés par la réaction alcaline. Brievement, 0,5 g de chaque échantillon ont été chauffés jusqu'à ébullition dans 15 mL NaOH 1N pendant 5 minutes. Le filtrat a été examiné sous UV à 366 nm. La présence des composés jaunes fluorescents signe une réaction positive.

### II.3.17.3. Flavonoïdes et anthocyanes

Les flavonoïdes ont été mis en évidence par la réaction de Shinoda selon le protocole décrit par Longanga *et al* (2000) où 5 g de matériel végétal placés dans un erlenmeyer ont été infusés dans 50 mL d'eau distillée pendant 30 minutes. Après filtration, 5 mL de filtrat ont été traités par le réactif de Shinoda (alcool éthylique à 97 %), puis nous y avons ajouté successivement 5 mL d'eau distillée, 5 mL de HCl concentré, quelques gouttes d'alcool isoamylique et 0,5 g de copeaux de magnésium. La coloration rouge-orangé (flavone), rouge ou rouge violet (flavonones), rouge cerise (flavonol) apparaît dans la couche surnageante (phase alcoolique) si la solution contient les flavonoïdes (Longanga *et al.*, 2000 ; Harborne, 1998). De même, la réaction effectuée pendant deux minutes au bain-marie en l'absence des copeaux de magnésium permet la caractérisation des anthocyanes lorsqu'apparaît une coloration rouge (Longanga *et al.*, 2000 ; Harborne, 1998).

### II.3.17.4. Hétérosides cyanogènes

Les hétérosides cyanogènes ont été identifiés suivant le protocole décrit par Dohou *et al.* (2003). Ainsi, 5 g de poudre végétale ont été placés dans un erlenmeyer avec 10 mL d'eau distillée. Le récipient a été fermé avec un bouchon auquel a été fixée une bandelette de papier picrosodé légèrement humectée d'eau et le contenu a été légèrement chauffé au bain marie à 35 °C pendant

30 minutes. Le papier picrosodé jaune vire à l'orange ou au rouge si l'extrait végétal libère de l'acide cyanhydrique (Dohou *et al.*, 2003).

#### II.3.17.5. Quinones

Les quinones ont été identifiées suivant le protocole décrit par Longanga *et al.* (2000) selon lequel 5 g de matériel végétal en poudre ont été macérés pendant une heure dans le toluène ou pendant 24 heures dans l'éther de pétrole. Après filtration, 10 mL de filtrat du solvant organique ont été traités par 5 mL de NaOH 1 %. L'apparition d'une coloration rouge violacé dans la phase aqueuse a indiqué la présence des quinones libres et celle jaune ou orange les quinone liées (Longanga *et al.*, 2000 ; Liang *et al.*, 2011 ; Lusakibanza, 2012).

#### II.3.17.6. Saponines

Les saponines ont été identifiées suivant la procédure décrite par Longanga *et al.* (2000). Dans un erlenmeyer contenant 10 g de matériel végétal broyé grossièrement, nous avons ajouté 100 mL d'eau distillée pour réaliser une décoction pendant 30 minutes. La solution a ensuite été filtrée après refroidissement. 15 mL des décoctés ont alors été introduits dans un tube à essai de 16 mm de diamètre et 160 mm de hauteur. Le contenu du tube a été agité hermétiquement pendant une minute. Après agitation, nous avons laissé reposer la solution pendant 10 minutes puis avons mesuré la hauteur de la mousse persistante : pendant 5 minutes, une mousse de hauteur  $\geq 10$  mm signe une réaction positive (Longanga *et al.*, 2000 ; Dohou *et al.*, 2003).

#### II.3.17.7. Stéroïdes et terpénoïdes

Les stéroïdes et les terpénoïdes ont été indentifiés comme décrit par Longanga *et al.* (2000) : 5 g de matériel végétal ont été macérés pendant 24 heures dans l'éther de pétrole. Après filtration, le solvant a été évaporé à sec. Dans le résidu obtenu, nous avons ajouté successivement et en agitant, 2 mL de chloroforme, 0,5 mL d'anhydride acétique et trois gouttes d'acide sulfurique concentré. L'apparition des colorations mauve ou verte a indiqué la présence des stéroïdes. L'identification des terpénoïdes a suivi le même schéma que celle des stéroïdes. En plus du test utilisé pour la recherche des stéroïdes, quelques gouttes de réactif de Hirschson (solution d'acide trichloroacétique à 20 %) ont été ajoutées à 5 mL de la solution acidifiée. La coloration jaune virant au rouge a indiqué la présence des terpénoïdes (Longanga *et al.*, 2000 ; Liang *et al.*, 2011).

#### II.3.17.8. Tanins

Les tanins ont été identifiés suivant le protocole ci-après : 5 g de matériel végétal ont été infusés dans 50 mL d'eau contenue dans un erlenmeyer pendant 30 minutes. 5 mL de l'infusé ont été prélevés et additionnés de 1 mL de chlorure ferrique 1 %. Le test a été considéré comme positif

lorsqu'un précipité ou une coloration bleu-vert, bleu sombre ou verte apparaît (Longanga *et al.*, 2000).

#### II.3.17.9. Détermination de la teneur en flavonoïdes totaux (FT).

La teneur en flavonoïdes totaux de chaque extrait de plante a été estimée selon Zhishen *et al.* (1999). En effet, 1,0 mL de la solution aqueuse de l'extrait de chaque échantillon a été mélangé avec 4 mL d'eau distillée puis avec 0,30 mL d'une solution de NaNO<sub>2</sub> 10 %. Après 5 minutes de temps de contact, 0,30 mL d'une solution de AlCl<sub>3</sub> 10 % a été ajouté suivi de 2,0 mL d'une solution de NaOH 1%. Immédiatement, après avoir bien mélangé, l'absorbance a été mesurée à 510 nm par rapport au blanc. Une courbe standard de quercétine a été préalablement établie à partir d'une gamme de 5 solutions préparées par dilution d'ordre 2 allant de 0,1 à 1mg / mL ( $y = 0,0252x - 0,0029$  ;  $r^2 = 0,9999$ ) et les résultats obtenus ont été exprimés en mg d'équivalent-quercétine/g d'extrait sec (mg EQ/g).

#### II.3.17.10. Détermination de la teneur en tanins totaux (TT)

La teneur en tanins totaux dans chaque échantillon a été déterminée en utilisant la méthode de Makkar *et al.* (1993) en dosant les composés phénoliques non-tanins.

Pour ce faire, 1,0 mL d'une solution méthanolique à 1 % d'extrait a été mélangé à 100 mg de polyvinylpolypyrrolidone (PVP) puis laissé reposer pendant 15 min à 4 °C. Le mélange a ensuite été centrifugé pendant 10 minutes à 3000 rpm. Les composés phénoliques non-taniques (PNT) qui se retrouvent dans le surnageant limpide ont alors été déterminés de la même manière que les polyphénols totaux (Velioglu *et al.*, 1998). La teneur en tanin a été calculée en faisant la différence entre les PT et les PNT contenus dans l'extrait. Ils ont également été exprimés en mg EAG /g.

$$TT=PT-PNT$$

#### Équation 10. Détermination des tanins totaux.

TT : tanins totaux, PT : polyphénols totaux, PNT : polyphénols non taniques.

#### II.3.18. Fractionnement bioguidé de l'extrait méthanolique des feuilles de *Dialium angolense*

Le fractionnement bioguidé en vue de l'isolement du composé majoritaire actif a utilisé la CCM et la chromatographie sur colonne (CC). En chromatographie, la séparation est basée sur la différence d'affinité entre la phase stationnaire et la phase mobile du composé à purifier (Liu *et al.*, 2011 ; Variyar *et al.*, 2011).

Pour la chromatographie sur couche mince, 5  $\mu\text{L}$  d'échantillons ont été déposés sur la plaque de silicagel 60F<sub>254</sub> à l'aide d'un capillaire. L'éluion a été effectuée dans une cuve CCM préalablement saturée, sur un parcours de 10 cm et après évaporation de la phase mobile, la révélation pour les flavonoïdes, s'est effectuée soit à l'UV à 254 nm et 366 nm, soit avec le réactif de Neu. Les phases mobiles sont reprises selon le cas sur les figures 12, 31 et 32.

Pour la chromatographie sur colonne classique, nous avons utilisé plusieurs colonnes de dimensions différentes en fonction de la masse d'extrait à purifier. Le gel de silice a constitué la phase stationnaire rempli aux trois quarts de la colonne alors que la phase mobile, variable selon la phase de fractionnement (Figures 12, 31 et 32), a été éluée en mode isocratique. L'éluant a été collecté dans des tubes à essais d'où 5  $\mu\text{L}$  ont été prélevés en vue de dresser un profil chromatographique et permettre de rassembler les tubes selon leurs similitudes de profil chromatographiques pour constituer les fractions qui furent évaporées à sec et pesées.

Le schéma de fractionnement bioguidé utilisé au cours de cette étude se présente comme suit :

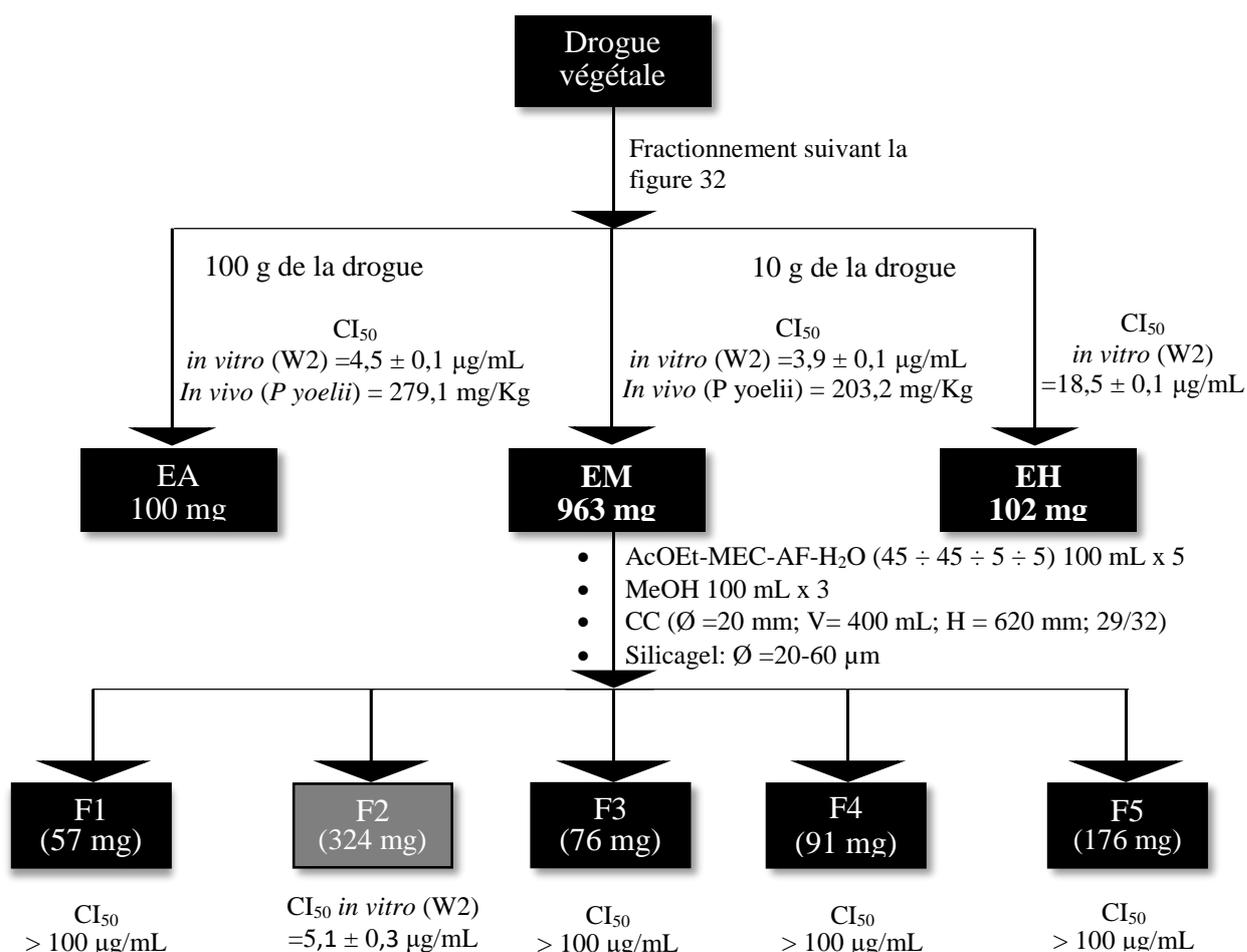


Figure 12. Fractionnement bioguidé de l'extrait méthanolique des feuilles de *Dialium angolense*

L'extrait méthanolique (963 mg) a subi un fractionnement sur colonne ouverte de silice (Gel de silice Si 60 Merck,  $\varnothing = 20-60 \mu\text{m}$ , Figure 12). Le système d'éluant utilisé en mode isocratique a été constitué de l'acétate d'éthyle (AcOEt), méthyléthylcétone (MEC), acide formique (AF) et l'eau dans les proportions  $9 \div 9 \div 1 \div 1,1$ . Cinq fractions ont été collectées après rassemblement selon leur profil chromatographique obtenu sur CCM analytique. Le test d'activité antiplasmodiale *in vitro* a montré que seule la fraction F2 (323 mg) avait une activité antiplasmodiale sur la souche W2 (Figure 13). Celle-ci a été sélectionnée pour un fractionnement. Ce dernier fractionnement a permis d'isoler un composé lequel a présenté une réaction positive au réactif de Neu et a de ce fait été considéré comme un flavonoïde issu de l'extrait méthanolique des feuilles de *Dialium angolense* (Figure 32).

### II.3.19. Analyse par LC-MS

L'analyse par LC-MS utilise le principe chromatographique. Le produit à analyser supposé pur d'environ 1 mg a été préalablement dissous dans le méthanol à 1 mg/mL, puis dilué 10 fois dans le même solvant. Parallèlement, un blanc a été préparé dans les mêmes conditions. 20  $\mu\text{L}$  ont été injectés sur une colonne HPLC C18 Symetry (Waters) (3,5  $\mu\text{m}$ , 75 x 4,6 mm). Les séparations ont été menées à température ambiante avec une phase mobile constituée du système eau/acide formique 0,1 % (A) et acétonitrile (B) dans les conditions suivantes : de 0 à 35 min, 13 % B pendant 35 min, puis en 2 min un gradient linéaire de 13 à 20 % B, ensuite 20 % de B pendant 8 min, puis en 2 min un gradient linéaire de 20 à 100 % B, enfin, retour aux conditions initiales (13 % B) en une minute pour rééquilibrer la colonne avant une nouvelle injection. Le débit a été réglé à 0,7 mL/min et la détection à 260 nm.

### II.3.20. Spectrométrie de masse (MS)

Les produits à analyser, environ 1 mg, ont été d'abord dissous dans le méthanol à 1 mg/mL, puis dilués 10 fois dans le méthanol. Parallèlement, un blanc a été préparé dans les mêmes conditions. Le spectre de masse du produit pur isolé a été obtenu par l'ionisation par Electrospray (Electro Spray Ionisation : ESI). L'ionisation a été produite par application, à pression atmosphérique, d'une forte force électromotrice (7,5 KeV) sur un liquide traversant un capillaire à un faible débit (1-10  $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Le spectre ESI a été enregistré en mode négatif sur un spectromètre à triple quadripôle Sciex API 365 (Perkin-Elmer) contrôlé par le logiciel Analyst (Agilent, version 1.3.1).

### II.3.21. Analyse statistique des données

L'analyse statistique des données a été rendue possible grâce au logiciel GraphPad Prisme version 6. En analyse univariée les résultats ont été exprimés sous forme d'effectif, de pourcentage, de moyenne ou de moyenne  $\pm$  écart-type selon le cas. En analyse bivariée, la comparaison entre

deux moyennes a été effectuée par le test de *Student*. L'analyse multivariée a utilisé le test d'analyse de la variance à une voie « *One Way ANOVA* » qui a servi à comparer plusieurs variables. Le seuil de signification a été fixé à 95 % et le seuil de décision à  $p < 0,05$ .

## II.4. Résultats et discussion

Dans cette section, nous présentons et discutons concomitamment les résultats des connaissances ethnobotaniques et phytochimiques de 53 plantes puis les résultats qui ont conduit au choix de *Dialium angolense* parmi les 53 plantes issues de l'enquête ethnobotanique. Les résultats de l'isolement et de la caractérisation du principe actif issu de *Dialium angolense* et ceux de des autres activités biologiques de cette plante sélectionnée interviennent peu après.

### II.4.1. Connaissances ethnobotaniques de plantes réputées antimalariques à Bagira (RDC)

Plusieurs plantes sont utilisées en RDC dans la prise en charge de la malaria (Memvanga *et al.*, 2015). Ce point présente les différents résultats de l'enquête ethnobotanique effectuée à Bagira au cours de la présente étude. Il s'agit notamment des caractéristiques des sujets consultés, leurs connaissances de la malaria, les caractéristiques des plantes répertoriées ainsi que les caractéristiques des recettes antimalariques identifiées.

#### II.4.1.1. Caractéristiques socio-démographiques des sujets consultés

Les informations en rapport avec les caractéristiques socio-démographiques de 85 praticiens de la médecine traditionnelle consultés lors de l'enquête ethnobotanique portent essentiellement sur l'âge, l'expérience du métier - qui dans une certaine mesure atteste la qualité de soigner par les plantes-, le sexe, le niveau d'étude dans le système de formation classique, la manière dont l'art de soigner par les plantes a été acquis, la tribu et la langue parlée (Tableau XI).

**Tableau XI. Informations globales sur les sujets consultés lors de l'enquête ethnobotanique réalisée à Bagira (RDC)**

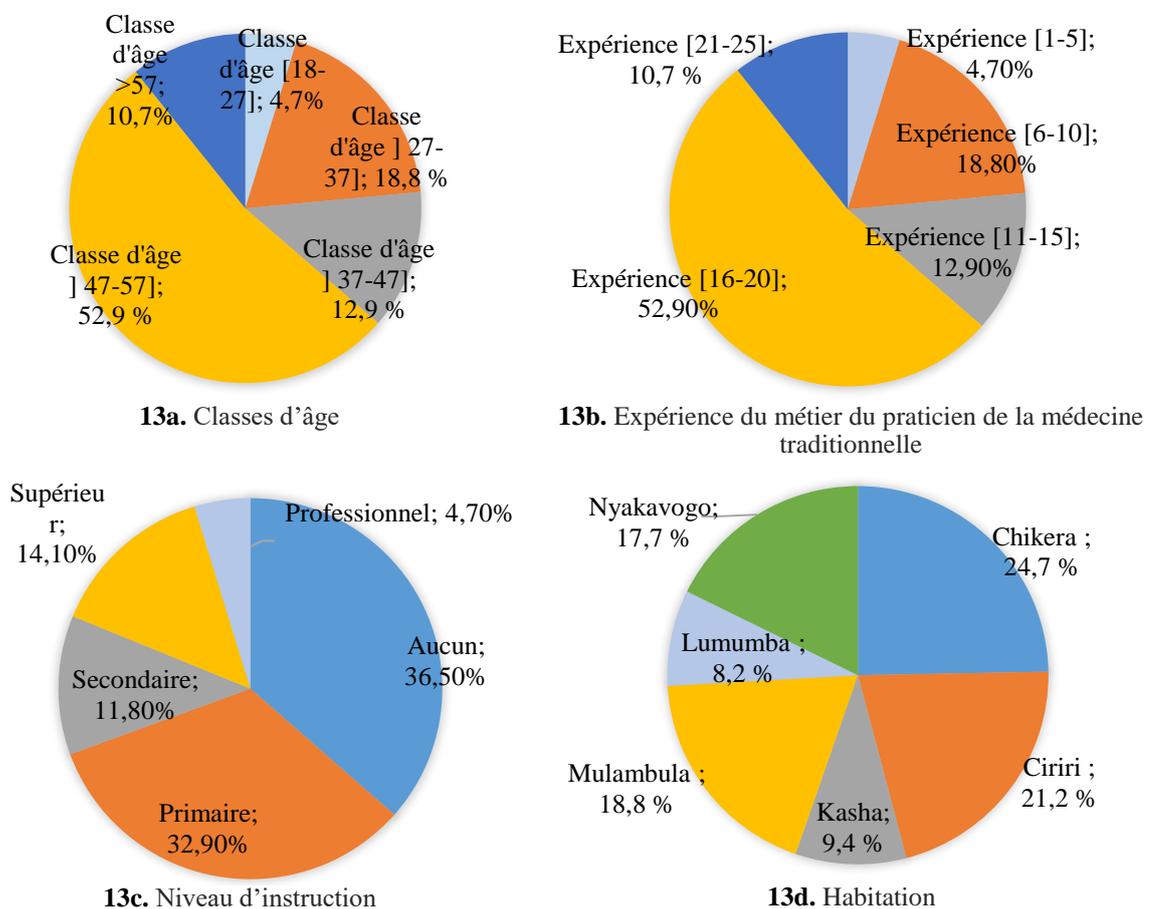
Site	Ei	Tribu (Sexe)	Code Répondant	Age (effectif)	Expérience (effectif)	Source de connaissances
Chikera	21	Havu (1M, 1F)	T35, T36	48 ; 41	12 ; 15	1 Autre guérisseur, 1 Parents
		Shi (7M, 1F)	T39, T40, T41, T42, T43, T44, T45, T84	53(4) ; 41(4)	3(2) ; 16(3) ; 25(3)	4 Rêves, 4 Grands-parents
		Rega (3M, 1F)	T19, T20, T21, T22	45 ; 40 ; 38 ; 36 ; 53	13 ; 11 ; 17(2)20	4 Esprit des ancêtres
Ciriri	18	Havu (1M, 1F)	T33, T37	63 (2)	17 ; 19	1 Autoformation, 1 Parents
		Shi (6M, 1F)	T46, T47, T48, T49, T50, T51, T85	45(5) ; 49 ; 40	12(5) ; 17 ; 19 ; 23	7 Grands-parents

Site	Ei	Tribu (Sexe)	Code Répondant	Age (effectif)	Expérience (effectif)	Source de connaissances
Kasha	8	Havu (1M, 1F)	T37, T38	51 ; 52	16 ; 19	1 Esprit des ancêtres, 1 Parents
		Shi (6M, 1F)	T53, T54, T55, T56, T57, T58, T59	19 (4) ; 79 (2) ; 58	12 ; 10(3) ; 21(4)	4 Rêves, 3 Parents
Mulambula	16	Havu (1M, 1F)	T31, T32	53 ; 66	13 ; 11	1 Autoformation, 1 Esprits
		Rega (1M, 2F)	T23, T24, T25	47 ; 40 ; 58	17 ; 19 ; 21	1 Esprit des ancêtres, 2 Parents
		Shi (7M, 1F)	T60, T61, T62, T63, T64, T65, T66, T83	45 ; 47 ; 49 ; 51(5)	20 ; 15(5) ; 25(3)	1 Esprit des ancêtres, 7 Parents
Lumumba	7	Havu (1M, 1F)	T29, T30	42 ; 43	18,17	2 Parents
		Rega (2M, 1F)	T16, T17, T18	61 ; 52 ; 57	25(3)	3 Grands-parents
		Bangubangu (1F)	T1	61	25	1Grands-parents
		Luba (1F)	T3	79	25	1 Parents
		Fulero (1M, 1F)	T5, T6	62 ; 47	20 ; 18	2 Parents
		Shi (7M, 1F)	T67, T68, T69, T70, T71, T72, T73, T82	59(2) ; 58(5) ; 59	20(4) ; 14 ; 10(3)	3 Autre guérisseur, 5 Parents
		Nande (14M, 2F)	T8, T9, T12	44 ; 41 ; 39	10 ; 11 ; 12	3 Autoformation
Nyakavogo	15	Havu (1M, 2F)	T26, T27, T28	45 ; 18 ; 48	16 ; 10 ; 22	3 Autoformation
		Rega (1M, 2F)	T13, T14, T15	64 ; 20 ; 70	22 ; 23 ; 24	3 Autoformation
		Bangubangu (1F)	T2	39	10	1 Autre guérisseur
		Luba (1F)	T4	56	12	1 Autre guérisseur
		Fulero (1F)	T7	19	3	1 Autre guérisseur
		Shi (7M, 1F)	T74, T75, T76, T77, T78, T79, T80, T81	51(4) ; 56 ; 49(3)	22(5) ; 21 ; 23 ; 25	4 Rêves, 4 Parents
		Nande (1M, 1F)	T10, T11	41 ; 45	18 ; 17	2 Parents

Ei = effectif des informateurs, T7 = informateur numéro 7, 51(2) est une représentation dont le premier chiffre désigne l'âge et le deuxième, entre parenthèses, le nombre de fois où cet âge est repris.

## 1. Age, expérience de métier, niveau d'instruction et habitation

L'âge de la plupart des praticiens de la médecine traditionnelle consultés varie entre 47 et 57 ans (Figure 13) avec une moyenne de  $46,9 \pm 12,0$  ans et des extrêmes de 18 et 79 ans (Tableau XI). Dans la plupart des cas (52,9 %), ces sujets ont une expérience du métier qui varie entre 16 et 20 ans (Figure 13b) avec une moyenne d'âge d'expérience de  $12,1 \pm 5,1$  ans (Tableau XI). Près de trois quarts d'entre eux, soit 69,4 %, ont un niveau d'instruction inférieur à celui de l'étude secondaire (Figure 13c). Ces sujets ont été rencontrés dans les différents secteurs de la cité de Bagira principalement à Chikera (24,7 %), à Ciriri (21,2 %) et à Mulambula (18,8 %) (Figure 13d).



**Figure 13. Informations relatives aux sujets consultés lors de l'enquête ethnobotanique (N = 53)**

Le faible niveau d'instruction, en rapport avec les études classiques, observé chez les praticiens de la médecine traditionnelle consultés, est le fait que l'apprentissage de l'art de guérir ne requiert pas une formation acquise à l'école classique. Il témoigne par ailleurs, une méfiance de certains intellectuels à pratiquer la médecine traditionnelle.

## 2. Tribu, langue parlée et mode d'acquisition du savoir thérapeutique

Les praticiens de la médecine traditionnelle interviewés au cours de cette étude sont en majorité autochtones de la province du Sud – Kivu (89,4 %). Les shi (55,3 %), les rega (15,3 %) et les havu (15,2 %) sont les trois groupes les plus représentatifs. Le solde des originaires est constitué des fulero et parmi les non originaires, nous observons la présence des bangubangu, des nande et des luba (Figure 14a). Beaucoup d'entre eux connaissent le swahili (94,1 %) et/ou le mashi (70,6 %) et/ou le français (47,1 %). A côté de ces langues dominantes, bien d'autres originaires de la province comme le rega 18,8 %, le havu 27,1 %, le fulero 7,1 %, le vira 10,6 % et non originaires de la province comme le nande 8,2 %, le bangubangu, le lingala et le tshiluba, complètent le tableau linguistique (Figure 14b). Ces sujets ont acquis le savoir qui leur permet d'exercer la médecine traditionnelle par 5 modes dominés par les ascendants (Figure 14c).

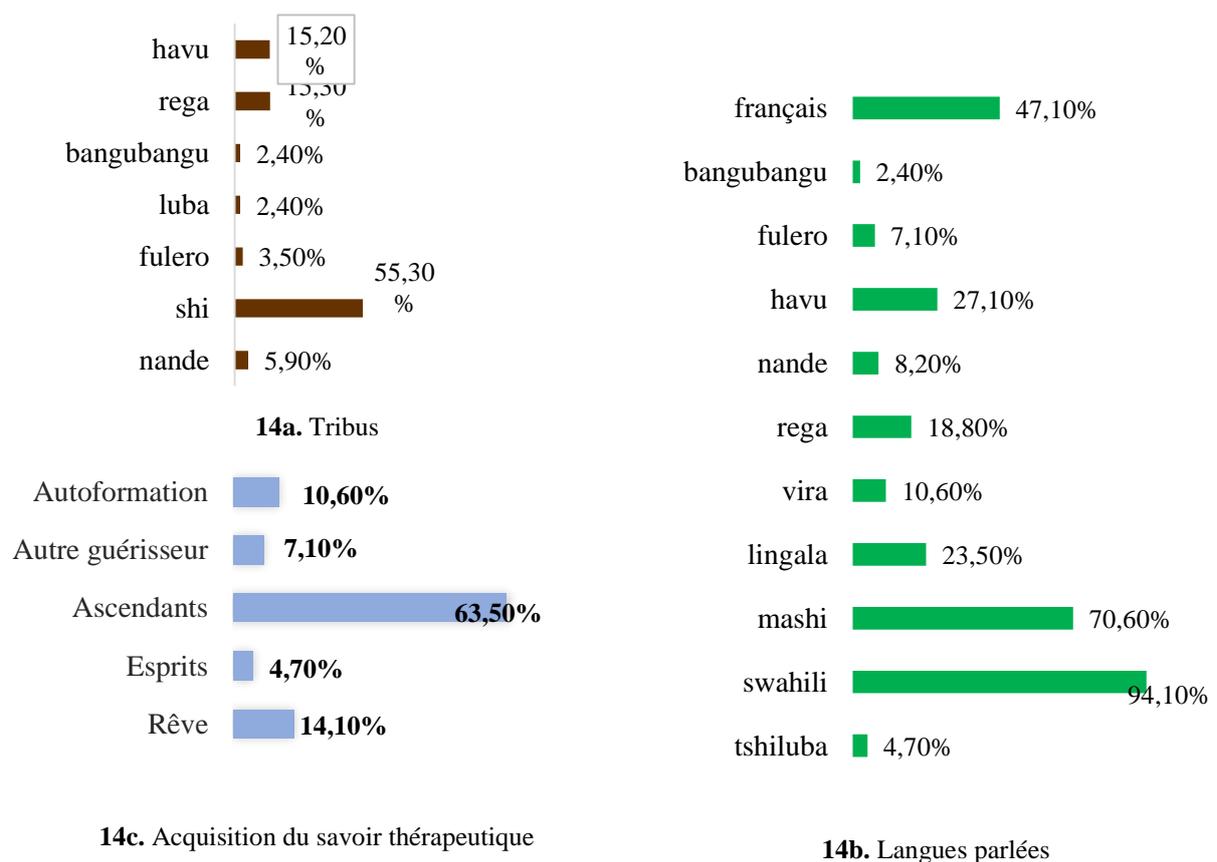


Figure 14. Tribus (a), langues parlées (b) et modes d'acquisition du savoir (c)

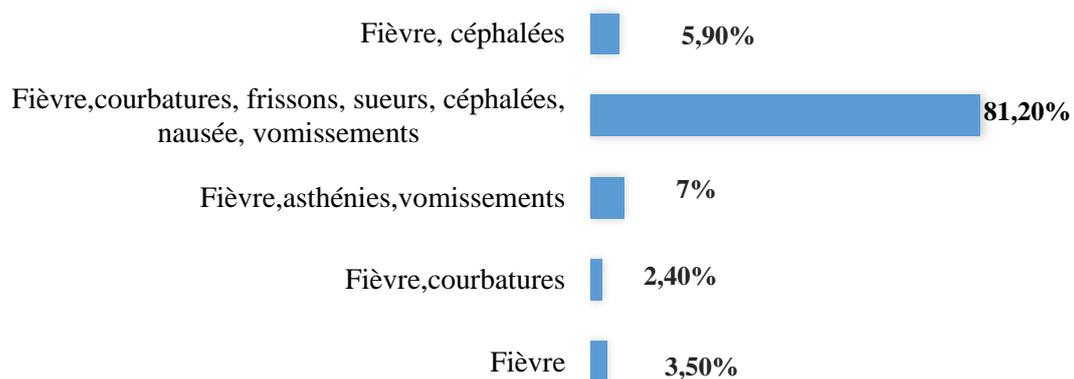
Du fait de l'existence des ethnies et des langues non-originares de la région d'étude (Figures 14a et 14b), ces résultats constituent le premier argument susceptible d'attester que les connaissances ethnobotaniques à Bagira connaissent un brassage culturel.

Par ailleurs, la prépondérance des ascendants lors de l'acquisition du savoir dans l'exercice de la médecine traditionnelle à Bagira (Figure 14c) laisse suggérer que la transmission du savoir thérapeutique dans notre milieu d'étude fait partie de l'héritage familial. Cela étant, nous pouvons souhaiter que les études ultérieures se consacrent à la mise en évidence des spécificités thérapeutiques de chaque tribu de cette contrée.

#### II.4.1.2. Connaissance de la malaria par les sujets consultés

Tous les tradipraticiens consultés savent que la malaria est transmise par le moustique. Cependant, l'espèce plasmodiale la plus incriminée dans la survenue de la malaria dans la région leur est méconnue. Presque tous (96,5 %) utilisent le vocable « *malaria* » pour désigner la maladie. Pour certains d'entre eux (34,1 %), le nom original de la maladie serait « *Buganga* » et pour d'autres (11,7 %), « *Ishushira* ». Signalons que le vocable « *Ishushira* » n'est rien d'autre que l'appellation de la fièvre en mashi.

Les praticiens de la médecine traditionnelle à Bagira recourent à un certain nombre des signes pour identifier la maladie. Alors que très peu l'identifient par un seul signe qui est la fièvre (3,5 %), plusieurs d'entre eux (81,1 %) associent à la fièvre, les courbatures, les frissons, les sueurs, les céphalées, la nausée et les vomissements (Figure 14b). Outre les signes cliniques, une fraction de praticiens de la médecine traditionnelle (11,8 %) préfère confirmer le diagnostic par l'examen de la goutte épaisse avant tout traitement.



#### 14b. Signes de diagnostic de la malaria par les sujets (N=85).

L'ensemble des signes évoqués par la majorité des praticiens de la médecine traditionnelle (81,2 %, Figure 14b) pour identifier la malaria chez leurs patients est évocateur de la malaria simple d'autant plus que la biomédecine désigne cet ensemble des signes comme évocateurs de la malaria non compliquée (WHO, 2015). Personne cependant n'a évoqué le trouble de la

conscience ni tout autre signe évocateur d'une malaria grave (Adehossi *et al.*, 2014). La malaria prise en charge par la majorité des sujets consultés serait vraisemblablement de la malaria simple.

### II.4.1.3. Caractéristiques générales des plantes répertoriées lors de l'enquête ethnobotanique

Les plantes repertoriées lors de l'enquête ont été indentifiées en langues vernaculaires et leurs caractéristiques morphologiques, biologiques et géographiques ont été déterminées. Ce point en présente les résultats.

#### 1. Appellation des plantes par des personnes ressources

Les informations en rapport avec les différentes appellations des plantes sont consignées dans le tableau XII.

**Tableau XII. Appellation des plantes par les personnes ressources**

N°	Espèce (Famille)	Nom (Origine)	Code herbier
1	<i>Acacia polyacantha</i> De Wild (Fabaceae)	Irangi (kihavu)	IL5128
2	<i>Aframomum laurentii</i> (De Wild & T, Durand) K. Schum (Zingiberaceae)	Amatimbiri (kinyarwanda) Nturu (mashi)	IL4072
3	<i>Ageratum conyzoides</i> L. (Asteraceae)	Kahyole (mashi) et Ruhera (kinyarwanda)	IL3560
4	<i>Artemisia annua</i> L. (Asteraceae)	Artemizia (mashi) et Atremisia (swahili)	IL2045
5	<i>Azadirachta indica</i> A. Juss (Meliaceae)	Marumaru (mashi) et Mwarubaini (swahili)	IL2451
6	<i>Bidens pilosa</i> L. (Asteraceae)	Kashisha (mashi) et Nyasa (rega)	IL8431
7	<i>Bobgunia madagascariensis</i> (Desv.) J.H. Kirkbr. (Fabaceae)	Mpampi (tshiluba) et Ndale (mashi)	IL4757
8	<i>Cajanus cajan</i> (L.) Millsp. (Fabaceae)	Cishimbo c'eluciga (mashi) et Ngoliolio (tabwa)	IL6158
9	<i>Carica papaya</i> L. (Caricaceae)	Ipapayi (mashi) et Papai (bembe)	IL3671
10	<i>Cassia occidentalis</i> L. (Fabaceae)	Mushigemanjoka (mashi) et Mujangajanga (fulero)	IL3978
11	<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G Don. (Apocynaceae)	Vinka (swahili) et Mwilu (mashi)	IL4292
12	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L. (Chenopodiaceae)	Mugunduzimu (mashi) et Kahusu (rega)	IL8462
13	<i>Chenopodium opulifolium</i> Schrad, EX Wdj. Koch (Chenopodiaceae)	Gombegombe (mashi) et Umugombe (kinyarwanda)	IL4012
14	<i>Cinchona ledgeriana</i> (Howard) Bern. Moens Ex Trimen (Rubiaceae)	Kankina (mashi) et Kenkina (swahili)	IL3076
15	<i>Clematis villosa</i> DC (Ranunculaceae)	Kanyiza (mashi) et Kituza (mashi)	IL3076

N°	Espèce (Famille)	Nom (Origine)	Code herbier
16	<i>Crassocephalum montuosum</i> (S. Moore) Milne-Redh (Asteraceae)	Cifula (mashi), Bupamba (bembe) et Anatta (bembe)	IL1546
17	<i>Crassocephalum picridifolium</i> (DC) S More (Asteraceae)	Mfubwidi (mashi)	IL1498
18	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC) Stapf. (Poaceae)	Cahi (mashi) et Lunyasi (swahili)	II 2098
19	<i>Dalbergia katangensis</i> Lechenaud (Fabaceae)	Mungobole, Nfuma (mashi) et Munyereza (fulero)	IL1025
20	<i>Dialium angolense</i> (Welw EX Beth) Harms (Fabaceae)	Kizimya (mashi), Cituzo (havu) et Mbindula (fulero).	IL1087
21	<i>Dialopsis africana</i> Radck (Sapindaceae)	Munyembe (mashi) et Mpungula (mashi)	IL1091
22	<i>Ekebergia benguellensis</i> Welw EX CDC (Meliaceae)	Mutuzya (mashi) et Ntuli (mashi)	IL2076
23	<i>Eleusine indica</i> (L) Gaertn (Poaceae)	Mutuzya (mashi)	IL3061
24	<i>Entada abyssinica</i> Steud. ex A. Rich. (Fabaceae)	Cishangi (mashi)	IL1546
25	<i>Erythrina abyssinica</i> Lam. Ex DC (Fabaceae)	Cigohwa (mashi) et Igiko (rega)	IL1498
26	<i>Euphorbia hirta</i> L. (Euphorbiaceae)	Eforbia (mashi) et Dieza di nkandi (kikongo)	IL2098
27	<i>Flueggea virosa</i> (Roxb. Ex Willd.) Voigt (Phyllanthaceae)	Kashugishugi (mashi) et Mkwama (swahili)	IL1025
28	<i>Hypoestes triflora</i> (Forssk) Roem, & Schult (Acanthaceae)	Mageru (mashi) et Pindula (swahili)	IL1087
29	<i>Isobertlinia angolensis</i> (Welw. Ex Benth.) Hoyle & Brenan (Fabaceae)	Mahunire (mashi) et Mboza (swahili)	IL1091
30	<i>Isobertlinia tomentosa</i> (Harms) Craib & Stapf (Fabaceae)	Mbaru (mashi)	IL2076
31	<i>Jatropha curcas</i> L. (Euphorbiaceae)	Lubonobono (mashi) et Umukoni (fulero).	IL3061
32	<i>Julbernardia paniculata</i> (Benth.) Troupin (Fabaceae)	Cigebu (mashi) et Ashindambuka (fulero)	IL1098
33	<i>Lantana camara</i> L (Verbenaceae)	Kashukashuha (mashi) et makereshe (nande)	IL1075
34	<i>Leucas martinicensis</i> (Jacq.) R. BR. (Lamiaceae)	Kanyamafundwe (mashi) et Namafundo (fulero)	IL713
35	<i>Mangifera indica</i> L. (Anacardiaceae)	Mwembe (mashi) et Hembe (swahili)	IL3026
36	<i>Moringa oleifera</i> Lam. (Moringaceae)	Muringa (mashi)	IL1233
37	<i>Ochna schweinfurthiana</i> F Hoffm (Ochnaceae)	Musengosengo (mashi) et Muvulalusengo (tabwa)	IL1063
38	<i>Ocimum gratissimum</i> L. (Lamiaceae)	Losobosolo (swahili) et Ndundu (kinyarwanda)	IL1087
39	<i>Phyllanthus muellerianus</i> (Kuntze) Exell (Phyllanthaceae)	Mulembalemba (hemba)	IL4679
40	<i>Phyllanthus niruri</i> L. (Phyllanthaceae)	Kalumbu (mashi), Kahungahunga (tshiluba)	IL1076
41	<i>Physalis angulata</i> L. (Solanaceae)	Imbuma (mashi) et	IL4078

N°	Espèce (Famille)	Nom (Origine)	Code herbier
		Mbupuru (kinande)	
42	<i>Piliostigma thonningii</i> (Schum.) Milne-Redh. (Fabaceae)	Tshifumbe (tshiluba) et Kifumbe (bembe)	IL2045
43	<i>Psidium guajava</i> L. (Myrtaceae)	Ipera (mashi et kinyarwanda), Mapera (swahili).	IL0241
44	<i>Psorospermum corymbiferum</i> Spach (Hypericaceae)	Munkubagwa (mashi)	IL2089
45	<i>Rothmannia engleriana</i> (K. Shum) Keay (Rubiaceae)	Mulwalwa (mashi, tshiluba)	IL3075
46	<i>Senecio cineraria</i> (DC) (Asteraceae)	Kalira (mashi)	IL1065
47	<i>Solanecio cydoniifolius</i> (O Hoffm.) C. Jeffrey (Asteraceae)	Halire (mashi)	IL3070
48	<i>Spilanthes mauritiana</i> (A. Rich. Ex Pers.) DC. (Asteraceae)	Chenda (mashi) et Ubushwima (kinyarwanda)	IL7012
49	<i>Syzygium cordatum</i> Hochst. in C. Krauss (Myrtaceae)	Civambaganyi (mashi) et Omuvambanyi (kinyarwanda)	IL4051
50	<i>Tagetes minuta</i> L. (Asteraceae)	Cikangambasi (mashi)	IL2458
51	<i>Tithonia diversifolia</i> (Hemsl.) A. Gray (Asteraceae)	Chilula (mashi)	IL2097
52	<i>Trema orientalis</i> (L.) Blume (Ulmaceae)	Nyabwifomeke (mashi) et Muhepfu (kinyarwanda)	IL7849
53	<i>Vernonia amygdalina</i> Delille (Asteraceae)	Mubirizi (mashi) et Mululuca (bembe)	IL4032

IL : code attribué par l'herbarium IRS Lwiro

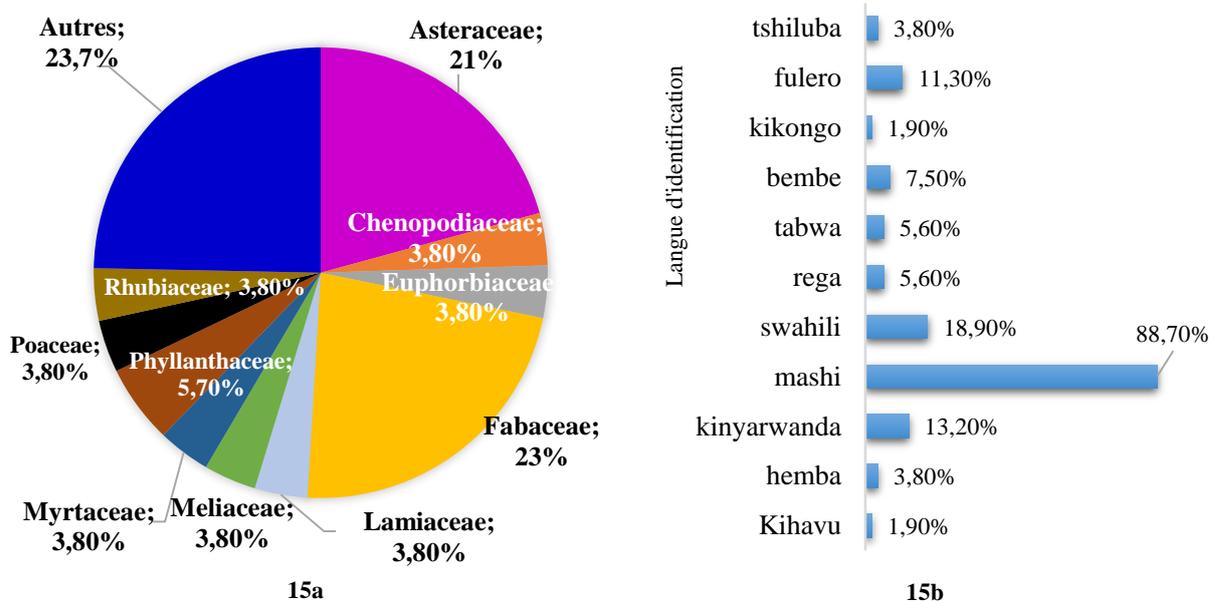


Figure 15. Répartition des espèces en famille (a) et langue de nomenclature (b), N=53

Les 53 plantes recensées au cours de cette étude sont réparties en 43 genres issus de 23 familles dominées par les Fabaceae (23 %) suivies des Asteraceae (21 %). Le solde est constitué des familles avec une, deux ou trois citations (Figure 15a).

Chacune de ces plantes porte au moins un des noms issus du bemba, du fulero, du hemba, du kihavu, du kikongo, du kinyarwanda, du mashi, du rega, du swahili, du tabwa et du tshiluba (Tableau XII) avec une très forte prédominance d'appellations en mashi (88, 7%) suivie du swahili (18, 9 %), du kinyarwanda (13,2 %) et du fulero (11, 3%) (Figure 15b).

La prédominance d'appellations en Kinyarwanda parfois supérieure à l'appellation dans certaines langues originaires de la province du Sud-Kivu comme le bembe (7,5 %), le rega (5,6 %) ou le kihavu (1, 9 %) montre l'influence du Rwanda, pays limitrophe de la RDC faisant frontière avec la région d'étude, dans la pratique de la médecine traditionnelle à Bagira. Cette influence peut se justifier par cette proximité géographique et cette observation laisse suggérer que les connaissances des praticiens de la médecine traditionnelle de Bagira sont partagées par bien d'autres peuples.

Les Fabaceae et les Asteraceae se sont révélées comme des familles les plus prépondérantes au cours de cette étude (Figure 15a). Naturellement les Asteraceae et les Fabaceae constituent respectivement la deuxième et la troisième famille des plantes à fleurs connues à travers le monde (Magallón & Sanderson, 2001) et les Fabaceae constituent la plus grande famille d'arbres des forêts tropicales et sèches d'Afrique (Ahmad *et al.*, 2016). Dans plusieurs travaux ethnobotaniques réalisés dans la région d'étude, comme celui de Defour (1995) sur les plantes du bushi (N=400 ; Asteraceae 19 % ; fabaceae 21 %), celui de Schneider (1996) sur les plantes du Kivu (N=91, Asteraceae 20,9 % ; Fabaceae 11 %), celui de Karhagomba (2014) sur les plantes de Bukavu (N=179 ; Asteraceae 9,4 % ; Fabaceae 8,4 %), celui de Shalukoma *et al.* (2015) sur les plantes de la région montagneuse de Kahuzi-Biega (N = 77 ; Asteraceae 14 % ; Fabaceae 6 %), les Asteraceae et les Fabaceae figurent parmi les trois premières familles avec des fréquences de citations supérieures à 6 %. Cela laisse suggérer qu'il y a une grande probabilité de rencontrer les plantes de ces deux familles au cours des études ethnobotaniques réalisées dans la région d'étude contrairement aux autres familles (Figure 15a). Cette prépondérance des Fabaceae rend compte de l'importance de cette famille non seulement dans la médecine traditionnelle congolaise pour la prise en charge des plusieurs pathologies comme le rapportent différents auteurs, notamment Bakari *et al.* (2018) contre le diabète, Kanangila (2018) contre la drépanocytose, Muya *et al.* (2014) contre la schistosomiase, Bashige *et al.* (2017a) contre la carie dentaire, Ngoy (2013) et Lumbu *et al.* (2005) contre la diarrhée, mais plus particulièrement contre la malaria. L'exemple des travaux de Titanji *et al.* (2008) réalisé au Cameroun, celui de Ngarivhume *et al.* (2015) réalisé à Chipinge au Zimbabwe et celui de Kalonda *et al.* (2014) réalisé à Lubumbashi en RD Congo montrent une prépondérance de l'utilisation de plantes de cette famille dans le traitement de la malaria dans cette sous-région africaine.

Les informations ethnobotaniques montrent également que certains noms traduisent l'action ou l'effet de la plante (Tableau XII). C'est le cas de *kizimya*, appellation de *Dialium angolense* en mashi, qui veut dire : « ce qui éteint » ou le cas de *nfuma*, appellation de *Dalbergia katangensis* en mashi, qui signifie : « je guéris ». En revanche, d'autres plantes n'ont pas de véritables noms en langues locales laissant suggérer que ce sont des plantes importées. Tel est le cas d'*Artemisia annua*, plante connue par les sujets consultés sous l'appellation « *Artemisia* », le cas de *Cinchona officinalis* appelée en français quinquina et dans le milieu d'enquête « *Kinkina* », le cas d'*Euphorbia hirta* appelée « *eforbia* » ou le cas de *Carica papaya*, nommée « *ipapayi* » (Tableau XII).

Il existe par ailleurs, des plantes qui détiennent des appellations vernaculaires communes à d'autres plantes. C'est le cas de *Dalbergia lactea* VATKE (Fabaceae), que la littérature rapporte sous le nom « *Mungobole* » (Chifundera *et al.*, 1998 ; 2001), nom que les praticiens de la médecine traditionnelle consultés au cours de cette étude attribuent à l'espèce identifiée aux différents herbaries comme *Dalbergia katangensis*. Cette situation constitue néanmoins, une probable source de confusions dans l'exercice de la médecine traditionnelle. Elle montre également que les appellations vernaculaires des plantes en médecine traditionnelle se fondent plutôt sur le genre que sur l'espèce d'où l'importance de l'identification au pied de la plante en compagnie du tradipraticien et du botaniste lors de la récolte.

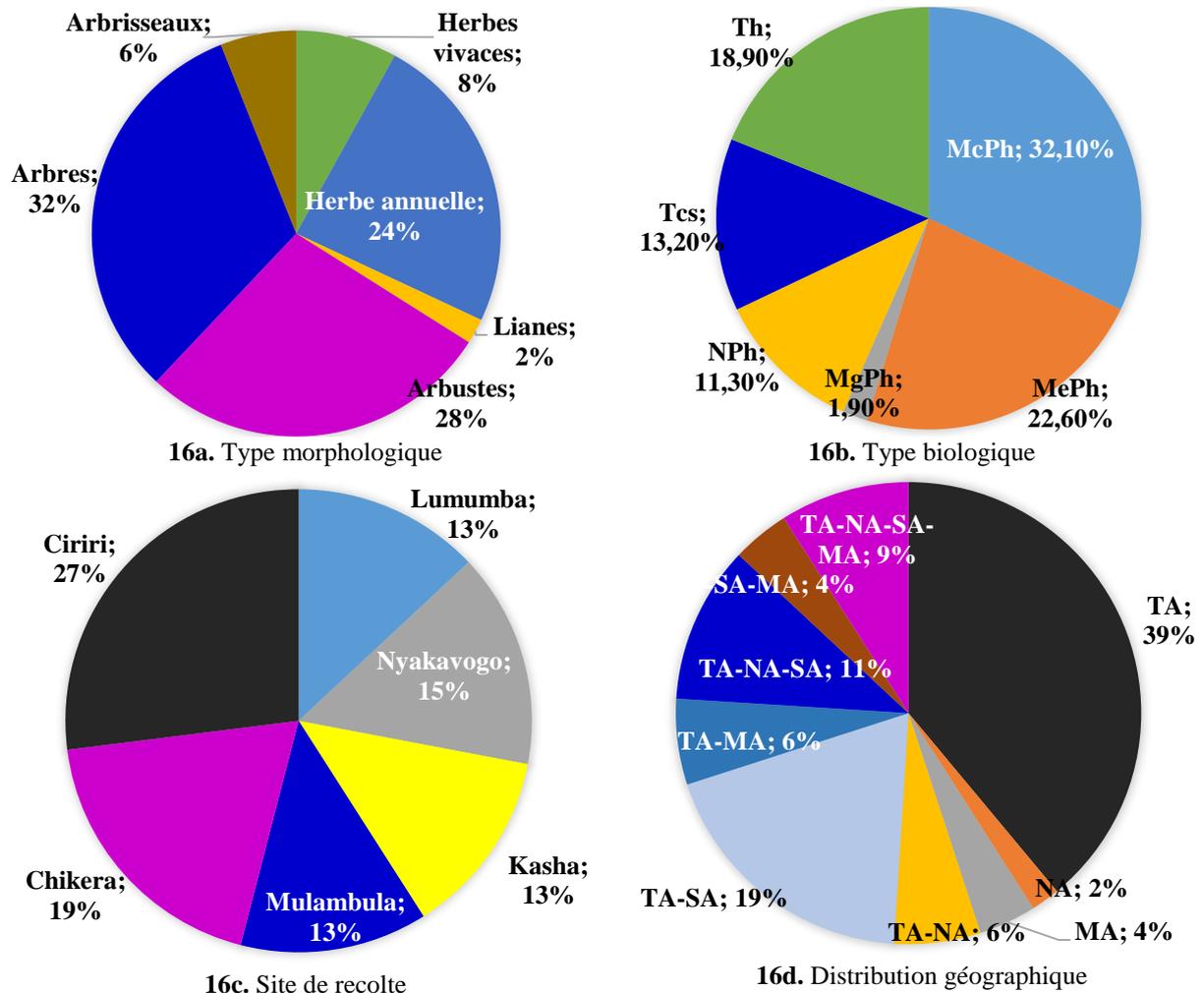
## 2. Caractéristiques morphologiques, biologiques et distribution géographique des plantes

Les plantes que nous avons répertoriées au cours de l'enquête présentent cinq types morphologiques. Elles sont soit des herbes, des lianes, des arbrisseaux, des arbustes ou des arbres (Tableau XIII). Elles présentent six types biologiques notamment Mégaphanérophytes (**MgPh**), Mésophanérophytes (**MePh**), Microphanérophytes (**McPh**), Nanophanérophytes (**NPh**), Thérophytes (**Th**) et Thérophytes scapeux (**Th sc**). Elles comportent également neuf types de distribution phytogéographique à savoir : Afrique Tropicale (**TA**), Afrique Australe (**SA**), Afrique du Nord (**NA**), Madagascar (**MA**) ainsi que les différentes combinaisons de ces 4 types précités (**SA-TA**, **MA-NA-SA-TA**, **TA-MA**, **NA-SA-TA**, **MA-SA-TA**). Ces plantes ont été récoltées entre 2°27'37,8''sud (*Lantana camara*) et 2°59'29''sud (*Chenopodium opulifolium*). La longitude quant à elle, varie entre 28°48'17,2''est (*Vernonia amygdalina*) et 29°61'32''est (*Chenopodium ambrosioides*). L'altitude des sites de récolte varie entre 992 m (*Chenopodium opulifolium*) et 2884,8 m (*Ageratum conyzoides*) (Tableau XIII et Figure 16).

Tableau XIII. Caractéristiques morphologiques (TM), biologiques (TB) et géographique (DPG) des plantes recensées à Bagira

Famille	Espèce	TM	TB	DPG	Site de récolte	Coordonnées GPS
Acanthaceae	<i>Hypoestes triflora</i>	Herbe annuelle	Th	SA-TA	Chikera	2°39'45''S; 28°52'25''E; 1534 m
Anacardiaceae	<i>Mangifera indica</i>	Arbre annuelle	MePh	SA - TA	Lumumba	2° 28' 09" S; 28° 50' 05,9" E; 2883,4 m
Apocynaceae	<i>Catharanthus roseus</i>	Arbrisseau	NPh	SA	Nyakavogo	2°28'50,4''S; 28°48'50''E ; 2881,6 m
Asteraceae	<i>Ageratum conyzoides</i>	Herbe annuelle	Th	MA - NA - SA – TA	Ciriri	2°29'11,4''S; 28°50'33,6''E; 2884,8 m
	<i>Artemisia annua</i>	Herbe annuelle	Th	TA-MA	Nyakavogo	2°28'49,9''S; 28°48'58,3''E; 2712,4 m
	<i>Bidens pilosa</i>	Herbe annuelle	Th	MA-NA-SA-TA	Nyakavogo	2°28'50,7''S; 28°48'57,9''E; 2543,7 m
	<i>Cras. montuosum</i>	Herbe vivace	Tsc	TA- MA	Nyakavogo	2°28'51''S ; 28°48'58''E ; 2412,3 m
	<i>Cras. picridifolium</i>	Herbe vivace	Tsc	TA	Nyakavogo	2°39'46''S, 28°52'25''E; 1535,7 m
	<i>Senecio cineraria</i>	Arbre	McPh	NA	Mulambula	2°28'19,1"S; 28°50'07,4"E; 2883,5 m
	<i>Solanecio cydoniifolius</i>	Arbre	MePh	TA	Mulambula	2°28'18,5"S; 28°50'06,5"E; 2883,5 m
	<i>Spilanthes mauritiana</i>	Herbe annuelle	Th	MA - NA - SA – TA	Ciriri	2°27'45,4''S;28°49'54,3''E; 2704,5 m
	<i>Tagetes minuta</i>	Arbre	MePh	MA - NA - SA – TA	Chikera	2°27'28,4''S ; 28°49'54,1''E ; 2882,3 m
	<i>Tithonia diversifolia</i>	Herbe annuelle	Th	NA-SA-TA	Lumumba	2°28'22,8"S; 28°49'45,2"E; 2882 m
<i>Vernonia amygdalina</i>	Arbuste	McPh	SA-TA	Kasha	2°28'17,8"S; 28°50'15,8"E; 2883,5 m	
Caricaceae	<i>Carica papaya</i>	Arbre	McPh	TA	Lumumba	2°29'05,0"S; 28°49'18,3"E; 2882,2 m
Chenopodiaceae	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Herbe	Tsc	MA-NA-SA-TA	Ciriri	2°58'15''S ; 29°61'32''E ; 2612,3 m
	<i>Chenopodium opulifolium</i>	Herbe	Tsc	TA	Ciriri	2°59'29''S; 29°5'30''E; 992,8 m
Euphorbiaceae	<i>Euphorbia hirta</i>	Herbe annuelle	Th	NA - SA - TA	Kasha	2°28'19,5"S; 28°50'11,5"E; 2883,6 m
	<i>Jatropha curcas</i>	Arbre annuelle	MePh	MA-SA-TA	Kasha	2°28'19,5"S; 28°50'10,5"E; 2883,6 m
Fabaceae	<i>Acacia polyacantha</i>	Arbre	MePh	SA-TA	Ciriri	2°27'53"S ; 28°48'54"E ; 1641 m
	<i>Piliostigma thonningii</i>	Arbuste	McPh	SA-TA	Ciriri	2°29'11,7''S ; 28°50'34,3''E ; 2884,2 m
	<i>Bobgunia madagascariensis</i>	Arbre	McPh	SA-TA	Chikera	2°28'19,8''S ; 28°50'14,5''E ; 2883,7 m
	<i>Cajanus cajan</i>	Arbre	NPh	MA-SA-TA	Ciriri	2°29'4,9''S ; 28°50'37,9''E ; 2884,37 m
Fabaceae	<i>Cassia occidentalis</i>	Arbrisseau	NPh	MA-NA-SA	Chikera	2°28'10,3''S ; 28°49'17,5''E ; 2882,1 m
	<i>Dalbergia katangensis</i>	Arbre	Tsc	MA	Ciriri	2°28'24''S ; 28°71'38,4''E ; 2884,39 m
	<i>Dialium angolense</i>	Arbre	McPh	TA	Chikera	2°28'12,9''S ; 28°49'18''E ; 2883,1 m
	<i>Entada abyssinica</i>	Arbuste	McPh	TA	Mulambula	2°28'17,9"S; 28°50'06,5"E; 2883,5 m
	<i>Erythrina abyssinica</i>	Arbrisseau	McPh	SA-TA	Mulambula	2°28'18,0"S; 28°50'06,0"E; 2883,4 m

Famille	Espèce	TM	TB	DPG	Site de récolte	Coordonnées GPS
	<i>Isoberlinia angolensis</i>	Arbre	MePh	TA	Ciriri	2°28'24,2''S ; 28°70'78,7''E ; 2884,1 m
	<i>Isoberlinia tomentosa</i>	Arbre	MePh	TA	Ciriri	2°29'3,6''S ; 28°50'38,4''E ; 2883,8 m
	<i>Julbernardia paniculata</i>	Arbuste	NPh	TA	Kasha	2°28'18,7''S; 28°50'09,7''E; 2883,6 m
Hypericaceae	<i>Psorospermum. corymbiferum</i>	Arbre	McPh	TA	Lumumba	2°28'30''S ; 28°49'46,2''E 2882,9 m
Lamiaceae	<i>Leucas martinicensis</i>	Herbe annuelle	Th	MA-SA-TA	Lumumba	2°28'16,1''S; 28°49'50,4''E; 2883 m
	<i>Ocimum gratissimum</i>	Herbe annuelle	Tsc	MA - SA - TA	Nyakavogo	2°28'50,4''S ; 28°48'17,2''E ; 2881,6 m
Meliaceae	<i>Azadirachta indica</i>	Arbre	MePh	MA-TA	Mulambula	2°28'17,0''S; 28°50'0,47''E; 2883,4 m
	<i>Ekebergia benguellensis</i>	Arbuste	MePh	TA	Chikera	2°28'12,9''S ; 28°49'16,1''E ; 2882,1 m
Moringaceae	<i>Moringa oleifera</i>	Arbuste	McPh	SA	Kasha	2°28'16,4''S; 28°50'11,7''E; 2883,7 m
Myrtaceae	<i>Psidium guajava</i>	Arbuste	McPh	MA - SA - TA	Kasha	2°28'16,5''S; 28°50'12,0''E; 2883,6 m
	<i>Syzygium cordatum</i>	Arbre	MePh	SA-TA	Ciriri	2°28'17''S ; 28°50'4,7''E ; 2883,4 m
Ochnaceae	<i>Ochna schweinfurthiana</i>	Arbuste	NPh	TA	Ciriri	2°28'18''S ; 28°50'7''E ; 2885,5 m
Phyllanthaceae	<i>Flueggea virosa</i>	Arbuste	McPh	MA	Chikera	2°28'11,4''S ; 28°49'28,5''E ; 2882,2 m
	<i>Phyllanthus muellerianus</i>	Arbuste	McPh	TA	Chikera	2°28'47,8''S ; 28°15'56,4''E ; 2881,4 m
	<i>Phyllanthus niruri</i>	Herbe annuelle	Th	SA	Mulambula	2°28'20,1''S ; 28°50'13,2''E ; 2884,1 m
Poaceae	<i>Cymbopogon citratus</i>	Herbe vivace	Tsc	MA-NA-TA	Lumumba	2°27'54,2''S ; 28°49'12,3''E ; 2883,7 m
	<i>Eleusine indica</i>	Arbuste	MePh	TA	Chikera	2°28'31,8''S ; 28°56,1'12,4''E ; 2881,1m
Ranunculaceae	<i>Clematis villosa</i>	Arbre	McPh	TA	Ciriri	2°28'17,9''S, 28°50'6,9''E ; 2883,5 m
	<i>Syzygium cordatum</i>	Arbre	MePh	SA-TA	Ciriri	2°28'17''S ; 28°50'4,7''E ; 2883,4 m
Rubiaceae	<i>Cinchona ledgeriana</i>	Arbre	McPh	TA	Ciriri	2°28'18,5''S ; 28°51'6,2''E ; 2883,5 m
	<i>Rothmannia engleriana</i>	Arbuste	McPh	TA	Chikera	2°28'17''S; 28°49'17''E; 1565,4 m
Sapindaceae	<i>Dialopsis africana</i>	Arbre	MgPh	TA	Mulambula	2°28'14,2''S ; 28°50'23,4''E ; 2884,1m
Solanaceae	<i>Physalis angulata</i>	Herbe annuelle	Th	MA - NA - SA - TA	Nyakavogo	2°28'54,3''S ; 28°48'45,7''E ; 2881,5 m
Verbenaceae	<i>Lantana camara</i>	Arbuste	NPh	MA-NA-TA	Lumumba	2°27'37,8''S; 28°49'57,5''; 2883,7 m
Ulmaceae	<i>Trema orientalis</i>	Arbre	MePh	MA-SA-TA	Nyakavogo	2°28'51,7''S ; 28°48'12,9''E ; 2880,4 m
Zingiberaceae	<i>Aframomum laurentii</i>	Arbuste	McPh	TA	Kasha	2°28'16,9''S; 28°50'12,2''E; 2883,7 m



**Figure 16. Caractéristiques morphologiques (a), biologiques (b), site de recolte (c) et distribution géographique (d).**

Les espèces répertoriées ont été récoltées dans 6 sites dont Ciriri (27 %) et Nyakavogo (19 %) occupent les deux premières positions en termes de fréquence (Figure 16c). Ces espèces végétales sont dans la plupart des cas des arbres (32 %) ou des herbes annuelles (24 %) (Figure 16a), des Microphanérophytes (32,1 %) ou des Mésophytes (22,6 %) (Figure 16b) qui sont généralement endémiques de l’Afrique tropicale TA (39 %) ou de l’Afrique Tropicale et Australe, TA-SA (19 %) (Figure 16d).

L’enquête réalisée par Kasali *et al.* (2014) à Bukavu avait montré que les plantes antimalariques de cette ville étaient en majorité des arbres et des Microphanérophytes (McPh). Les résultats obtenus au cours de la présente étude réalisée à Bagira, la plus grande municipalité de ladite ville, révèlent la même réalité. Peu de travaux de la littérature accessible évoquent la question des types biologiques des plantes utilisées en médecine traditionnelle dans la région. Il serait donc difficile d’avoir un point de vue tranché sur la question. Néanmoins, une étude visant à déterminer la tendance générale à ce sujet est à encourager.

S'agissant du type morphologique, l'analyse des travaux de Karhagomba (2014), Kasali (2014), Defour (2006), Chifundera (1998 et 2001), Mangambu *et al.* (2014), Nyakabwa & Rwihaniza (1990) et Schneider (1996) montre, comme dans la présente étude, que la plupart des plantes utilisées en médecine traditionnelle dans la région sont des arbres. Les plantes antimalariques de Bagira ont donc un type morphologique (TM) qui obéit à la tendance générale de la morphologie dominante de plantes médicinales de la région d'étude.

#### II.4.1.4. Usages ethnomédicaux des plantes réputées antimalariques à Bagira (RD Congo)

Les connaissances ethnobotaniques réunies lors de l'enquête portent non seulement sur l'usage antimalarique mais également sur les autres pathologies prises en charge par les plantes renseignées.

##### 1. Recettes antimalariques utilisées en médecine traditionnelle à Bagira

Les 53 plantes répertoriées lors de l'enquête sont utilisées pour préparer 83 recettes dont 67 utilisent une seule plante (R1-R67) et 16 associent deux, trois (R68-R83) ou 4 plantes (R72 et R75). Les recettes à une plante ont été plus citées que les recettes à plusieurs plantes et parmi les recettes qui utilisent une plante (R1-R67), neuf plantes disposent de deux recettes et sont les plus citées. Parmi elles, *Artemisia annua* (R4 et R5) avec 10 occurrences, occupe la tête de la série. Elle est suivie de *Psidium guajava* (R51-R53) et *Tagete minuta* (R61-R63) dont chacune présente 3 occurrences. Dans les recettes à base de plusieurs plantes, R72 à base des feuilles de *C. papaya*, *B. pilosa*, *S. occidentalis* et *A. conyzoides* est la plus citée avec 5 occurrences (Tableau XIV).

**Tableau XIV. Recettes utilisées en médecine traditionnelle à Bagira dans le traitement de la malaria et leurs fréquences de citations**

Espèce	Recette	E <sub>i</sub>	Référence
<i>Acacia polyacantha</i>	<b>R1</b> : Infusion d'une cuillère à soupe de la poudre de feuilles dans 1L d'eau. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	1	T2
<i>Aframomum laurentii</i>	<b>R2</b> : Infusion de deux poignées de parties aériennes dans 1L d'eau. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	1	T69
<i>Ageratum conyzoides</i>	<b>R3</b> : Décoction de deux feuilles fraîches dans 3 L d'eau pendant 15 minutes. Boire 1 verre 3x/j pendant 7 jours.	1	T58
<i>Artemisia annua</i>	<b>R4</b> : Décoction de deux poignées de feuilles fraîches dans 1L d'eau pendant 25 minutes. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	10	T8, T11, T15, T18, T20, T25, T30, T32, T48, T50
	<b>R5</b> : Infusion d'une cuillère à soupe de la poudre de feuilles séchées dans 1L d'eau. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	10	T36, T38, T40, T41, T42, T44, T45, T46

Espèce	Recette	E <sub>i</sub>	Référence
<i>Azadirachta indica</i>	<b>R6</b> : Macération de deux poignées de feuilles fraîches broyées dans 1,5 L d'eau pendant 72 heures. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	1	T1
<i>Bidens pilosa</i>	<b>R7</b> : Infusion de deux poignées de feuilles fraîches dans 2 L. Boire 1 verre x 2/j pendant 4 jours.	6	T5, T7, T12, T23, T24, T25
<i>Bobgunia madagascariensis</i>	<b>R8</b> : Décoction de trois poignées des écorces de racines broyées dans 1,5 L d'eau pendant 30 minutes. Boire 1/2 verre du filtrat x 2/j pendant 4 jours.	2	T13, T14
<i>Cajanus cajan</i>	<b>R9</b> : Décoction de deux poignées de feuilles fraîches dans 1,5 L d'eau pendant 25 minutes. Boire 2 verres x 3/j pendant 3 jours.	1	T12
<i>Carica papaya</i>	<b>R10</b> : Infusion de deux poignées de feuilles dans 1,5 L d'eau. Boire un verre x 3/j pendant 7 jours	12	T12, T15, T17, T19, T20, T22, T23, T24, T25, T28
<i>Cassia occidentalis</i>	<b>R11</b> : Macération de deux poignées de feuilles fraîches broyées dans 1 L d'eau. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	12	T1, T2, T3, T4, T5, T21, T22, T25, T26, T28, T29, T30
<i>Catharanthus roseus</i>	<b>R12</b> : Infusion d'une poignée de racines fraîches dans 1,5 L d'eau. Boire 1/2 verre x2/j pendant 4 jours.	1	T36, T40, T45, T47, T49, T50, T52, T54, T56, T59, T61, T65
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	<b>R13</b> : Décoction d'une poignée de feuilles dans 1 L d'eau pendant 30 minutes. Boire 1/2 verre x 2/j pendant 4 jours.	1	T72
<i>Chenopodium opulifolium</i>	<b>R14</b> : Décoction de parties aériennes fraîches dans 1,5 L d'eau pendant 30 minutes. Boire 1/2 verre x 2/j pendant 4 jours.	8	T76, T77, T80, T81, T82, T83, T84, T85
<i>Cinchona ledgeriana</i>	<b>R15</b> : Décoction de 2 poignées de feuilles dans 2 L d'eau pendant 45 minutes. Boire 1/2 verre x 2/j pendant 4 jours.	5	T40, T41, T42, T44, T45
<i>Clematis scabiosifolia</i>	<b>R16</b> : Macération de deux poignées de feuilles fraîches broyées dans 1 L d'eau pendant 24 heures. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	1	T13
<i>Crassocephalum montuosum</i>	<b>R17</b> : Macération de deux poignées de racines broyées dans 2 L d'eau pendant 48 heures. Boire 1/2 verre x 2 /j pendant 4 jours.	1	T17
<i>Crassocephalum picridifolium</i>	<b>R18</b> : Décoction d'une poignée de feuilles fraîches dans 1L d'eau pendant 25 minutes. Boire un verre x 3 /j pendant 7 jours.	1	T37
<i>Cymbopogon citratus</i>	<b>R19</b> : Décoction de trois poignées de feuilles fraîches dans 1L d'eau pendant 45 minutes. Boire 2 verres x 3/j pendant 3 jours.	1	T24
	<b>R20</b> : Macération pendant 48 h de deux poignées de fruits frais dans 1,5 L d'eau. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	3	T50, T52, T54

Espèce	Recette	E <sub>i</sub>	Référence
<i>Dalbergia katangensis</i>	<b>R21</b> : Infuser trois poignées de écorces de racines dans 1,5 L d'eau (ou du vin de banane non mûr : e'cibabe). Boire 2 verres x 3/j pendant 3 jours.	2	T31, T34, T73
	<b>R22</b> : Infuser trois poignées de feuilles dans 1,5 L d'eau. Boire 1 verre x 3/j pendant 3 jours.	6	T19, T21, T22, T23, T24, T25
<i>Dialium angolense</i>	<b>R23</b> : Décoction d'une poignée de feuilles dans 1,5 L d'eau pendant 45 minutes. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	9	T52, T53, T58, T60 T13, T15, T17, T19, T21
<i>Dialopsis africana</i>	<b>R24</b> : Décoction d'une poignée des écorces de racines sèches dans 1L d'eau pendant 45 minutes. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	3	T22, T23, T24
<i>Ekebergia benguellensis</i>	<b>R25</b> : Décoction d'une poignée des écorces de racines fraîches dans 1,5 L d'eau pendant 30 minutes. Boire 1/2 verre x 2/j pendant 4 jours.	16	T2, T3, T4, T5, T6, T7, T8, T10, T12, T15, T17, T19, T21, T22, T23, T24
<i>Eleusine indica</i>	<b>R26</b> : Décoction d'une poignée de racines fraîches dans 1 L d'eau pendant 45 minutes. Boire 1/2 verre x 2/j pendant 4 jours.	10	T9, T12, T15, T17, T19, T21, T23, T24, T25, T26
<i>Entada abyssinica</i>	<b>R27</b> : Une infusion de 2 poignées dans 1 L. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	2	T38, T40
	<b>R28</b> : Macération pendant 48 h de deux poignées de fruits frais dans 1,5 L d'eau pendant 72 heures. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	3	T60, T62, T64
<i>Erythrina abyssinica</i>	<b>R29</b> : Décoction de deux poignées de racines dans 1,5 L d'eau pendant 30 minutes. Boire 1/2 verre x 2 /j pendant 4 jours.	2	T66, T67
<i>Euphorbia hirta</i>	<b>R30</b> : Décoction de trois poignées de la plante entière fraîche dans 1 L d'eau pendant 30 minutes. Boire 1/2 verre x 2/j pendant 4 jours.	14	T42, T44, T45, T49, T50, T51, T52, T53, T55, T56, T58, T60, T62, T64
<i>Flueggea virosa</i>	<b>R31</b> : Décoction de deux poignées des feuilles dans 1 L d'eau pendant 45 minutes. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	1	T26
	<b>R32</b> : Macération de trois poignées des racines dans 1,5 L d'eau. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	1	T51
<i>Hypoestes triflora</i>	<b>R33</b> : Macération d'une poignée des racines fraîches dans 1L d'eau. Boire 1/2 verre x 2/j pendant 4 jours.	1	T66
<i>Isoberlinia angolensis</i>	<b>R34</b> : Décoction de deux poignées des racines broyées dans 1,5 L d'eau pendant 30 minutes. Boire 1 verre x 3/j pendant 7jours.	1	T69
<i>Isoberlinia tomentosa</i>	<b>R35</b> : Décoction de trois poignées des feuilles fraîches dans 1,5 L pendant 30 minutes. Boire 1/2 verre x 2/j pendant 4 jours.	1	T50
<i>Jatropha curcas</i>	<b>R36</b> : Prélever 1/2 L du latex de la racine et l'appliquer au niveau du cou 1/2 verre x2/j pendant 4 j.	1	T29

Espèce	Recette	E <sub>i</sub>	Référence
	<b>R37</b> : Prélever 1/2 L du latex des écorces de tige boire 1/2 verre x2/j pendant 4j.	1	T25
<i>Julbernardia paniculata</i>	<b>R38</b> : Infusion de trois poignées des feuilles fraîches dans 1 L d'eau pendant 20 minutes. Boire 1/2 verre x 2 /j pendant 4 jours.	1	T55
<i>Lantana camara</i>	<b>R39</b> : Décoction de deux poignées des fleurs fraîches dans 1,5 L d'eau pendant 45 minutes. Boire 1/2 verre x2/j pendant4 jours.	14	T42, T44, T45, T49, T50, T51, T52, T53, T79, T80, T81, T83, T84, T85
<i>Leucas martinensis</i>	<b>R40</b> : Décoction de trois poignées de la plante entière fraîches dans 1,5 L pendant 30 minutes. Boire 1/2 verre x 2/j pendant 4 jours.	1	T21
<i>Mangifera indica</i>	<b>R41</b> : Décoction d'une poignée des feuilles fraîches dans 1,5L d'eau pendant 45 minutes. Boire 2 verres x 3/j pendant 3 jours.	1	T56
<i>M. oleifera</i>	<b>R42</b> : Décoction d'une poignée des feuilles fraîches dans 1 L d'eau pendant 45 minutes. Boire 2 verres x 3/j pendant 3jours.	1	T70
<i>Ochna schweinfurthiana</i>	<b>R43</b> : Décoction d'une poignée des écorces de tige fraîches dans 1,5 L d'eau pendant 45 minutes. Boire 2 verres x 3/j pendant 3 jours.	8	T25, T28, T41, T43, T45, T58, T62, T75
<i>Ocimum gratissimum</i>	<b>R44</b> : Décoction d'une cuillère à soupe des feuilles séchées et pilées dans 1,5 L d'eau pendant 30 minutes. Boire 2 verres x 3 /j pendant 3 jours.	4	T15, T18, T19, T20
	<b>R45</b> : Macération d'une poignée des racines fraîches dans 1 L d'eau. Boire 1/2 verre x 2/j pendant 4 jours.	4	T62, T63, T68, T69
<i>Phyllanthus muellerianus</i>	<b>R46</b> : Décoction d'une poignée des feuilles fraîches dans 1,5x2 L d'eau pendant 45 minutes. Boire 2 verres 3x/j pendant 3jours.	3	T35, T37, T40
<i>Phyllanthus niruri</i>	<b>R47</b> : Décoction d'une poignée des feuilles fraîches dans 1 L d'eau pendant 30 minutes. Boire 2 verres x 3/j pendant 3 jours.	12	T5, T6, T7, T9, T13, T15, T18, T69, T70, T71, T72, T73,
<i>Physalis angulata</i>	<b>R48</b> : Décoction de deux poignés des feuilles sèches et pillées dans 1L d'eau pendant 45 minutes. Boire 3 verres x 3/j pendant 3 jours.	1	T54
	<b>R49</b> : Macération de deux poignées de poudre de la plante entière pillées dans 1,5 L d'eau pendant 24h. Boire 1 verre du filtrat x 3/j pendant 7 jours.	1	T53
<i>Piliostigma thonningii</i>	<b>R50</b> : Décoction d'une poignée des feuilles fraîches dans 1,5 L d'eau pendant 45 minutes. Boire 1 verre x 3/J pendant 7 jours.	5	T40, T41, T42, T43, T44
<i>Psidium guajava</i>	<b>R51</b> : Décoction de deux poignées de feuilles dans 1 L d'eau pendant 45 minutes. Boire 1/2 verre x 2/j pendant 4 jours.	4	T18, T20, T22, T25
	<b>R 52</b> : Décoction de deux poignées des écorces de tige dans 3 L d'eau pendant 45 minutes. Boire 1/2 verre x 2/j pendant 4 jours.	3	T63, T64, T65

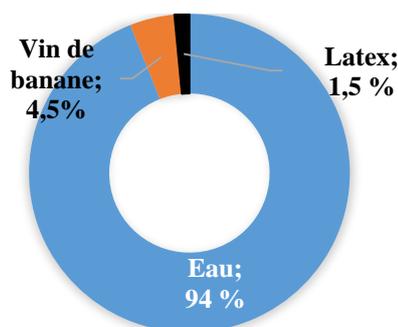
Espèce	Recette	E <sub>i</sub>	Référence
	<b>R53</b> : Macération pendant 48 h de deux poignées des fruits frais dans 1,5 L d'eau. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	3	T54, T55, T56
<i>Psorospermum corymbiferum</i>	<b>R54</b> : Macération de deux poignées des écorces des racines fraîches dans 1 L d'eau (ou du vin de banane non mûr : e'cibabe) pendant 72 heures. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	1	T54
<i>Rothmannia englerianna</i>	<b>R55</b> : Macération de deux poignées des écorces des racines broyées dans 1 L d'eau pendant 72 heures. Boire 1/2 verre x 2 /j pendant 4 jours.	4	T13, T15, T18, T69
	<b>R56</b> : Décoction d'une poignée des feuilles fraîches dans un Kabehe d'eau pendant 45 minutes. Boire 3 verres x 3/j pendant 3 jours.	5	T64, T65, T66, T67, T68
<i>Senecio cineraria</i>	<b>R57</b> : Décoction d'une poignée de la plante entière fraîche dans 1,5 L d'eau pendant 45 minutes. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	7	T20, T22, T25, T26, T28, T30, T35
<i>Solanecio cydoniifolius</i>	<b>R58</b> : Décoction d'une poignée des feuilles dans 1 L pendant. Boire 1/2 verre 3x/j pendant 4 jours.	1	T25
<i>Spilanthes mauritiana</i>	<b>R59</b> : Macération de deux poignées de la plante entière fraîche et broyée dans 1,5 L d'eau pendant 48 heures. Boire 1/2 verre x2/j pendant 4 jours.	1	T78
<i>Syzygium cordatum</i>	<b>R60</b> : Décoction d'une poignée des feuilles dans 1,5 L du jus de banane pendant 30 minutes. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	9	T52, T53, T56, T58, T60, T62, T65, T67, T70
<i>Tagetes minuta</i>	<b>R61</b> : Macération de deux poignées de feuilles fraîches broyées dans 1,5 L d'eau pendant 48 heures. Boire 1 verre x3/j pendant 7 jours.	5	T61, T62, T63, T64, T65
	<b>R62</b> : Décoction de deux poignées d'écorces de tige morcelées dans 1,5 L d'eau pendant 45 minutes. Boire un verre x 3/j pendant 7 jours.	4	T7, T9, T13, T15
	<b>R63</b> : Macération pendant 48 h de trois poignées des fruits frais dans 1 Kabehe d'eau. Boire 3 verres 3x/j pendant 7 jours.	2	T26, T28
<i>Tithonia diversifolia</i>	<b>R64</b> : Décoction de trois poignées des feuilles fraîchement broyées dans 1,5 L d'eau pendant 60 minutes. Boire 1/2 verre du filtrat x 2/j pendant 4 jours.	7	T2, T3, T5, T10, T21, T22, T25
<i>Trema orientalis</i>	<b>R65</b> : Décoction d'une poignée des écorces de tige broyées dans 4,5 L d'eau pendant 30 minutes. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	3	T28, T30, T35
	<b>R66</b> : Décoction d'une poignée des feuilles dans 1 L pendant 30 minutes. Boire 1/2 verre x 2/j pendant 4 jours.	5	T38, T40, T42, T44, T45
<i>Vernonia amygdalina</i>	<b>R67</b> : Décoction d'une cuillère à café des feuilles séchées et pilées dans 1 L d'eau pendant 45 minutes. Boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	12	T29, T30, T31, T32, T33, T34, T35, T36, T37, T38, T39, T40

Espèce	Recette	E <sub>i</sub>	Référence
<i>Hypoestes triflora</i> (PE) <i>Ekebergia benguellensis</i> (F) <i>Ageratum conyzoides</i> (F).	<b>R68</b> : Décocter pendant 15 minutes dans 4,5 L d'eau des poignées mélangées et pilées dans les proportions 1 ÷ 1 ÷ 2. Filtrer et boire 1 verre x 3/j pendant 3 jours.	1	T52
<i>Mangifera indica</i> (F) <i>Azadirachta indica</i> (F).	<b>R69</b> : Mélanger une poignée des feuilles de chaque plante dans les proportions 1 ÷ 1. Piler puis infuser pendant 25 minutes dans 3 L d'eau. Boire 1 verre du filtrat x 2/j pendant 4 jours.	2	T12, T15
<i>Catharanthus roseus</i> (FI) <i>Cinchona ledgeriana</i> (ER) <i>Senna occidentalis</i> (F).	<b>R70</b> : Mélanger une poignée de l'organe de chaque plante dans les proportions 1 ÷ 1 ÷ 2. Faire une décoction dans 2 litres d'eau pendant 30 minutes. Boire 1 verre x 3/j pendant 3 jours.	3	T48, T49, T50
<i>Tithonia diversifolia</i> (F) <i>Trema orientalis</i> (ER).	<b>R71</b> : Mélanger dans les proportions 1 ÷ 2 des poignées de l'organe de chaque plante dans 1 Kabehe d'eau. Infuser le mélange des poudres fraîches pendant 10 minutes et boire 1 verre x 3/j pendant 7 jours.	2	T20, T81
<i>Carica papaya</i> (F). <i>Bidens pilosa</i> (F). <i>Bidens pilosa</i> (F). <i>Ageratum conyzoides</i> (F).	<b>R72</b> : Piler ensemble des poignées des feuilles de chaque plante dans les proportions 1 ÷ 1 ÷ 1 puis décocter pendant 15 minutes dans 4 L et filtrer. Boire 1 verre x 3/j pendant 3 jours.	5	T3, T5, T51, T52, T53
<i>Bidens pilosa</i> (F). <i>Chenopodium ambrosioides</i> (F) <i>Ageratum conyzoides</i> (F).	<b>R73</b> : Décocter pendant 15 minutes dans 2 <i>Kibuyu</i> d'eau une poignée des feuilles de chaque plante pilée dans les proportions 1 ÷ 1 ÷ 1. Boire le filtrat 1 verre x 3/j pendant 3 jours.	3	T41, T62, T83
<i>Jatropha curcas</i> (F) <i>Euphorbia hirta</i> (PE).	<b>R74</b> ; Décocter pendant 25 minutes dans 3 L d'eau une poignée selon les proportions 1 ÷ 1 de l'organe de chaque plante pilée puis filtrer. Boire 3 verres x 2/j pendant 4 jours.	2	T13, T62
<i>Acacia polyacantha</i> (F). <i>Bidens pilosa</i> (F). <i>Cymbopogon citratus</i> (F). <i>Senna occidentalis</i> (F).	<b>R75</b> : Macérer dans 2 litres d'eau pendant 24 h des poignées des feuilles de chaque plante dans les proportions 1 ÷ 1 ÷ 2 ÷ 1. Boire 1 verre x 3/j pendant 3 jours.	3	T14, T35, T66
<i>Cajanus cajan</i> (F). <i>Cymbopogon citratus</i> (F).	<b>R76</b> : Macérer pendant 24 h dans 2 L d'eau, des poignées de feuilles mélangées dans les proportions 1 ÷ 2. Boire 1 verre x 2/j pendant 4 jours.	1	T84
<i>Bidens pilosa</i> (F) <i>Cymbopogon citratus</i> (F)	<b>R77</b> : Décoction pendant 1h de l'association d'une poignée de chaque plante dans 1 <i>Kibuyu</i> d'eau. Boire 1 verre x 3/j pendant 3 jours.	1	T13

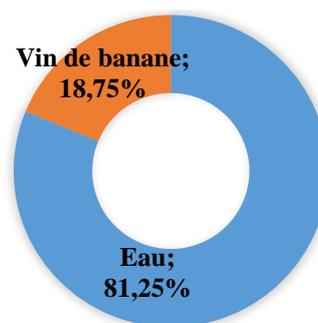
Espèce	Recette	E <sub>i</sub>	Référence
<i>Erythrina abyssinica</i> (ER).			
<i>Julbernardia paniculata</i> (F). <i>Psorospermum corymbiferum</i> (F). <i>Cinchona ledgeriana</i> (F).	<b>R78</b> : Macération d'une poignée des feuilles de chaque plante pendant 72 h dans 2 <i>Kabehe</i> d' <i>e'cibabe</i> . Boire 1 verre x 2/j pendant 4 jours.	2	T26, T48
<i>Azadirachta indica</i> (F). <i>Cajanus cajan</i> (F).	<b>R79</b> : Décocter dans 2 L d'eau pendant 15 minutes une association des poignées des feuilles dans les proportions 3 ÷ 1. Boire 1 verre x 3/j pendant 3 jours.	2	T26, T38
<i>Bidens pilosa</i> (F). <i>Syzygium cordatum</i> (F).	<b>R80</b> : Décoction pendant 15 minutes d'une association des poignées des feuilles pilées dans les proportions 1 ÷ 2 dans 4,5 L d' <i>e'cibabe</i> et filtrer. Boire 1 verre x 3/j pendant 3 jours.	2	T29, T33
<i>Bidens pilosa</i> (F). <i>Flueggea virosa</i> (F).	<b>R81</b> : Décocter pendant 25 minutes dans 3 L d'eau, des poignées des feuilles mélangées et pilées dans les proportions 4 ÷ 1. Boire le filtrat 1 verre x 3/j pendant 3 jours.	3	T42, T44, T45
<i>Cinchona calisaya</i> (F). <i>Bidens pilosa</i> (F). <i>Chenopodium ambrosioides</i> (F).	<b>R82</b> : Macérer pendant 24 h dans 3 L d'eau des poignées des feuilles mélangées dans les proportions 1 ÷ 2 ÷ 3 et pilées ensemble. Filtrer et boire, 1 verre x 3 /j pendant 3 jours.	4	T17, T19, T21, T22
<i>Rothmannia engleriana</i> (F). <i>Psorospermum corymbiferum</i> (F).	<b>R83</b> : Décocter pendant 35 minutes dans 4,5 L d' <i>e'cibabe</i> (2 Calebasses) des poignées des feuilles mélangées et pilées dans les proportions 1 ÷ 3. Filtrer et boire 1 verre x 2 /j pendant 4 jours.	1	T52

**E<sub>i</sub>** : Effectif ; **V**erre = verre bambou = 200 - 250 mL, *Kabehe* = 480 ± 60 mL : extrêmes 420-540 mL (*unité de prise locale*). Dans les recettes, nous considérons 1 *Kabehe* comme 3 verres bambous), gobelet (*Kopo*) = 0,5 ± 0,1 L (500-510 mL) ; une poignée des feuilles (*mkono*) = 65 ± 15 g de la matière végétale fraîche (50-80 g), *Kibuyu* = 1,5 L extrêmes 1-2L (*unité de mesure locale*), **F** : Feuilles, **ER** : Ecorces de racines, **ET** : Ecorces de tiges, **PE** : Plante entière, **FI** : Fleurs, **PA** : parties aériennes, **j** : jour.

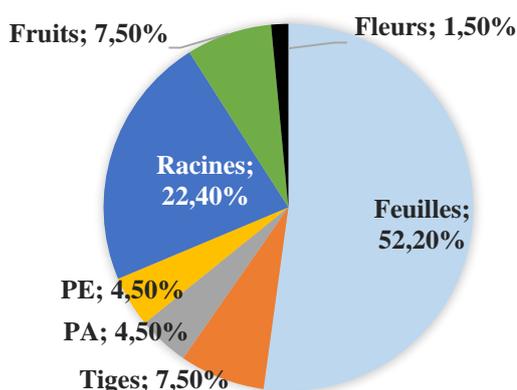
Les recettes utilisées pour la prise en charge de la malaria en médecine traditionnelle à Bagira recourent à trois types de véhicule : l'eau, le vin de banane (*e'chibabe*) et le latex (*maziwa ya mti*). Aussi bien pour les recettes à une plante que pour les recettes à plusieurs plantes, l'eau est le véhicule le plus sollicité respectivement à 94 % et 81,3 % (Figures 17 a-b).



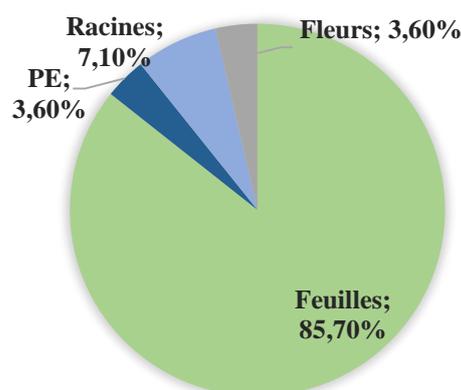
17a. Véhicule du principe actif pour les recettes à une plante



17b. Véhicule du principe actif pour les recettes à plusieurs plantes



17c. Organe sollicité pour les recettes à une plante



17d. Organe sollicité pour les recettes à plusieurs plantes

**Figure 17. Caractéristiques des recettes antimalariques en rapport avec le véhicule (a, b) et l'organe (c et d) pour les recettes antimalariques à une plante (a, c) et les recettes à plusieurs plantes (b et d).**

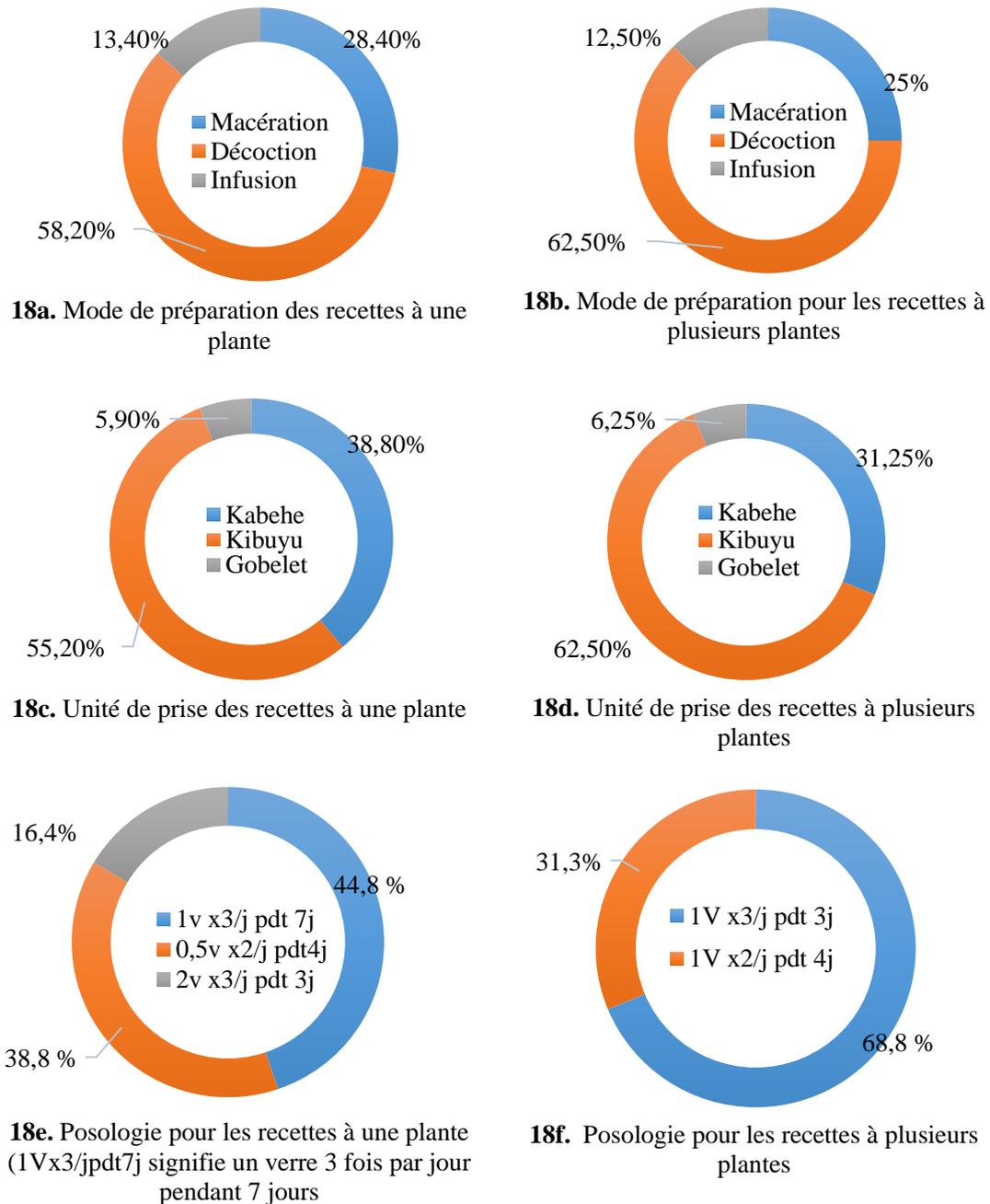
Les recettes antimalariques utilisées en médecine traditionnelle à Bagira recourent à plusieurs parties de la plante incluant la feuille, la tige, la racine, les fruits, les fleurs, la plante entière ou les parties aériennes. La feuille constitue l'organe le plus sollicité respectivement à 52,2 % pour les recettes à une plante et à 85,7 % pour les recettes à plusieurs plantes (Figures 17 c-d).

La décoction est le mode de préparation le plus sollicité tant en monophytothérapie à 51,9 % qu'en polyphytothérapie à 63,8 %. Elle est suivie de deux autres modes que sont l'infusion et la macération (Figure 18a et b).

Cinq formes de posologie dont trois en monophytothérapie notamment 1V x 3 j pdt 7j, 0,5V, x 2j pdt 4j et 2V, x3j pdt 3j et deux en pluriphytothérapie à savoir : 1V, x3 j pdt 3j et 1V, x2j pdt 4j sont observées. La posologie de 1V x 3 j pdt 7j à 44,8 % des citations et celle de 1V, x2 j pdt 3j à 68,8 % des citations sont les plus représentées respectivement en monophytothérapie et en pluriphytothérapie (Figure 18 e-f).

L'unité de prise de la matière première est la poignée correspondant à  $65 \pm 15$  g et celle de la recette apprêtée est le verre bambou de volume allant de 200 à 250 mL. L'unité de mesure du

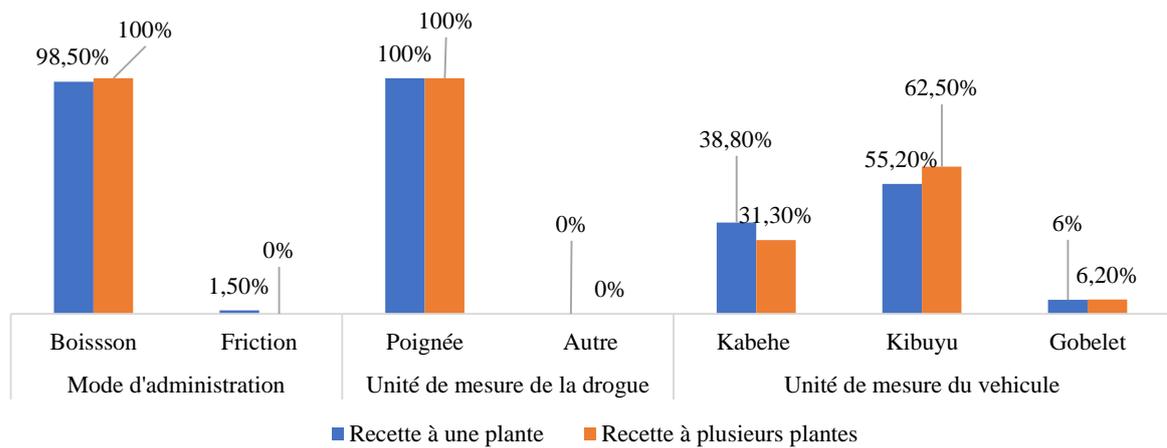
véhicule de la recette antimalarique à Bagira reste dominée par le *Kibuyu* à 55,2 %, en monophytothérapie et à 62,5 % en polyphytothérapie, cependant le volume de cette unité de mesure est très variable. Il est en moyenne de 1,5 L. A côté de *Kibuyu*, nous trouvons également le *Kabehe* ( $480 \pm 60$  mL) et le gobelet ( $500 \pm 6,1$  mL) (Figure 18).



**Figure 18. Informations de l'enquête ethnobotanique relatives aux recettes utilisées dans le traitement de la malaria à Bagira.**

En biomédecine, les combinaisons à base d'artémisinine (ACT) sont souvent utilisées pour 3 jours et en monothérapie, la quinine est utilisée pour 7 jours. Il y aurait ainsi une similitude entre la durée du traitement de la malaria en médecine traditionnelle à Bagira (Figure 18) et celle de la biomédecine (WHO, 2015).

Les recettes antimalariaires utilisées en médecine traditionnelle à Bagira sont essentiellement administrées sous forme de boisson à 97 et à 100 %. Pour les recettes à une plante, à côté de la boisson, nous trouvons aussi le massage à 3 %. Les recettes administrées par massage viseraient très probablement à soulager des douleurs musculaires ou de la fièvre, signes rencontrés chez certains patients impaludés (Figure 19).



**Figure 19. Unité de prise, unité de dose et mode d'application de la recette.**

## 2. Autres connaissances ethnobotaniques des plantes répertoriées

Les autres connaissances ethnobotaniques de ces plantes antimalariaires recueillies lors de l'enquête sont reprises dans le tableau XV.

Tableau XV. Autres connaissances ethnobotaniques sur les plantes répertoriées à Bagira

N°	Espèce	Pathologies (organe de la plante)	Préparation & administration	Référence
01	<i>Acacia polyacantha</i>	Irritation de la peau (F) Pneumonie (F) Diabète et maux des dents (ER) Amibiase (ER) Spasmes et diarrhée (ER) Hypotension (Fr)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx2/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 4j Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 4j	T2
02	<i>Aframomum laurentii</i>	Amibiase (F) et syphilis (F) Mycoses (F).	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j Macération pendant 72 heures, massage x2/j pdt 4j	T69
03	<i>Ageratum conyzoides</i>	Morsure de serpent (PE) Helminthiases et pneumonie (F)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 4j	T58
04	<i>Artemisia annua</i>	Rhume et pneumonie (F) vers intestinaux (F).	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 4j	T8, T11, T15
05	<i>Azadirachta indica</i>	Vers intestinaux (ER) et mibiase (ET) Syphilis (ET) Hépatite et blennorragie (F) Poux (Flr)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure boisson 1Vx3/j pdt 4j Macération pendant 72 heures, friction x2/j pdt 4j	T1
06	<i>Bidens pilosa</i>	Pneumonie et infection urinaire (F) Amibiase et anémie (F) Fièvre typhoïde (F) Empoisonnement (PE) Amibiase, plaie et diarrhée (PE) Mycoses et dysenterie (PE) Tuberculose et myomes (PE) Syphilis (PE).	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 4j Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx2/j pdt 4j Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 4j	T5, T7
07	<i>Bobgunia madagascariensis</i>	Convulsion et douleurs abdominales (ER) Epilepsie et méningite (ER) Fièvre typhoïde (ER) Blennorragie et carie dentaire (ER)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx2/j pdt 3j Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T12
08	<i>Cajanus cajan</i>	Diarrhée et intoxication alimentaire (F) Kwashiorkor et rougeole (F) Cancer de l'estomac et leucémie (F)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 4j	T4, T22

N°	Espèce	Pathologies (organe de la plante)	Préparation & administration	Référence
09	<i>Carica papaya</i>	Dysenterie (ER)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 4j	T22, T18, T56
		Bronchite (Flr) et plaies (S)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
		Verminose (Gr) et plaie purulente (Fr)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	
		Dyspepsie et diphtérie (Fr)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 4j	
		Morsure de serpent (ET)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
		Amibiase : ® + <i>Persea americana</i> (F) + <i>Euphorbia hirta</i> (PE)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 2j	
10	<i>Cassia occidentalis</i>	Jaunisse et asthme (F)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 4j	T12, T14, T28
		Constipation et dysménorrhée (R)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
		Rétention placentaire (R)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 4j	
		Morsure de serpent, mycoses et vers intestinaux (F)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	
		Amibiases (F)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx2/j pdt 4j	
11	<i>Catharanthus roseus</i>	Tuberculoses et pneumonie (Gr)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 6j	T47, T49, T50
		Diabète (F)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
		Amibiase et indigestion (PE)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx2/j pdt 3j	
12	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Diarrhée et gastrite (R).	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 4j	T72
		Vers intestinaux et fièvre (F)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
		Hémorragie et douleurs utérines (F)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx2/j pdt 3j	
13	<i>Chenopodium opulifolium</i>	Epistaxis (F) et tuberculose (F)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx2/j pdt 4j	T82, T83
		Intoxications alimentaires (R)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
		Rétention placentaire (R)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx2/j pdt 4j	
		Accouchement et hémorragie (R)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 4j	
14	<i>Cinchona ledgeriana</i>	Morsure de serpent et plaies (F)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 4j	T44, T45
		Splénomégalie et asthénies (F)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
15	<i>Clematis villosa</i>	Rhume, constipation et anorexie (F)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	T13
		Maux de tête, toux (F)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
16	<i>Crassocephalum montuosum</i>	Cataracte (FI)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx2/j pdt 3j	T17
		Troubles mentaux et convulsions (R)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
		Vers intestinaux et plaies (F)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	
		Blennorragie, diarrhée et foulure (F)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 4j	
17	<i>Crassocephalum picridifolium</i>	Ulcère et rétention placentaire (F)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 4j	T37
		Amibiase et insuffisance rénale (F)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
		Plaie, rétention du placenta et toux (F).	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx2/j pdt 3j	

N°	Espèce	Pathologies (organe de la plante)	Préparation & administration	Référence
18	<i>Cymbopogon citratus</i>	Estomac, grippe et diabète (F) Hémorroïdes (F) Blennorragie, hépatite et goître (R) Cataracte et otite purulente (R).	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 4j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 4j	T24
19	<i>Dalbergia katangensis</i>	Schistosomiase et amibiase (F) Vers intestinaux et hypergastralgie (F) Tuberculose (F)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 4j	T31, T34
20	<i>Dialium angolense</i>	Urétrite et amibiase (F).	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	T52, T58, T21
21	<i>Dialopsis africana</i>	Vaginite et dysenterie bacillaire (ER) Choléra et hypergastralgie (ER) Vers ronds (ER), Furoncle et abcès (ET) Hémorroïdes et plaies (ET).	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Macération pendant 72 h, boisson 1Vx3/j pdt 3j Macération pendant 72 h, boisson 1Vx4/j pdt 3j Macération pendant 72 h, boisson 1Vx2/j pdt 4j Macération pendant 72 h, boisson 1Vx3/j pdt 4j	T24
22	<i>Ekebergia benguellensis</i>	Maux de tête, fièvre et ulcère (ET) Tuberculose (ET) et conjonctivite (F) Plaies et maux de ventre (ER)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 4j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	T10, T19
23	<i>Eleusine indica</i>	Maux de tête et fièvre (R) Ulcère gastrique et tuberculose (R) Maux de ventre (R) Conjonctivite et plaies (F)	Macération pendant 72 h, boisson 1Vx3/j pdt 3j Macération pendant 72 h, boisson 1Vx2/j pdt 3j Macération pendant 72 h, boisson 1Vx2/j pdt 4j Macération pendant 72 h, boisson 1Vx3/j pdt 4j	T21, T25
24	<i>Entada abyssinica</i>	Constipation et folie (R) Malnutrition (G) Malnutrition sévère (Gr), Angines, kwashiorkor : (F) + <i>Clerodendrum myricoides</i> (mukuzanya : F) + <i>Sesbania sesban</i> (Munyenenyenge : PE) + <i>Leonotis nepataefolia</i> (Mucumucumu : PE) Morsure de serpent (F) Diarrhée et plaies (R).	Macération pendant 72 h, boisson 1Vx3/j pdt 3j Macération pendant 72 h, boisson 1Vx2/j pdt 3j Macération pendant 72 h, boisson 1Vx3/j pdt 4j Macération pendant 72 h, boisson 1Vx4/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	T40, T60
25	<i>Erythrina abyssinica</i>	Carie dentaire, asthénie sexuelle, hernie et lombalgies (R) Dysménorrhées (ET) et muguets (F) Hépatite et goitre (F) Cataractes et otite purulente (FI)	Macération pendant 72 h, boisson 1Vx3/j pdt 3j Macération, pendant 72 heures boisson 1Vx2/j pdt 3j Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 4j Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx2/j pdt 4j	TT67, T66
26	<i>Euphorbia hirta</i>	Diarrhée, algie et inflammations	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T42, T58

N°	Espèce	Pathologies (organe de la plante)	Préparation & administration	Référence
		Shigellose, dysenterie et TGI (PE)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	
		Syphilis et toux (PE)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
		Diarrhée, infections respiratoires (PE)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx2/j pdt 3j	
		Vers et toux (PE)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 4j	
27	<i>Flueggea virosa</i>	Schistosomiase, hyper-gastralgie (R)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T26
		Morsures de serpent (R)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	
		Règles irrégulières et tuberculoses (F)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 4j	
28	<i>Hypoestes triflora</i>	Plaies, menaces d'avortement et amaigrissement (PE)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T66
29	<i>Isoberlinia angolensis</i>	Splénomégalie, vers intestinaux et coliques abdominaux (ER)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T69
30	<i>Isoberlinia tomentosa</i>	Diarrhée, goutte et dysenterie (ET)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T50
31	<i>Jatropha curcas</i>	Carie dentaire et ulcère gastrique (E)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T29
		Diarrhée et teigne tondante (F)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
		Punaise et fièvre (F)	Macération pendant 48 heures, massage x3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 4j	
32	<i>Julbernardia paniculata</i>	Fièvre et dysenterie (Fr), Blennorragie (Fl) et toux (F).	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	T55
33	<i>Lantana camara</i>	Rhumatisme et morsures de serpents (F) Asthme, sinusite, non cicatrisation des plaies (F) et fractures (T) Vers intestinaux (Gr).	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	TT42
34	<i>Leucas martinicensis</i>	Douleur lombaire, palpitations et douleurs post-partum (F)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T21
35	<i>Mangifera indica</i>	Vers intestinaux (Nx) et amibiase (ET) Syphilis, hémorroïdes et anémie (ET)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T56
		Toux, angine et déshydratation (F)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
		Diabète, diarrhée, fièvre et gastrite (F)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
		Hypertension et empoisonnement (F)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
36	<i>Moringa oleifera</i>	Gingivite et indigestion (ER)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T70
		Intoxication alimentaire (ER)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	
		Splénomégalie (ER)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
		Plaies (ER) et urétrites purulentes (ET)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j	
		Gastrite (F)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	

N°	Espèce	Pathologies (organe de la plante)	Préparation & administration	Référence
37	<i>Ochna schweinfurthiana</i>	Psoriasis et dysenterie bacillaire (F) Immunodéficiences (F)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T25
38	<i>Ocimum gratissimum</i>	Maux de tête et rhumatisme (ET) Hémorroïdes et helminthes (F) Infections respiratoires et asthme (F).	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Macération 48 heures, boisson 1Vx2/j pdt 3j	T15
39	<i>Phyllanthus muellerianus</i>	Dyspepsie, épilepsie et plaie (ET).	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T35
40	<i>Phyllanthus niruri</i>	Diarrhée, hernie, fièvre et diabète (ET) Hypertension et constipation (F).	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	T5
41	<i>Physalis angulata</i>	Diabète, hépatite, colites et fièvre (F) Amibiase, céphalées et conjonctivite (R)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T54
42	<i>Ptilostigma thonningii</i>	Gastrite, hémorroïde, toux et abcès (ET) Constipation (ET).	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T40, T41
43	<i>Psidium guajava</i>	Diarrhée (F) et constipation (Fr) Vermifuge (ET) et infection virale (F)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	TT18
44	<i>Psorospermum corymbiferum</i>	Folie, constipation et malnutrition (R) Fièvre, tuberculose et blennorrhagie(R) Hémorroïde (F).	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	T54
45	<i>Rothmannia engleriana</i>	Troubles mentaux (R) Hypertension et toux (R)	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	T13, T15
46	<i>Senecio cineraria</i>	Gastrite, fièvre, toux et plaies (ER) Asthénies (ER)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T20, T25
47	<i>Solanecio cydoniifolius</i>	Morsure de serpent et constipation (PE) Vers intestinaux (PE).	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T225
48	<i>Spilanthes mauritiana</i>	Morsure de serpent et maux de dents (F) Foulure et rhumatisme (F) Mycoses buccales et coliques (F) Insomnie (PE)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 4j	T78
49	<i>Syzygium cordatum</i>	Maladies hépatiques (R) Urétrite (F) et syphilis (Fr)	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	T52
50	<i>Tagetes minuta</i>	Maux de tête et mycose (ET) Dysménorrhées (ET).	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T61

N°	Espèce	Pathologies (organe de la plante)	Préparation & administration	Référence
51	<i>Tithonia diversifolia</i>	Psoriasis (F), maux de dos (avec Igwarha : <i>Cyathula uncinulata</i> , PE), vers intestinaux, dermatoses et dysenterie bacillaire (F) Constipation et immunodéficience (Fl).	Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j  Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j	T2, T10
52	<i>Trema orientalis</i>	Otite, intoxication et vers intestinaux (F) Constipation, tumeurs, gale et anaplasmose chez les vaches (ET).	Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	T28, T30
53	<i>Vernonia amygdalina</i>	Rougeole, varicelle et variole (Fr) Diabète et cicatrisation des plaies (Fr) Diarrhée (feuilles) et syphilis (Fr) Blennorragie (Fr) et constipation (R)	Macération pendant 72 heures, boisson 1Vx3/j pdt 3j Décoction pendant 1 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx3/j pdt 3j Infusion pendant 0,75 heure, boisson 1Vx2/j pdt 3j	T29, T37

**F** : feuilles ; **ET** : Ecorces de tige ; **ER** : Ecorces de racines ; **R** : racines ; **T** : tige ; **Fl** : Fleurs ; **Fr** : Fruits ; **G** : Gousses ; **PE** : Plante entière ; **PA** : Parties aériennes ; **Gr** : Graines ; **S** : sève, **MST** : maladies sexuellement transmissibles, **TGI** : troubles gastro-intestinaux, **Nx** : noyau ; **j**= jour ; **v**= verre. Les feuilles de *D. angolense* sont comestibles par les primates.

Le tableau XV révèle que les 53 plantes utilisées dans le traitement de la malaria sont également sollicitées dans 80 autres causes de consultation réunissant 163 recettes où la décoction avec 38 % de citations et la boisson avec 100 % de citations, constituent respectivement les modes de préparation et d'administration les plus employés.

*Bidens pilosa* et *Mangifera indica* avec 14 indications chacune, suivies de *Carica papaya* (12 indications) et *Euphorbia hirta* (12 indications), constituent les 4 plantes qui interviennent dans le plus grand nombre d'indications (Tableau XV).

Certaines indications sollicitent l'association de plusieurs plantes dont certaines ne sont constituées que des plantes citées comme antimalariques au cours de cette étude. C'est le cas de l'association *Carica papaya*, *Persea americana* et *Euphorbia hirta* pour le traitement de l'amibiase. D'autres associations cependant, utilisent certaines plantes non reconnues comme antimalariques par les sujets consultés. C'est le cas des espèces *Entada abyssinica*, *Clerodendrum myricoides* (Hochst.) R.Br. ex Vatke (Lamiaceae), *Sesbania sesban* (L.) Merr. (Leguminosae) et *Leonotis hirtiflora* Benth (Lamiaceae), association indiquée dans la prise en charge du Kwashiorkor. Dans cette association, seule *Entada abyssinica* a été citée lors de l'enquête comme plante antimalarique.

L'amibiase, les diarrhées et les vers intestinaux, avec 14 citations chacune, la constipation avec 11 citations et la morsure de serpent avec 9 citations, constituent les 5 premières causes d'utilisation de ces plantes médicinales à Bagira en plus de la malaria (Tableau XV).

Ces résultats en rapport avec les pathologies soignées par ces plantes en plus de la malaria s'inscrivent dans la même lignée des travaux réalisés dans d'autres régions du pays lesquels ont établis que la plupart des pathologies prises en charge en médecine traditionnelle congolaise sont d'origine infectieuse. C'est le cas notamment de l'enquête réalisée au Katanga par Bashige *et al.* (2017b) sur les plantes antimalariques, l'étude réalisée par Karhagomba sur les plantes médicinales de Bukavu (Karhagomba, 2014) et l'étude conduite par Mulamba sur les plantes antimalariques de Mbuyimayi (Mulamba, 2017). Le fait que les pathologies infectieuses présentent des morbidités élevées en RDC peut justifier ce regroupement de résultats (Global Burden of Disease : GBD, 2020).

Plusieurs travaux d'enquêtes ethnobotaniques réalisées en RDC et particulièrement dans notre équipe de recherche (Lumbu *et al.*, 2005 ; Okombe *et al.*, 2014 ; Mbayo *et al.*, 2016 ; Bashige *et al.*, 2017a ; Kumwimba *et al.*, 2017, Amuri *et al.*, 2018 ; Mbuyi *et al.*, 2019), quoi que le plus souvent ciblées vers une pathologie précise, ne rapportent pas des plantes utilisées dans le traitement des morsures de serpent ni des plantes utilisées comme antidotes des poisons avec une

fréquence comparable à celle observée dans cette étude (17 %). La population de Bagira aurait donc une connaissance particulière sur les antidotes des poisons et des morsures des serpents suite à une forte pullulation de serpents dans la région. Une étude peut être envisagée dans ce sens dans la région.

Nous avons montré dans la partie bibliographique que parmi les 53 plantes issues de l'enquête, 37, soit 69,8 %, ont un usage ethnobotanique comme antimalarique, 35, soit 66 %, ont déjà été étudiées pour leur activité antiplasmodiale, une preuve que les connaissances des praticiens de la médecine traditionnelle de Bagira sont partagées par bien d'autres peuples d'Afrique. Cette observation relève une certaine crédibilité à accorder aux informations fournies par les personnes ressources lors de l'enquête et laisse à penser qu'il y a une grande probabilité de trouver parmi les espèces non encore étudiées, celles qui sont aussi actives.

Dans cette étude, la feuille s'est révélée comme l'organe le plus sollicité (52,2 et 85,7) % et la décoction (58,2 et 62,5) % comme le mode de préparation le plus prépondérant (figure 28). Ces prépondérances sont rapportées dans plusieurs enquêtes ethnobotaniques réalisées sur les plantes antimalariques en Afrique. Ce sont notamment l'enquête d'Abera (2014) à Ghimbi en Ethiopie (F : 31 % ; décoction : 51,9 % ; n= 41), celle de Kasali *et al.*(2014) à Bukavu en RD Congo (F : 60 % ; décoction : 47,5 % ; n= 40), celle de Betti *et al.*(2013) dans la réserve de Ipassa-Makokou au Gabon (F : 50 %, décoction : 68 % ; n= 59) et celle d'Asase *et al.*(2010) à Dangme au Ghana (F : 55 % ; décoction : 73,3 % ; n= 30). Selon les sujets consultés, le recours à la décoction viserait non seulement l'extraction du principe actif mais également son activation. Il faut néanmoins retenir que cette pratique serait tout autant bénéfique que nuisible. En effet, autant qu'elle pourrait faciliter la libération de certains principes actifs souvent présents dans la plante sous forme d'hétérosides, autant elle pourrait non seulement libérer certains métabolites secondaires toxiques comme des hétérosides cyanogènes (Ballhom, 2011) ou détériorer le principe actif (Grubben, 2004). Cette pratique reste donc à apprécier au cas par cas et seuls les travaux expérimentaux pourraient en déterminer la juste valeur.

Cette phase de l'étude ethnobotanique a permis de répertorier auprès de 85 praticiens de la médecine traditionnelle 53 plantes utilisées en médecine traditionnelle à Bagira pour soigner la malaria. Parmi elles, 18, *Aframomum laurentii*, *Chenopodium opulifolium*, *Clematis villosa*, *Crassocephalum montuosum*, *Crassocephalum picridifolium*, *Dalbergia katangensis*, *Dialium angolense*, *Dialopsis africana*, *Ekebergia benguellensis*, *Hypoestes triflora*, *Isoberlinia angolensis*, *Isoberlinia tomentosa*, *Ochna schweinfurthiana*, *Julbernardia paniculata*, *Psorospermum corymbiferum*, *Rothmannia engleriana*, *Senecio cineraria*, *Solanecio cydoniifolius* et *Spilanthes mauritiana*, n'ont jamais fait l'objet d'évaluation de l'activité

antimalarique. A l'exception d'*afmomum laurentii* et *Spilanthes mauritiana*, les 16 autres plantes sont citées pour la première fois comme plantes antimalariques et aucune information phytochimique n'est rapportée pour 11 d'entre elles (en gras). Ces plantes dont les Fabaceae (23 %) ou les Asteraceae (21 %) viennent respectivement en première et deuxième position, sont des arbres (32 %) endémiques de l'Afrique tropicale et les 83 recettes antimalariques qui en découlent utilisent plus fréquemment la feuille, à plus de 52,2 %, sous forme de décoction, à plus de 58,2 % et sont administrées *per os*. Parmi ces recettes, 16 associent 2 à 4 plantes. Ces résultats constituent une base des données pour des criblages phytochimiques et biologiques sur ces plantes en vue d'élargir les connaissances y afférentes et de valider leurs usages.

#### II.4.2. Groupes phytochimiques identifiés dans les 53 plantes réputées antimalariques à Bagira (RDC)

Le criblage phytochimique par les méthodes classiques en solution constitue une étape préliminaire dans la détection des groupes bioactifs présents dans les plantes médicinales (Yadav *et al.*, 2014) et sans doute un premier pas dans l'interface métabolites secondaires-activité biologique. Les 53 plantes ont été soumises au criblage phytochimique et les résultats obtenus ont révélé qu'aucune d'entre elles ne contient des hétérosides cyanogènes. En revanche, chaque espèce contient au moins 5/9 groupes recherchés et chaque organe criblé contient au moins 4/9 groupes. *Cariaca papaya*, *Entada abyssinica* et *Flueggea virosa*, contiennent chacune, tous les 9 groupes à potentiel thérapeutique et, les feuilles des espèces *Azadirachta indica* et *Lantana Camara* contiennent chacune 8/9 groupes (Tableau XVI).

**Tableau XVI. Résultat global du criblage phytochimique de 53 plantes réputées antimalariques à Bagira.**

Espèce	PU	Alc	Ant	Cou	Flav	Quin	Sap	Ster	Tan	Ter	R+	R+	Hcn
											Org	Plt	
1 <i>Acacia polyacantha</i>	F	+	+	-	-	-	+	-	+	-	4	8	-
	ET	+	-	+	-	+	+	-	+	+	6		-
	R	+	-	-	+	-	+	-	+	+	5		-
	Fr	-	+	-	+	+	+	-	+	+	6		-
	Flr	-	+	-	+	+	+	-	+	+	5		-
2 <i>Aframomum laurentii</i>	PA	-	+	-	+	++	-	-	+	++	5	8	-
	F	-	-	+	+	+	-	+	-	-	4		-
	R	-	+	-	-	+	+	-	+	+	5		-
	Fr	-	+	-	+	+	+	+	+	+	7		-
3 <i>Ageratum conyzoides</i>	F	+	+	-	+	-	++	+	+	+	7	7	-
	ET	+	+	-	+	-	+	+	(+)	+	7		-
	ER	+	-	-	-	-	+	-	+	+	4		-
4 <i>Artemisia annua</i>	F	-	-	+	+	-	-	+	-	++	4	6	-
	R	-	-	-	+	+	+	+	-	++	5		-
5 <i>Azadirachta indica</i>	F	+	-	+	+	+	+	+	+	+	8	8	-
	ET	+	-	-	+	-	+	+	+	-	5		-
	ER	+	-	-	+	-	-	+	+	+	5		-
6 <i>Bidens pilosa</i>	F	-	-	-	+	-	+	+	+	-	4	6	-
	R	-	+	-	+	+	+	-	-	-	4		-
7 <i>B. madag.</i>	F	-	++	-	+	-	+	+	+	-	5	7	-
	ET	-	-	-	-	++	+	+	+	-	4		-
	ER	-	+	-	-	-	+	-	+	+	4		-

	Espèce	PU	Alc	Ant	Cou	Flav	Quin	Sap	Ster	Tan	Ter	R+		Hcn
												Org	Plt	
8	<i>Cajanus cajan</i>	F	-	-	-	+	+	+	+	+	++	6	7	-
		ET	-	-	-	+	+	+	+	+	+	6		-
		R	-	-	-	+	(+)	-	(+)	(+)	+	5		-
		Fr	-	+	-	+	-	+	+	+	-	5		-
9	<i>Carica papaya</i>	F	+	-	-	+	+	-	+	-	+	5	9	-
		ET	-	-	-	+	+	-	+	+	-	4		-
		ER	-	-	-	+	+	-	+	+	+	5		-
		Fr	-	+	+	+	+	-	+	+	+	7		-
		Flr	-	++	-	+	-	+	+	+	+	6		-
10	<i>Cassia occidentalis</i>	F	+	-	-	+	-	+	-	-	+	4	7	-
		T	+	-	-	+	-	+	-	+	-	4		-
		R	+	-	-	+	-	+	-	+	-	4		-
		Fr	+	+	++	+	-	+	-	-	+	6		-
		Flr	+	++	-	+	-	+	-	-	+	5		-
11	<i>Catharanthus roseus</i>	F	+	-	-	+	-	-	+	+	-	4	8	-
		T	+	-	+	-	+	+	-	-	+	5		-
		R	+	-	-	+	+	-	+	-	-	4		-
		Flr	+	++	-	+	-	+	+	+	-	6		-
12	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	F	+	-	++	+	-	-	+	-	+	5	6	-
		R	-	-	++	+	-	+	-	-	+	4		-
13	<i>Chenopodium opulifolium</i>	PA	-	+	-	+	+	++	+	+	+	6	6	-
14	<i>Cinchona ledgeriana</i>	F	+	-	+	+	+	-	+	-	-	5	8	-
		ET	++	-	+	+	+	+	+	-	-	6		-
		ER	+	-	+	-	+	-	+	-	-	4		-
		Flr	-	++	-	++	-	+	+	-	+	5		-
15	<i>Clematis villosa</i>	PA	+	-	+	-	++	-	++	-	+	5	5	-
16	<i>C. montuosum</i>	PA	-	+	+	-	-	+	-	+	+	5	5	-
17	<i>C. picridifolium</i>	PA	-	-	+	+	-	+	+	-	+	5	5	-
18	<i>Cymbopogon citratus</i>	F	-	+	-	+	+	-	-	-	+	4	5	-
		R	-	-	-	++	+	-	+	-	+	4		-
19	<i>Dalbergia katangensis</i>	F	-	-	+	-	++	++	-	-	-	3	6	-
		ET	-	-	+	-	+	+	-	+	++	5		-
20	<i>Dialium angolense</i>	F	-	++	-	+	+	-	+	+	-	5	8	-
		ET	-	-	(+)	-	+	+	+	+	+	6		-
		ER	-	+	+	-	-	+	-	+	+	5		-
21	<i>Dialopsis africana</i>	F	-	+	-	++	++	+	-	-	+	5	8	-
		ET	-	-	+	+	+	+	+	+	-	6		-
		ER	-	+	-	-	-	-	+	+	+	4		-
22	<i>Ekebergia benguellensis</i>	F	-	++	++	+	+	+	++	++	++	6	8	-
		ET	-	+	-	-	-	+	-	+	+	4		-
		ER	-	++	++	-	-	+	++	-	+	5		-
23	<i>Eleusine indica</i>	PA	-	+	-	+	-	+	-	+	+	5	5	-
24	<i>Entada abyssinica</i>	F	+	-	-	+	-	-	+	+	-	4	9	-
		ET	-	+		+		+		+		4		-
		R	+	-	-	+	+	+	+	+	+	7		-
		Fr	-	++	+	+	+	+		+	+	7		-
25	<i>Erythrina abyssinica</i>	F	++	+	-	+	++	+	++	-	+	7	7	-
		ET	++	+	-	+	+	+	+	-	++	7		-
		R	+++	+	-	+	+	+	+	-	+++	7		-
26	<i>Euphorbia hirta</i>	F	-	-	+	++	-	+	-	+	+	5	8	-
		PA	+	+	+	+	-	-	+	+	+	7		-
27	<i>Flueggea virosa</i>	F	-	+	-	+	+	-	+	-	-	4	9	-
		R	+	-	-	+	+	-	-	+	-	4		-
		Fr	-	+	-	+	-	+	-	-	+	4		-
28	<i>Hypoestes triflora</i>	PA	+	+	+	-	++	-	+	-	-	5	5	-
29	<i>Isoberlinia angolensis</i>	PA	+	-	+	-	+	+	-	+	-	5	5	-
30	<i>Isoberlinia tomentosa</i>	PA	-	+	+	+	-	-	+	-	+	5	5	-
31		F	+	-	-	+	-	-	+	-	+	4	8	-

Espèce	PU	Alc	Ant	Cou	Flav	Quin	Sap	Ster	Tan	Ter	R+	R+	Hcn
											Org	Plt	
<i>Jatropha curcas</i>	T	-	-	-	+	+	+	-	-	+	4		-
	R	+	-	-	+	-	-	+	+	-	4		-
	Fr	-	+	-	+	-	-	+	-	+	4		-
32 <i>Julbernardia paniculata</i>	F	-	+	-	-	-	+	++	+	-	4	7	-
	ET	-	+	-	-	+	+	++	+	-	4		-
	ER	-	-	+	-	+	-	++	+	+	4		-
33 <i>Lantana camara</i>	F	+	+	-	+	-	-	-	-	++	4	8	-
	T	-	-	-	+	-	+	-	+	++	4		-
	R	-	-	-	+	-	+	+	-	++	4		-
	Fr	+	+	-	+	+	+	+	+	++	8		-
34 <i>Leucas martinicensis</i>	Flr	+	-	-	+	+	-	+	+	++	6		-
	F	-	-	+	+	-	-	+	-	+	4	7	-
35 <i>Mangifera indica</i>	R	+	-	-	+	+	-	-	+	-	4		-
	F	-	-	-	+	-	-	+	+	+	4	7	-
	ET	+	-	-	+	-	+	-	-	+	4		-
	ER	-	-	-	+	-	+	-	+	+	4		-
36 <i>Moringa oleifera</i>	Fr	-	+	-	+	-	-	+	+	+	5		-
	F	+	-	-	+	-	+	-	+	+	5	8	-
	T	-	-	+	+	-	-	+	-	+	4		-
	R	+	-	-	+	-	+	-	+	+	5		-
37 <i>Ochna schw.</i>	Fr	-	+	-	+	-	-	+	-	+	4		-
	F	-	++	+	++	++	+	-	+	+	7	8	-
	ER	-	+	(+)	-	-	-	++	-	+	4		-
38 <i>Ocimum gratissimum</i>	ET	-	+	-	-	-	+	+	+	-	4		-
	F	-	+	-	+	-	+	+	-	+	5	5	-
	R	-	+	-	+	-	+	+	-	+	5		-
39 <i>Phyllanthus muellerianus</i>	Flr	-	+	-	+	-	-	+	-	+	4		-
	F	-	-	+	+	-	+	+	+	+	6	7	-
	ET	-	-	-	+	-	+	+	+	+	5		-
	R	-	-	+	+	-	+	+	+	+	6		-
40 <i>Phyllanthus niruri</i>	Fr	-	+	+	+	-	+	+	+	+	7		-
	F	+	-	-	+	-	+	+	-	+	5	6	-
	T	-	-	-	+	+	-	+	-	+	4		-
41 <i>Physalis angulata</i>	R	+	-	-	+	-	+	-	-	+	4		-
	F	-	+	-	+	+	+	+	-	-	5		-
	R	+	-	-	+	-	-	+	-	++	4	7	-
42 <i>Piliostigma thonningii</i>	Fr	-	+	-	+	+	-	+	-	+	5		-
	F	-	+	-	+	-	+	+	+	+	6	8	-
	T	-	+	+	-	-	+	-	-	+	4		-
	R	-	-	+	+	+	+	+	-	+	6		-
43 <i>Psidium guajava</i>	Fr	-	+	-	+	+	-	+	+	-	5		-
	F	-	+	-	+	-	+	+	--	+	5	8	-
	ET	-	-	+	+	+	-	+	-	+	5		-
	ER	-	+	-	+	-	-	+	+	-	4		-
44 <i>Psorospermum corymbiferum</i>	Fr	-	+++	-	+	-	-	+	-	+	4		-
	F	-	+	-	+	-	++	++	++	-	5	8	-
	ER	-	-	+	++	+	-	++	+	++	6		-
45 <i>Rothmannia engleriana</i>	ET	-	+	+	+	+	+	+	-	+	7		-
	F	-	+	++	-	++	++	++	+	+	7	7	-
	ER	-	+	++	-	-	++	++	-	++	5		-
46 <i>Senecio cineraria</i>	ET	-	+	-	-	+	-	-	+	+	4		-
	PA	+	+	-	+	++	+	+	-	+	7	7	-
47 <i>Solanecio cydoniifolius</i>	PA	-	+	+	+	-	-	-	+	+	5	5	-
48 <i>Spilanthes mauritiana</i>	F	-	-	-	+	+	+	+	-	-	4	6	-
	Flr	-	+	-	+	-	-	+	-	+	4		-
49 <i>Syzygium cordatum</i>	F	-	+	-	+	+	+	-	-	-	4	7	-
	ET	-	+	-	+	-	+	-	+	+	5		-
	R	-	+	-	+	-	-	+	+	-	4		-
	Fr	-	+	-	+	-	+	-	-	+	4		-
50 <i>Tagetes minuta</i>	F	+	-	-	+	-	-	+	-	+	4	7	-
	R	+	-	-	+	-	+	+	-	-	4		-
	Flr	+	++	-	+	-	-	+	+	+	6		-
51 <i>Tithonia diversifolia</i>	F	+	-	-	+	-	++	+	-	+++	5	7	-
	T	+	+	-	+	-	++	(+)	(+)	++	7		-

Espèce	PU	Alc	Ant	Cou	Flav	Quin	Sap	Ster	Tan	Ter	R+	R+	Hcn
											Org	Plt	
52 <i>Trema orientalis</i>	R	-	+	-	+	-	++	-	(+)	-	4		-
	Flr	+	+	-	+	-	+	-	+	-	5		-
	F	-	+	-	+	+	+	+	-	+	6	7	-
	T	-	-	+	+	+	-	+	-	-	4		-
53 <i>Vernonia amygdalina</i>	R	-	-	+	+	-	+	+	-	+	5		-
	F	+	+	-	+	-	-	-	-	+	4	7	-
	T	-	+	-	+	-	+	-	+	+	6		-
	R	+	+	-	+	+	+	-	+	+	7		-
Résultat positif		54	79	46	123	66	97	101	82	108			0
Pourcentage (N=152)		35,8	50,3	29,8	81,5	43,7	64,9	65,6	54,3	70,5			0

**Groupes de substances :** Alc. : alcaloïdes ; Ant. : Anthocyanes ; Cou. : Coumarines ; Flav. : Flavonoïdes ; Quin. : Quinones ; Sap. : Saponines ; Stér. : Stéroïdes ; Tan. : Tanins ; Terp. : Terpénoïdes.

**Organes végétaux et autre :** PA : Partie aérienne ; PU : Partie utilisée ; T : tige ; F : Feuilles ; ET : Ecorces de tige ; ER : Ecorces de racines ; R : Racine ; Hcn : Hétérosides cyanogènes, R+ : Résultats positifs ; Org. : organe ; Plt : plante. (-) : présence en état de trace ; + : présent ; ++ : abondant ; - : absent. B. madag. : *Bobgunia madagascariensis*

Comme le montre le tableau XVI, nous avons recherché 10 groupes phytochimiques dans 159 organes issus de 53 plantes faisant un total de 1590 tests pour lesquels 756 (47,5%) étaient positifs. Le choix de l'organe à cribler, autre que celui utilisé en médecine traditionnelle, a été lié à la disponibilité lors de la récolte. Dans l'ensemble, 8 organes ont été concernés par le criblage et le nombre d'espèces criblées par organe n'a pas été uniforme (Figure 20).

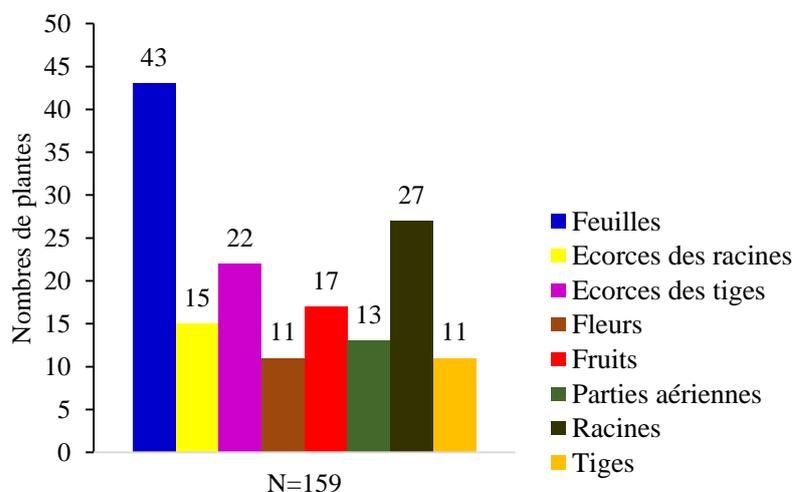


Figure 20. Nombre d'espèces criblées par organe

Les résultats du criblage phytochimique tels que consignés dans le tableau XVI peuvent être analysés en 3 sections : (i) la fréquence relative des groupes phytochimiques, (ii) la classification de plantes en fonction des groupes qu'elles contiennent et (iii) l'apport des résultats du criblage phytochimique.

#### II.4.2.1. Fréquence relative des groupes phytochimiques

La fréquence des groupes phytochimiques a varié différemment au niveau de chaque plante et au sein de chaque organe.

Au niveau de chaque plante, dans l'ensemble, les flavonoïdes (81,7 %) ont été les plus fréquents suivis des terpénoïdes (70,5 %). En revanche, les quinones ont été les moins représentés (Figure 21).

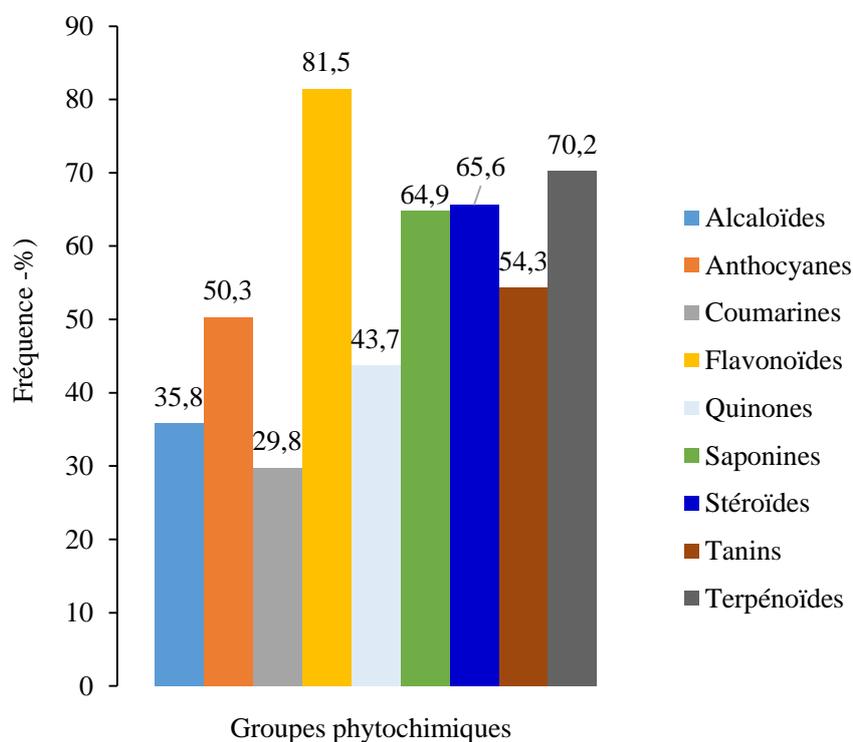


Figure 21. Fréquences des groupes phytochimiques dans l'ensemble des plantes.

Les groupes phytochimiques fréquemment rencontrés dans les 53 plantes antimalariques de Bagira ont également été rencontrés dans les criblages phytochimiques antérieures réalisés sur des plantes de la RDC notamment, les plantes antimalariques de Mbujimayi (Mulamba, 2017) et les plantes antimalariques de Lubumbashi (Bashige *et al.*, 2017). De plus, plusieurs travaux antérieurs ont montré que ces groupes phytochimiques étaient potentiellement antimalariques.

En effet, les travaux d'Onguéné *et al.* (2013) et d'Oliveira *et al.* (2009) ont rapporté respectivement 68 et 100 alcaloïdes antiplasmodiaux, avec des  $CI_{50} < 0,5 \mu\text{g/mL}$ . C'est le cas de la cryptolépine [64], molécule isolée des écorces de tige de *Cryptolepsis sanguinolenta* (Lindl.) Schlechter (Periplocaceae). Elle est active sur la souche K1 avec une  $CI_{50} = 33 \pm 0,1 \text{ ng/mL}$  (Cimanga *et al.*, 1997 ; Wright, 2001a). Un autre exemple est celui de la 6-(3-méthylbut-2-ényl-1) dihydroindol-2-one [65] isolée des écorces de racines de *Monodora angolensis* Welw. (Anonaceae), plante récoltée en Tanzanie (Nkunya *et al.*, 1991) et qui est active sur la souche K1 avec une  $CI_{50}$  de  $0,21 \mu\text{g/mL}$ .

S'agissant des coumarines, il convient de signaler qu'entre 2005 et 2013, 26 coumarines à activité antiplasmodiale ont été isolées des plantes issues de la médecine traditionnelle africaine (Bero *et*

*al.*, 2009a ; Ntie-kang *et al.*, 2014). C'est le cas notamment de la 5,7-diméthoxy-8-(30-hydroxy-30-méthyl-10-butène) – coumarine [66] isolée des racines de *Taddalia asiatica* (L.) Lam (Rutaceae) et active sur la souche K39 avec une  $CI_{50}$  = 16,2  $\mu\text{g/mL}$  (Oketch-Rabah *et al.*, 2000) et la 7-hydroxy 6-méthoxycoumarine ou scopolétine [67] isolée des feuilles de *Schefflera umbellifera* (Sond.) Baill. (Araliaceae) et qui est active sur la souche D10 avec une  $CI_{50}$  de 28,8  $\mu\text{g/mL}$ . Cette plante a été récoltée à Limpopo en République Sud-Africaine (Mthembu *et al.*, 2010).

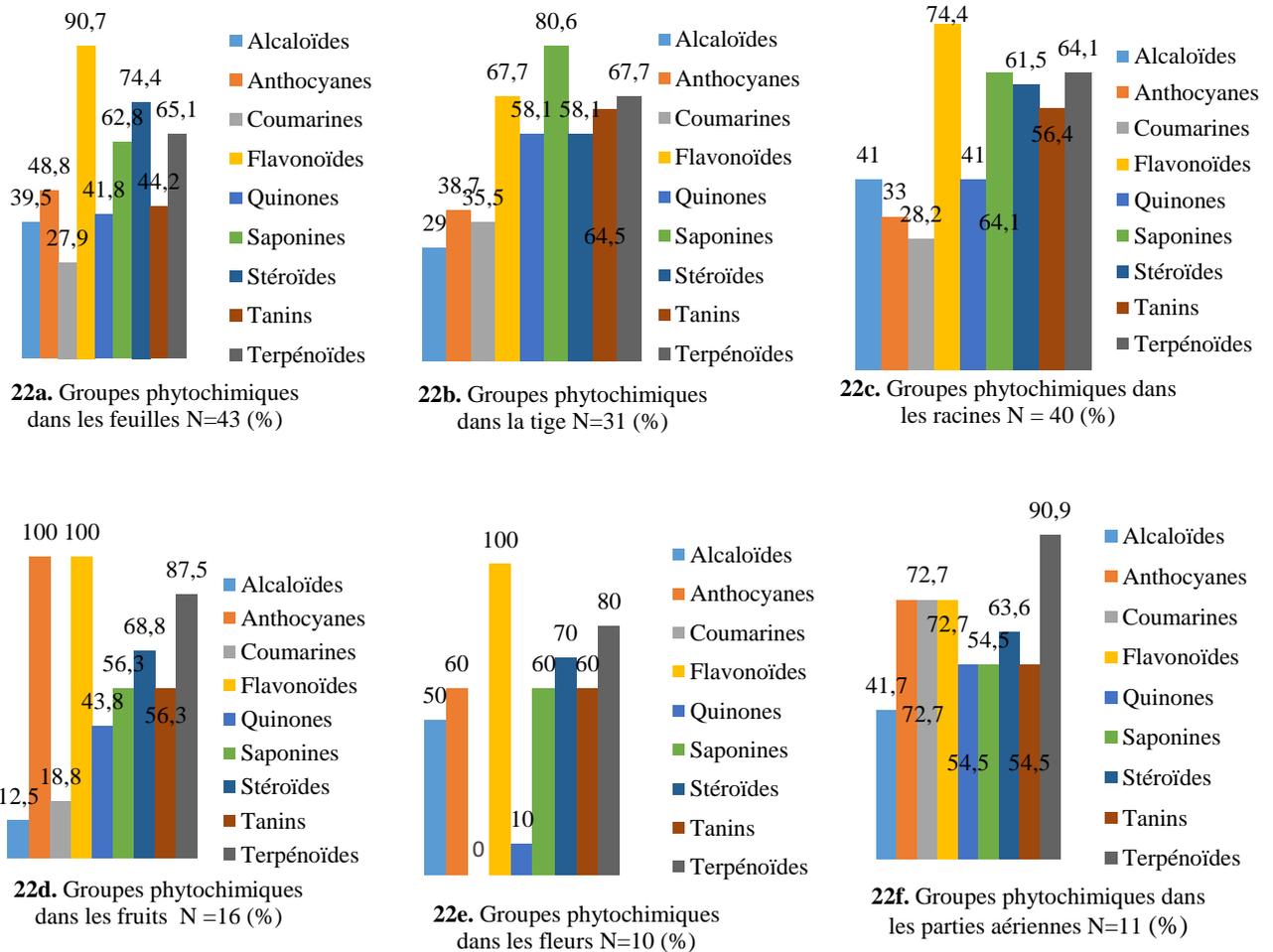
En ce qui concerne des quinones, l'émodyne [68] et le lapachol [69] peuvent être citées à titre illustratif. L'émodyne a été isolée des écorces de tige de *Cassia siamea* Lam. (Hypericaceae), plante récoltée au Nigéria. Il a une  $CI_{50}$  de 5  $\mu\text{g/mL}$  sur les souches W1 (Ajaiyeoba *et al.*, 2008) et la lapachol, isolée des écorces de tige de *Spathodea companulata* Beauv. (Bigoniaceae), plante récoltée dans le même pays que *Cassia siamea*, manifeste une activité antiplasmodiale avec une  $CI_{50}$  de 1,2  $\mu\text{g/mL}$  sur la souche W2 (Makinde *et al.*, 1988).

Dans le groupe des stéroïdes, plusieurs molécules antimalariques sont rapportées par Bero *et al.* (2009a) et Ntie-kang *et al.* (2014). C'est le cas du vernionoside A4 [70] et de l'ergostérol-5,8-endoperoxyde [71]. Le vernionoside A4 est isolé des parties aériennes de *Vernonia amygdalina* Delile (Asteraceae), plante récoltée en Tanzanie. Il est actif sur la souche plasmodiale FCA 20/GHA avec une  $CI_{50}$  de 81,8  $\mu\text{g/mL}$  (Ohigashi *et al.*, 1994). Parallèlement, l'ergostérol -5,8-endoperoxyde, isolé des parties aériennes d'*Ajuga remota* Benth. (Lamiaceae), plante récoltée au Kenya, est actif sur la souche FCA/GHA avec une  $CI_{50}$  de 0,8  $\mu\text{g/mL}$  (Kuria *et al.*, 2002).

Quant aux terpénoïdes, ils constituent un grand groupe phytochimique à activité antiplasmodiale. Entre 2009 et 2013, plus de 239 molécules de cette classe ont été rapportées comme antimalariques (Bero *et al.*, 2009a ; Onguéne *et al.*, 2013). A titre illustratif, nous pouvons citer l'afromodial [72] isolé des fruits et des feuilles d'*Aframomum latifolium* K. Schum. (Zingiberaceae), récoltée au Ghana et présentant une activité antiplasmodiale sur la souche W2 avec une  $CI_{50}$  de 0,25  $\mu\text{g/mL}$  (Duker-Eshun *et al.*, 2002). Il en est de même de l'ékéberine C1 [73] isolé des écorces de tige d'*Ekebergia capensis* Sparrm. (Zingiberaceae), plante récoltée au Mont Kenya. Cette dernière molécule s'est révélée active sur la souche FCR avec une  $CI_{50}$  de 0,4  $\mu\text{g/mL}$  (Murata *et al.*, 2008).

Eu égard à ce qui précède, la présence de ces différents groupes au sein de ces 53 plantes pourrait constituer une première explication de l'utilisation de ces plantes par les populations de Bagira dans le traitement de la malaria et encourager à poursuivre des travaux pour isoler des molécules antimalariques.

Les fréquences des métabolites secondaires observées au niveau de l'ensemble des plantes (Figure 21) n'ont pas varié dans les mêmes proportions au niveau de chaque organe. A titre illustratif, selon les organes, la fréquence des flavonoïdes a variée entre 67 et 100 % (Figure 22).



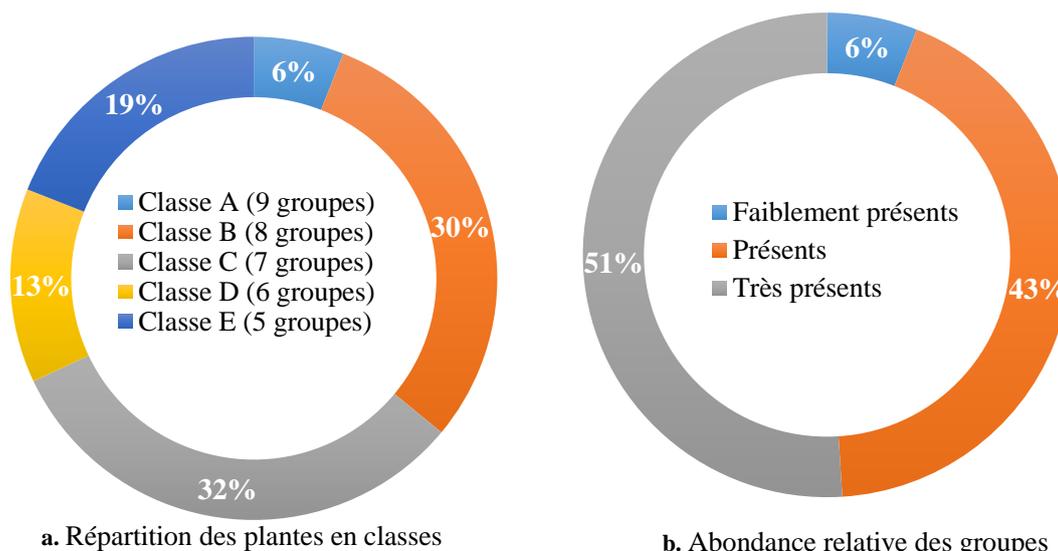
**Figure 22. Fréquence des groupes phytochimiques de métabolites secondaires par organe**

Les flavonoïdes ont été les plus fréquemment identifiés dans les feuilles à 90,7 %, dans les fleurs à 100 % et dans les racines à 75 %. La deuxième place est partagée par plusieurs autres groupes selon les organes. Les stéroïdes ont été les plus fréquemment rencontrés dans les feuilles (74,4 %), les terpénoïdes dans les racines (64,1%) et les fleurs (87,5 %) et les anthocyanes dans les fleurs (80 %). Les flavonoïdes occupent la deuxième place dans les tiges (67,7 %) où les saponines occupent la première place (80,6 %). Dans les fruits, les flavonoïdes partagent la première place avec les anthocyanes (100 %) (Figure 22).

Les fortes fréquences des groupes des phytochimiques recherchés dans les feuilles, les fleurs, les fruits et les racines peuvent résulter du fait que globalement les feuilles sont le lieu de synthèse des substances chimiques de la plante et les fleurs, les fruits et les racines, leur lieu de réserve (Lumbu *et al.*, 2005).

#### II.4.2.2. Classification des plantes en fonction du nombre de groupes phytochimiques identifiés et leur abondance relative

En fonction du nombre de groupes phytochimiques identifiés dans chaque plante, nous avons regroupés les plantes en 5 classes. De même, en fonction de l'intensité de la coloration observée lors des réactions d'identification, nous avons catégorisé les résultats du criblage en 3 groupes (Figure 23).



a. Répartition des plantes en classes

b. Abondance relative des groupes

**Figure 23. Répartition des plantes en classe (a) et abondance relative des groupes phytochimiques recherchés (b).**

Les différentes espèces végétales étudiées ont été réparties en 5 classes (Figure 23a). La classe A est celle des espèces qui contiennent les 9 groupes recherchés, elle représente 6 % d'espèces criblées et ne comporte que 3 espèces, *Carica papaya*, *Entada abyssinica* et *Flueggea virosa*. Ces espèces sont ainsi les plus riches de la série en groupes phytochimiques recherchés. La classe B comprend des espèces à 8 groupes et contient 30 % d'espèces criblées. La classe C contient 32 % d'espèces contenant 7 groupes chacune et la classe D contient 13 % d'espèces dont chacune possède 6 groupes phytochimiques. La classe E est celle qui regroupe les espèces qui renferment 5 groupes, soit 19 % d'espèces étudiées. Ainsi, 62 % d'espèces étudiées contiennent 7 à 8 groupes recherchés.

#### II.4.2.3. Apport des résultats du criblage phytochimique

Le criblage phytochimique renseigne, pour la première fois, la présence de groupes phytochimiques à potentiel antiplasmodial chez 11 espèces végétales qui étaient jusqu'alors non étudiées du point de vue phytochimique (Tableau XVII).

**Tableau XVII. Espèces végétales dont le criblage de grands groupes phytochimiques des métabolites secondaires d'intérêts thérapeutiques est rapporté pour la première fois**

	Espèce végétale	PU	Groupes Phytochimiques
1	<i>Aframomum laurentii</i>	PA R Fr F	Anthocyanes, saponines, tanins et terpénoïdes Coumarines et quinones Coumarines et quinones Flavonoïdes, quinones et stéroïdes
2	<i>Clematis villosa</i>	PA	Alcaloïdes, coumarines, terpénoïdes, quinones et stéroïdes
3	<i>Crassocephalum montuosum</i>	PA	Coumarines, saponines et terpénoïdes, anthocyanes et tanins
4	<i>Crassocephalum picridifolium</i>	PA	Coumarines, saponines et terpénoïdes, flavonoïdes et stéroïdes
5	<i>Dalbergia katangensis</i>	F ET	Coumarines, quinones et saponines Coumarines, quinones et saponines, tanins et terpénoïdes
6	<i>Dialium angolense</i>	F ET ER	Anthocyanes, quinones, stéroïdes, tanins et flavonoïdes Coumarines, quinones, saponines, stéroïdes, tanins et terpénoïdes Anthocyanes, coumarines, saponines, tanins et terpénoïdes
7	<i>Isoberlinia angolensis</i>	PA	Alcaloïdes, quinones, saponines et tanins, coumarines
8	<i>Isoberlinia tomentosa</i>	PA	Anthocyanes, flavonoïdes, stéroïdes et terpénoïdes, coumarines
9	<i>Julbernardia paniculata</i>	F ET ER	Stéroïdes, tanins, anthocyanes et saponines Stéroïdes, tanins, anthocyanes, saponines et quinones Stéroïdes, tanins, quinones, coumarines et terpénoïdes
10	<i>Rothmannia engleriana</i>	F ET ER	Anthocyanes, terpénoïdes, coumarines, saponines et stéroïdes, quinones et tanins anthocyanes et de terpénoïdes, anthocyanes et de terpénoïdes, coumarines, saponines et stéroïdes, quinones et tanins
11	<i>Solanecio cydoniifolius</i>	PA	anthocyanes, des coumarines, des flavonoïdes, des tanins et des terpénoïdes

PA : Partie aérienne ; PU : Partie utilisée ; T : tige ; F : Feuilles ; ET : Ecorces de tige ; ER : Ecorces de racines ; R : Racine.

Bien qu'aucune information phytochimique n'ait été rapportée dans la littérature sur ces plantes, il conviendrait de noter que certaines plantes de mêmes genres présentent certaines similitudes du point de vue phytochimique. En effet, dans le genre *Aframomum*, *Aframomum melegueta* Stick (Alaje *et al.*, 2014) et *Aframomum zambesiaceum* (Baker) K. Schum (Kenmogne *et al.*, 2006) contiennent des stéroïdes, groupe également identifié chez *Aframomum laurentii* dans la présente étude. Dans le genre *Dalbergia*, il a été rapporté chez *Dalbergia louvelii* R.Vig. (Beldjoudi *et al.*, 2003), *Dalbergia odorifera* T.C. Chen (Huanghuali) (Beldjoudi *et al.*, 2003 ; Liu *et al.*, 2005) et *Dalbergia conchinchinensis* Pierre (Pathak *et al.*, 1997 ; Zhao *et al.*, 2013) des quinones et des terpénoïdes, également identifiés chez *Dalbergia katangensis* dans la présente étude. Dans le genre *Dialium*, Okwu & Ekeke (2003) ainsi que Akinpelu *et al.* (2011) ont rapporté chez *Dialium guineense* Wild, la présence des flavonoïdes, des stéroïdes et des tanins dans les feuilles. Ces groupes ont également été identifiés chez *D. angolense* dans cette étude. De même, la littérature rapporte la présence des stéroïdes et des terpénoïdes chez *Rothmannia glabosa* (Hochst.) (Jensen, 1983), *Rothmannia wittii* (Craib) Bremek (Kanchanapoom *et al.*, 2002), *Rothmannia*

*macrophylla* (Hook.f.) Bremek. (Ling *et al.*, 2001), *Rothmania hypsida* (K Schum.) et *Rothmannia longiflora* Salisb. (Udia *et al.*, 2013). Ces groupes ont également été identifiés chez *Rothmannia engleriana* dans la présente étude.

D'autre part, ce travail a confirmé la présence de certains groupes phytochimiques rapportés par les travaux antérieurs chez certaines espèces. Ce sont entre autres des flavonoïdes et des terpénoïdes chez *Chenopodium opulifolium* (Bylka & Kowalewski, 1997 ; Dembitsky & Hanus, 2008), des flavonoïdes et des terpénoïdes chez *Ekebergia benguellensis* (Connolly & Hill, 2000 ; Chavez *et al.*, 2001), des stéroïdes, des terpénoïdes, des flavonoïdes et des saponines chez *Ochna schweinfurthiana* (Abdullahi *et al.*, 2010), des saponines, des stéroïdes et des terpénoïdes chez *Syzygium cordatum* (Mzonke, 2011).

A côté de ces similitudes, quelques disparités ont également été observées. C'est notamment dans les feuilles de *Syzygium cordatum* récoltées à Cape Town (RSA) en février où les alcaloïdes avaient été identifiés par Mzonke (2011) contrairement à la présente étude. De même, alors que la 4-méthoxy-5-hydroxyméthylcoumarine a été isolée des écorces de racines d'*Ekebergia benguellensis* par Jonker *et al.* (1997) sur les échantillons récoltés en février à Ugowora dans le district de Tabora en Tanzanie, les écorces de racines de la même plante, récoltée en février à Bagira en RD Congo, au cours de cette étude, ne disposent pas de coumarines.

Le fait que les plantes n'aient pas été récoltées dans le même environnement constitue une explication probable de ces disparités observées. En effet, plusieurs auteurs soutiennent que la composition de la plante en métabolites secondaires dépend de plusieurs facteurs notamment le climat, le moment de la récolte, ainsi que l'âge de la plante (Goldman, 2001 ; Firenzuoli & Gori, 2007 ; N'guessan *et al.*, 2009 ; Bakari, 2015).

Ce criblage phytochimique montre qu'à côté des flavonoïdes et des terpénoïdes très rencontrés dans ces plantes, bien d'autres composés à potentiel antiplasmodial les constituent et pourraient justifier leurs autres indications renseignées soit dans la littérature soit lors de notre enquête ethnobotanique. Ce criblage permet également d'établir pour la première fois les informations phytochimiques sur les 11 espèces reprises dans le tableau XVII.

#### **II.4.3. Choix de *Dialium angolense* parmi les 53 plantes réputées antimalariques à Bagira (RDC).**

Parmi les plantes répertoriées lors de la phase d'enquête, quatre critères ont permis de porter le choix sur *Dialium angolense* pour une étude phytochimique approfondie et celle des activités antioxydante, antimicrobienne et hépatoprotectrice. Ce sont notamment la revue de la littérature, la fréquence de citations lors de l'enquête, l'activité antiplasmodiale ainsi que la toxicité *in vivo*.

### II.4.3.1. Présélection de 10 plantes pour le criblage antiplasmodial

La revue de la littérature a renseigné que, parmi les 53 plantes recensées, l'activité antiplasmodiale de 18 d'entre elles est méconnue. Un deuxième critère a ainsi été examiné pour savoir lesquelles, parmi ces plantes, ont un impact dans le milieu d'étude. Les plantes qui ont présenté une fréquence de citations ( $F_i$ )  $\geq 10$  % ont été sélectionnées (Tableau XVIII).

**Tableau XVIII. Choix de 10 plantes parmi les 18 réputées antimalariques à Bagira**

N°	Espèce (Famille)	Effectif	Fréquence (%, n=85)	Décision
1	<i>Aframomum laurentii</i> (Zingiberaceae)	11	12,9	<b>Retenue</b>
2	<i>Chenopodium opulifolium</i> (Chenopodiaceae)	11	12,9	<b>Retenue</b>
3	<i>Clematis villosa</i> (Ranunculaceae)	1	1,2	Non retenue
4	<i>Crassocephalum montuosum</i> (Asteraceae)	2	2,4	Non retenue
5	<i>Crassocephalum picridifolium</i> (Asteraceae)	1	1,2	Non retenue
6	<i>Dalbergia katangensis</i> (Fabaceae)	12	14,1	<b>Retenue</b>
7	<i>Dialium angolense</i> (Fabaceae)	12	14,1	<b>Retenue</b>
8	<i>Dialopsis africana</i> (Sapindaceae)	1	1,2	Non retenue
9	<i>Ekebergia benguellensis</i> (Meliaceae)	16	18,8	<b>Retenue</b>
10	<i>Eleusine indica</i> (Poaceae)	1	1,2	Non retenue
11	<i>Hypoestes triflora</i> (Acanthaceae)	1	1,2	Non retenue
12	<i>Isoberlinia angolensis</i> (Fabaceae)	1	1,2	Non retenue
13	<i>Isoberlinia tomentosa</i> (Fabaceae)	1	1,2	Non retenue
14	<i>Julbernardia paniculata</i> (Fabaceae)	12	14,1	<b>Retenue</b>
15	<i>Ochna schweinfurthiana</i> (Ochnaceae)	11	12,9	<b>Retenue</b>
16	<i>Psorospermum corymbiferum</i> (Hypericaceae)	11	12,9	<b>Retenue</b>
17	<i>Rothmannia engleriana</i> (Rubiaceae)	11	12,9	<b>Retenue</b>
18	<i>Senecio cineraria</i> (Asteraceae)	11	12,9	<b>Retenue</b>

Ainsi, 10 plantes ont satisfait au critère en rapport avec la fréquence de citations et ont été sélectionnées pour le criblage antiplasmodiale.

### II.4.3.2. Sélection de six plantes sur base de l'activité antiplasmodiale *in vitro*.

L'activité antiplasmodiale a porté sur la souche chloroquinosensible (3D7) et sur la souche chloroquinorésistante (W2). Les extraits sont catégorisés suivant la classification de Jonville *et al* (2008) (II.3.7.).

Le criblage antiplasmodial de 30 extraits issus de 10 plantes présélectionnées sur la souche 3D7, a révélé 5 extraits très actifs (16,7 %), 6 extraits actifs (20 %) et 5 extraits modérément actifs (16,7 %). Les extraits méthanolique et aqueux des feuilles respectivement de *Dalbergia katangensis* et de *Dialium angolense* ont présenté l'activité la plus élevée de la série. Ils sont suivis de 3 autres extraits : extrait n-hexanique des feuilles de *Dalbergia katangensis* ainsi que les extraits méthanoliques de la partie aérienne de *Chenopodium opulifolium* et des feuilles de

*Dialium angolense*. Seules 3 espèces, *Aframomum laurentii*, *Julbernardia paniculata* et *Senecio cineraria* n'ont pas présenté d'activité antiplasmodiale (Tableau XIX).

**Tableau XIX. Activité antiplasmodiale sur la souche chloroquinosensible 3D7 des extraits de dix espèces végétales**

N°	Espèce végétale	PU	CI <sub>50</sub> : $\bar{X} \pm S$ , n = 3 (µg/mL)		
			Extrait aqueux	Extrait n-hexanique	Extrait méthanolique
1	<i>Aframomum laurentii</i>	PE	69,5 ± 2,3 <sup>a</sup>	121 ± 2,3	63,6 ± 9,2
2	<i>Chenopodium opulifolium</i>	PA	7,1 ± 0,2 <sup>a</sup>	123,1 ± 0,2	4,9 ± 0,1 <sup>a</sup>
3	<i>Dalbergia katangensis</i>	F	5,6 ± 0,3 <sup>b</sup>	4,7 ± 0,3 <sup>a</sup>	2,9 ± 0,2
4	<i>Dialium angolense</i>	F	3,1 ± 0,1	17,2 ± 0,3	4,5 ± 0,1 <sup>a</sup>
5	<i>Ekebergia benguellensis</i>	ER	68,4 ± 0,1 <sup>c</sup>	132 ± 2,3	15,9 ± 0,5
6	<i>Julbernardia paniculata</i>	F	59,7 ± 0,5 <sup>a</sup>	87 ± 2,3	51,5 ± 0,1
7	<i>Ochna schweinfurthiana</i>	ET	16,4 ± 0,3 <sup>a</sup>	136 ± 2,1	11,7 ± 0,7
8	<i>Psorospermum corymbiferum</i>	ER	19,4 ± 0,7 <sup>b</sup>	6,7 ± 0,3	5,5 ± 0,1
9	<i>Rothmannia engleriana</i>	F	16,3 ± 0,5 <sup>b</sup>	45,1 ± 2,3	6,1 ± 1,7
10	<i>Senecio cineraria</i>	PE	61,2 ± 0,1 <sup>b</sup>	71,4 ± 0,7	54,6 ± 0,7
	Chloroquine		0,02 ± 0,01		
	Quinine		1,65 ± 0,6 <sup>d</sup>		

Analyse des variables par ANOVA à une voie avec comparaison multiple par le test de Turkey des extraits à la chloroquine. La quinine est comparée à la chloroquine par le test T de Student. Seuil de décision  $p < 0,05$ . <sup>a</sup>  $p < 0,01$  ; <sup>b</sup>  $p < 0,001$  ; <sup>c</sup>  $p < 0,0001$ .

Les deux molécules (quinine et chloroquine) qui représentent le groupe contrôle positif ont présenté une très forte activité mais la chloroquine a présenté une activité plus élevée que la quinine (Tableau XIX). Plusieurs études réalisées sur la souche plasmodiale 3D7 (El Tahir *et al.*, 1999 ; Musonda *et al.*, 2007 ; Bero *et al.*, 2009) ont montré que la chloroquine avait une activité de l'ordre de 0,02 µg/mL. D'autre part, dans plusieurs criblages antiplasmodiaux, la quinine présente une forte activité sur la souche 3D7 quoi que variant sensiblement d'un modèle expérimental à l'autre. Les études réalisées par Lusakibanza en 2012 (CI<sub>50</sub> = 3,51 µg/mL) et Tona en 2004 (CI<sub>50</sub> = 0,25 ± 0,02 µg/mL) constituent des exemples illustratifs. Dans la présente étude, le pouvoir antiplasmodial de la quinine (CI<sub>50</sub> = 1,65 ± 0,06 µg/mL) se situe dans cet intervalle de 0,25 à 3,5 µg/mL.

Ces résultats montrent que parmi les 10 plantes issues de notre enquête ethnobotanique à Bagira et pour lesquelles aucune activité antiplasmodiale n'est signalée dans la littérature, 7 plantes ont une activité antiplasmodiale sur la souche chloroquinosensible 3D7. Il s'agit de *Chenopodium opulifolium*, *Dalbergia katangensis*, *Dialium angolense*, *Ekebergia benguellensis*, *Ochna schweinfurthiana*, *Psorospermum corymbiferum* et *Rothmannia engleriana*. Ces résultats sont néanmoins loin d'être satisfaisants pour autant que ces plantes sont utilisées dans une région

Chloroquinorésistante (WHO, 2019). Pour cela nous les avons soumis au criblage sur la souche chloroquinorésistante W2.

Parmi les 17 extraits issus de 7 plantes testées, 11 extraits issus de 6 plantes présentent au moins une activité antiplasmodiale modérée sur la souche W2 et parmi eux, trois extraits issus de 2 plantes présentent une forte activité antiplasmodiale, *Dalbergia katangensis* (EM :  $CI_{50} = 3,6 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$ ) et *Dialium angolense* (EM :  $CI_{50} = 3,9 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$  et EA :  $CI_{50} = 4,5 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$ ). Six extraits issus de 4 plantes présentent une activité antiplasmodiale et deux extraits issus de 2 plantes, une activité modérée. *Psorospermum corymbiferum* ne présente pas d'activité sur la souche chloroquinorésistante (Tableau XX).

**Tableau XX. Activité antiplasmodiale *in vitro* sur la souche chloroquinorésistante W2 des extraits de 7 plantes réputées antimalariques à Bagira et actives sur la souche 3D7**

N	Espèce végétale	PU	Extrait aqueux	Extrait n-hexanique	Extrait méthanolique
1	<i>Chenopodium opulifolium</i>	PA	$14,1 \pm 0,2$	ND	$6,9 \pm 0,3$
2	<i>Dalbergia katangensis</i>	F	$7,2 \pm 0,1$	$6,5 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,1$
3	<i>Dialium angolense</i>	F	$4,5 \pm 0,1$	$18,5 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,1$
4	<i>Ekebergia benguellensis</i>	ER	ND	ND	$20,1 \pm 1,7$
5	<i>Ochna schweinfurthiana</i>	ET	$61,2 \pm 0,1$	ND	$14,7 \pm 0,7$
6	<i>Psorospermum corymbiferum</i>	ER	$78,1 \pm 0,1$	$91,5 \pm 0,1$	$58,5 \pm 0,1$
7	<i>Rothmannia engleriana</i>	F	ND	ND	$14,1 \pm 1,1$
	Chloroquine			$66,2 \pm 0,1$	
	Quinine			$1,52 \pm 0,6$	

ND : Non déterminé, EM : extrait méthanolique, EA : extrait aqueux

La quinine présente une forte activité antiplasmodiale avec une  $CI_{50}$  de  $1,52 \pm 0,6 \mu\text{g/mL}$  contrairement à la chloroquine qui, avec une  $CI_{50} = 66,2 \pm 0,6 \mu\text{g/mL}$ , ne présente pas d'activité, preuve que nous sommes en présence d'une souche chloroquinorésistante. L'activité de la quinine dans nos conditions expérimentales est inférieure à celle trouvée par Kiplagat *et al.* (2016) dont la  $CI_{50}$  était de  $0,106 \mu\text{g/mL}$ .

A l'issue de ces résultats du criblage de l'activité antiplasmodiale sur la souche chloroquinosensible 3D7 (Tableau XIX) et sur la souche chloroquinorésistante W2 (Tableau XX), deux plantes se sont illustrées en tête de série ( $CI_{50} \leq 5 \mu\text{g/mL}$ ), *Dalbergia katangensis* et *Dialium angolense*. Pour ces espèces, aucune étude d'évaluation de l'activité antiplasmodiale n'est rapportée par la littérature accessible. Néanmoins, l'activité antiplasmodiale des plusieurs espèces des mêmes genres est rapportée. En effet, dans le genre *Dialium*, l'extrait au dichlorométhane des parties aériennes de *Dialium guineense* (Bero *et al.*, 2009b) est rapporté active sur la souche plasmodiale 3D7 avec une  $CI_{50}$  de  $42,1 \pm 17,1 \mu\text{g/mL}$  (Bero *et al.*, 2009b).

Pour le genre *Dalbergia*, une étude réalisée à Madagascar par Beldjoudi *et al.* (2003) rapporte l'activité antiplasmodiale de quatre flavonoïdes isolés de feuilles de *Dalbergia louvelii* R. Viguier (Fabaceae). De ces flavonoïdes, la (R)-4'-méthoxydalbergione [74] est la molécule la plus active avec une  $CI_{50}$  de  $5,8 \pm 0,15 \mu\text{g/mL}$  sur la souche 3D7. De même, chez *Dalbergia parvifolia* Roxb., un isoflavone, dalparvone [75], isolé par Songsiang *et al.* (2009) a présenté une activité antiplasmodiale intéressante ( $CI_{50} = 8,19 \mu\text{g/mL}$ ) sur la souche K1 multirésistante. De plus, lors d'une étude réalisée par Singh *et al.* (2015), l'extrait méthanolique des racines de *Dalbergia sissoo* DC avait présenté une activité antiplasmodiale avec une  $CI_{50}$  de  $14,5 \mu\text{g/mL}$  sur la souche 3D7. De même, au cours des travaux de Nondo *et al.* (2015), l'extrait éthanolique des feuilles de *Dalbergia malangensis* EP Sousa a présenté une activité antiplasmodiale ( $CI_{50} = 9,78 \pm 7,9 \mu\text{g/mL}$  sur la souche Dd2).

Trois autres espèces viennent au second plan avec  $5 \leq CI_{50} \leq 15 \mu\text{g/mL}$ . Il s'agit de *Chenopodium opulifolium*, *Ochna schweinfurthiana* et *Rothmannia engleriana*. Ces espèces étaient jusqu'alors non étudiées du point de vue activité antiplasmodiale. Néanmoins, dans les mêmes genres, nous trouvons des espèces actives. Dans le genre *Chenopodium*, les feuilles de *C. ambrosioides* L. (Schwikkard & Van Heerden, 2002) et de *C. schraderianum* Schult. (Abdel-Sattar *et al.*, 2009) sont rapportées actives sur *P. falciparum* 3D7. Pour *C. ambrosioides*, cette activité, avec une  $CI_{100}$  de  $2,5 \text{ ng/mL}$  sur la souche FCR3, est attribuée à l'ascaridole [76], un monoterpène endoperoxyde isolé de la même plante (Pollack *et al.*, 1990). Dans le genre *Ochna*, le biflavone isolé de *O. integerrima* (Ichino *et al.*, 2006) a montré une activité antiplasmodiale très intéressante ( $CI_{50} = 0,080 \mu\text{g/mL}$  sur la souche K1). Dans le genre *Rothmannia*, il a été rapporté l'activité antiplasmodiale faible de l'extrait méthanolique de feuilles de *R. longiflora* sur la souche K1 avec une  $CI_{50}$  de  $80 \mu\text{g/mL}$  (Addae-Kyereme *et al.*, 2001).

Au troisième plan nous trouvons *Ekebergia benguellensis* dont l'activité est modérée ( $15 \leq CI_{50} \leq 50 \mu\text{g/mL}$ ). Si aucune activité antiplasmodiale antérieure n'est rapportée pour l'espèce végétale, dans le même genre, 6 terpénoïdes à activité antimalarique ont été isolées des écorces de tige d'*Ekebergia capensis* Sparrm dont le 2-hydroxyméthyl-2,3,22,23-tetrahydroxy-2,6,10,15,19,23-hexaméthyl-6,10,14,18-tetracosatetraène avec une  $CI_{50}$  de  $0,2 \mu\text{g/mL}$  était la molécule la plus active (Murata *et al.*, 2008).

*P. corymbiferum* n'a pas été actif sur la souche W2. La littérature rapporte cependant l'activité antiplasmodiale de certaines molécules des espèces du même genre. C'est le cas de l'acétylvismione D [77], un dérivé anthracénique, isolé des extraits au dichlorométhane des racines de *P. senegalense* Spach ( $CI_{50} = 10,8 \mu\text{g/mL}$  sur la souche 3D7) et de *P. glaberrimum*

Hochr (0,054  $\mu\text{g/mL}$  sur la souche W2) respectivement par Jansen *et al.* (2010) et Lenta *et al.* (2008).

Les 6 plantes actives sur les souches plasmodiales 3D7 et W2 ont été soumis au criblage pour l'activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne. Trois espèces végétales se sont illustrées actives ( $\text{CI} < 50 \mu\text{g/mL}$ ), *D. katangensis* et *D. angolense* ont été les plus actives (Tableau XXI).

**Tableau XXI. Activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne de six plantes actives sur la souche chloroquinorésistante W2**

N	Espèce végétale	PU	Extrait		
			aqueux	n-hexanique	méthanolique
CI <sub>50</sub> : $\bar{X} \pm S$ , n = 3 ( $\mu\text{g/mL}$ )					
1	<i>Chenopodium opulifolium</i>	PA	29,5 $\pm$ 0,2	ND	98,4 $\pm$ 1,2
2	<i>Dalbergia katangensis</i>	ER	10,1 $\pm$ 0,6	21,1 $\pm$ 0,1 <sup>a</sup>	7,3 $\pm$ 0,1
3	<i>Dialium angolense</i>	F	9,5 $\pm$ 0,5	30,6 $\pm$ 0,2	7,1 $\pm$ 0,1
4	<i>Ekebergia benguellensis</i>	ER	ND	ND	98,6 $\pm$ 0,5
5	<i>Ochna schweinfurthiana</i>	ET	ND	ND	31,8 $\pm$ 0,8
6	<i>Rothmannia engleriana</i>	F	ND	ND	98,3 $\pm$ 1,6
Chloroquine				0,018 $\pm$ 0,2	
Quinine				1,65 $\pm$ 0,6 X <sup>d</sup>	

Comparaisons avec les tests t de Student t entre *Dalbergia katangensis* et *Dialium angolense* avec un seuil de décision à  $p < 0,05$ . X<sup>i</sup>: comparaison avec la chloroquine avec <sup>a</sup>  $p < 0,01$  ; <sup>d</sup>  $p < 0,0001$ . ND : non déterminée.

L'inhibition de la synthèse de l'hémozoïne est un mécanisme par lequel agissent certains antimalariques à l'exemple des 4-amino-quinoléines (Stocks, 2002 ; Jochem *et al.*, 2003). La chloroquine présente une activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne plus élevée que celle de la quinine conformément à la littérature (Stocks *et al.*, 2002 ; Sullivan *et al.*, 1996a). La chloroquine constitue donc la molécule de choix comme référence lors d'un criblage évaluant l'activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne.

Sur 11 extraits, 4 issus de 2 plantes, *Dialium angolense* et *Dalbergia katangensis*, ont présenté une activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne avec une CI<sub>50</sub> située entre 5 et 15  $\mu\text{g/mL}$ . Cette activité est inférieure de moitié à l'activité antiplasmodiale observée sur la souche W2 (*Dialium angolense* : 3,9  $\pm$  0,1 et 7,1  $\pm$  0,1  $\mu\text{g/mL}$ ,  $p < 0,0001$ , *Dalbergia katangensis* : 3,6  $\pm$  0,1 et 7,3  $\pm$  0,1  $p < 0,0001$ ) au cours de la présente étude. Cette observation laisse suggérer qu'au-delà de l'inhibition de la synthèse de l'hémozoïne, les extraits de ces deux plantes agissent par un autre mécanisme, renforçant ainsi l'idée de la présence de plusieurs principes agissant probablement en synergie pour l'expression de l'activité antiplasmodiale.

Les résultats de cette section montrent que l'extrait méthanolique des feuilles de *Dalbergia katangensis* est actif sur la souche W2 avec une CI<sub>50</sub> de 3,6  $\pm$  0,1  $\mu\text{g/mL}$ . Il présente aussi une activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne avec une CI<sub>50</sub> = 7,3  $\pm$  0,1  $\mu\text{g/mL}$ . Il en est de

même de l'extrait méthanolique des feuilles de *Dialium angolense* dont l'activité sur la souche W2 a une  $CI_{50}$  de  $3,9 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$  et l'inhibition de la synthèse de l'hémozoïne présente une  $CI_{50}$  de  $7,1 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$ . Ces deux plantes, *Dialium angolense* et *Dalbergia katangensis*, sont les plus actives et sont donc éligibles pour les criblages *in vivo*.

#### II.4.3.3. Activité antiplasmodiale *in vivo* des extraits de feuilles de *Dalbergia katangensis* et de *Dialium angolense* chez *Mus musculus*.

Trois paramètres ont permis d'apprécier l'activité antiplasmodiale des extraits organiques et aqueux des feuilles de *Dalbergia katangensis* et de *Dialium angolense* administrés aux doses de 50, 100, 200, 300 et 500 mg/kg de poids. Ce sont entre autres le taux de suppression de la parasitémie (TSP) après traitement, le temps de survie (TS) jusqu'au 28<sup>e</sup> jour d'expérimentation et la variation de poids. Les souris ont été infectées par deux souches, *P. berghei* ANKA chloroquino-résistante et *P. yoelii* MDR (multi-drug résistante).

##### 1. Activité antiplasmodiale sur la souche chloroquinosensible *P. yoelii* MDR

Une baisse de la parasitémie dose-dépendante a été observée dans tous les groupes traités en comparaison au contrôle négatif. Dans les groupes traités avec 100 et 500 mg/kg, la suppression de la parasitémie a été plus élevée dans les groupes traités aux extraits méthanoliques qu'aux extraits aqueux. La parasitémie chez *Mus musculus* infectés au *Plasmodium yoelii* puis traités par les différents extraits de *Dalbergia katangensis* a varié entre  $2,2 \pm 0,2 \%$  (EM à 500 mg/Kg) et  $22,1 \pm 0,1 \%$  (EM à 50 mg/Kg) et celle des *Mus musculus* qui ont reçu les extraits de *Dialium angolense* a varié entre  $2,2 \pm 0,1 \%$  (EM à 500 mg/Kg) et  $24,1 \pm 0,3 \%$  (EA à 50 mg/Kg). Le taux de suppression de la parasitémie (TSP) a varié entre  $21 \pm 0,1$  et  $93 \pm 0,6 \%$  chez *Dalbergia katangensis* soit une amplitude de 62 et entre  $21 \pm 0,3$  et  $92 \pm 0,4 \%$  chez *Dialium angolense* soit une amplitude de 71 (Tableau XXII).

**Tableau XXII. Activité antiplasmodiale *in vivo* ( $\bar{X} \pm S$ , n=5) des extraits des feuilles de *Dalbergia katangensis* et *Dialium angolense* sur *Mus musculus* infectés au *Plasmodium yoelii* (MDR)**

	Dose (mg/kg)	Parasitémie P J5 (%)		Taux de suppression parasitaire TSP (%)		Temps de Survie : TS (J)	
		Extrait aqueux	Extrait méthanolique	Extrait aqueux	Extrait méthanolique	Extrait aqueux	Extrait méthanolique
<i>Dalbergia katangensis</i>	50	$23,1 \pm 0,1^{Xa}$	$24,1 \pm 0,1^{Xa}$	$24 \pm 0,3$	$21 \pm 0,1$	8	8
	100	$22,8 \pm 0,3^{XaYa}$	$23,1 \pm 0,1^{Xa}$	$25 \pm 0,4$	$24 \pm 0,2$	8	12
	200	$12,1 \pm 0,2^{Xa}$	$11,7 \pm 0,2^{Xa}$	$60 \pm 0,5$	$62 \pm 0,3$	10	14
	300	$6,8 \pm 0,2^{Xb}$	$6,3 \pm 0,1^{Xb}$	$78 \pm 0,3$	$79 \pm 0,2$	16	16
	400	$3,3 \pm 0,2^{Xc}$	$3,2 \pm 0,1^{Xc}$	$89 \pm 0,6$	$90 \pm 0,5$	18	18
	500	$2,7 \pm 0,1^{Xc}$	$2,2 \pm 0,2^{XaYa}$	$91 \pm 0,4$	$93 \pm 0,6$	26	26

	Dose (mg/kg)	Parasitémie P J5 (%)		Taux de suppression parasitaire TSP (%)		Temps de Survie : TS (J)	
		Extrait aqueux	Extrait méthanolique	Extrait aqueux	Extrait méthanolique	Extrait aqueux	Extrait méthanolique
<i>Dialium angolense</i>	50	24,1 ± 0,3 <sup>Xa</sup>	24,1 ± 0,1 <sup>Xa</sup>	21 ± 0,3	21 ± 0,1	16	18
	100	23,4 ± 0,1 <sup>Xa</sup>	23,4 ± 0,2 <sup>Xa</sup>	23 ± 0,4	23 ± 0,2	28	28
	200	11,9 ± 0,1 <sup>Xb</sup>	11,1 ± 0,1 <sup>Xb</sup>	61 ± 0,5	64 ± 0,2	28	28
	300	6,8 ± 0,1 <sup>Xb</sup>	6,3 ± 0,2 <sup>Xb</sup>	78 ± 0,3	79 ± 0,5	28	28
	400	3,2 ± 0,2 <sup>Xc</sup>	3,3 ± 0,1 <sup>Xc</sup>	90 ± 0,4	89 ± 0,6	28	28
	500	2,2 ± 0,2 <sup>Xc</sup>	2,7 ± 0,1 <sup>Xc</sup>	92 ± 0,4	91 ± 0,7	28	28
Quinine	10	4,1 ± 0,1 <sup>Xc</sup>	4,1 ± 0,1 <sup>Xc</sup>	84 ± 0,5	84 ± 0,4		28
NaCl 0,9 %	0,2 mL	30,5 ± 0,1	30,5 ± 0,1	0	0	8	8

ANOVA à une voie avec le test de comparaison multiple de Dunette, <sup>X</sup>Comparé au véhicule, <sup>Y</sup>Comparé à l'extrait aqueux, <sup>a</sup>p<0,01, <sup>b</sup>p<0,001, <sup>c</sup>p<0,0001 ; EM : extrait méthanolique, EA : extrait aqueux, ND : non déterminé

Le temps de survie dans le groupe infecté et non traité a été de 8 jours alors qu'il a varié entre 8 et 26 j chez les rats traités par *Dalbergia katangensis* aux doses allant de 50 à 500 mg/kg et de 18 à 28 j chez les souris traitées par des doses allant de 50 à 500 mg de *Dialium angolense* /kg de poids. L'administration des extraits de *Dalbergia katangensis* et *Dialium angolense* a donc amélioré le temps de survie chez les souris. *Dialium angolense* offre le meilleur temps de survie (28 j) à partir de la dose de 100 mg/kg.

Le taux de suppression parasitaire a varié entre 20 et 94 % et a été dose-dépendant (Figure 24).

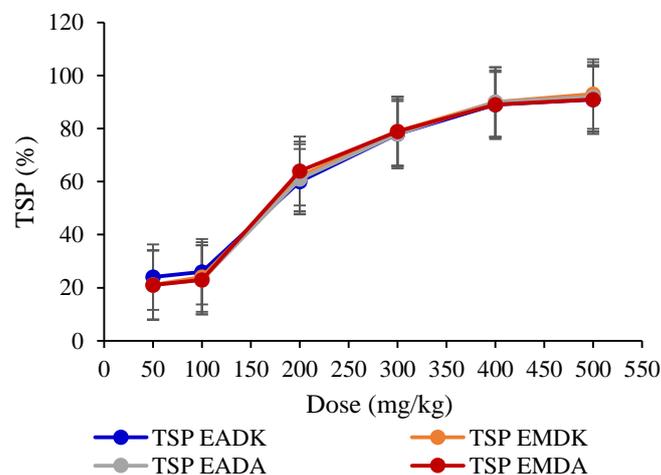


Figure 24. Courbes doses et effets de la variation de la parasitémie sur *Mus musculus* infesté par *Plasmodium yoelii*.

TSP : taux de suppression parasitaire ; EADK : extrait aqueux de *Dalbergia katangensis*, EA : extrait aqueux ; EM : extrait méthanolique, DA : *Dialium angolense* ; DK : *Dalbergia katangensis* ; Résultats exprimés sous forme de  $\bar{X} \pm S$ , n = 5

## 2. Activité antiplasmodiale sur la souche multi-drogue-résistante *P. berghei* ANKA

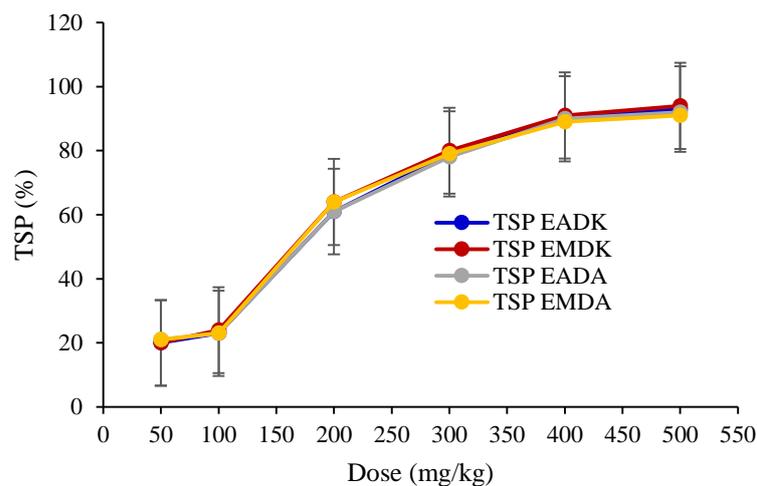
Comme sur la souche *P. berghei*, l'administration des extraits a sensiblement diminué la parasitémie de *P. yoelii* en fonction de la dose chez les souris et aucune différence significative n'a été observée entre les souris traitées par l'extrait méthanolique et l'extrait aqueux. Le temps de survie a donc augmenté avec la dose, de même que le taux de suppression parasitaire (Tableau XXIII).

**Tableau XXIII. Activité antiplasmodiale *in vivo* ( $\bar{X} \pm S$ , n = 5) sur *Mus musculus* infectés par *Plasmodium berghei* des extraits des feuilles de *Dalbergia katangensis* et *Dialium angolense***

	Dose (mg/kg)	Parasitémie au J5 (%)			Taux de suppression parasitaire (%)		Temps de survie (J)
		Extrait aqueux	Extrait méthanolique	Extrait aqueux	Extrait méthanolique	Extrait aqueux	Extrait méthanolique
<i>Dalbergia katangensis</i>	50	24,2 ± 0,1 <sup>Xa</sup>	24,2 ± 0,1 <sup>Xa</sup>	20 ± 0,1	20 ± 0,5	8	8
	100	23,4 ± 0,1 <sup>Xa</sup>	23,1 ± 0,1 <sup>Xa</sup>	23 ± 0,2	24 ± 0,6	8	12
	200	11,8 ± 0,1 <sup>Xb</sup>	10,9 ± 0,2 <sup>Xb</sup>	61 ± 0,2	64 ± 0,6	10	14
	300	6,4 ± 0,1 <sup>Xa</sup>	6,0 ± 0,1 <sup>Xa</sup>	79 ± 0,2	80 ± 0,7	16	16
	400	2,9 ± 0,2 <sup>Xc</sup>	2,7 ± 0,1 <sup>Xc</sup>	90 ± 0,4	91 ± 0,7	25	25
	500	2,1 ± 0,1 <sup>XC</sup>	1,9 ± 0,2 <sup>Xc</sup>	93 ± 0,5	94 ± 0,1	26	26
<i>Dialium angolense</i>	50	23,9 ± 0,2 <sup>Xa</sup>	23,9 ± 0,1 <sup>Xa</sup>	21 ± 0,1	21 ± 0,5	16	18
	100	23,4 ± 0,1 <sup>Xa</sup>	23,4 ± 0,2 <sup>Xa</sup>	23 ± 0,5	23 ± 0,8	28	28
	200	11,8 ± 0,1 <sup>Xb</sup>	10,9 ± 0,1 <sup>Xb</sup>	61 ± 0,6	64 ± 0,7	28	28
	300	6,7 ± 0,1 <sup>Xb</sup>	6,4 ± 0,2 <sup>Xb</sup>	78 ± 0,6	79 ± 0,9	28	28
	400	2,9 ± 0,1 <sup>Xc</sup>	3,3 ± 0,1 <sup>Xc</sup>	90 ± 0,7	89 ± 0,2	28	28
	500	2,3 ± 0,2 <sup>Xc</sup>	2,7 ± 0,1 <sup>Xc</sup>	92 ± 0,8	91 ± 0,1	28	28
Quinine	10	4,1 ± 0,1 <sup>Xc</sup>	4 ± 0,2 <sup>Xc</sup>	85 ± 0,1	84 ± 0,1	-	28
NaCl 0,9 %	0,2 mL	30,4 ± 0,1	30,4 ± 0,1	0	0	8	8

ANOVA à une voie avec le test de comparaison multiple de Dunette, Résultats exprimés sous forme de  $\bar{X} \pm S$ , n =

5. <sup>X</sup> Comparaison faite avec le véhicule ; <sup>Y</sup> Comparaison faite avec l'extrait aqueux. <sup>a</sup>p<0,01, <sup>b</sup>p<0,001, <sup>c</sup>p<0,0001. EM : extrait méthanolique ; EA : extrait aqueux



TSP EADK : taux de suppression parasitaire induit par l'administration des extraits aqueux de *Dalbergia katangensis* ; EA : extrait aqueux, EM : extrait méthanolique, DK : *Dalbergia katangensis*, DA : *Dialium angolense*. Résultats exprimés sous forme de  $\bar{X} \pm S$ , n=5

**Figure 25. Courbes doses et effets de la variation de la parasitémie chez *Mus musculus* infestés par *Plasmodium berghei*.**

### 3. Activité antiplasmodiale *in vivo* exprimée en fonction de la dose efficace 50 (DE<sub>50</sub>).

Les différentes doses efficaces 50 (DE<sub>50</sub>) ont varié entre 180 et 198 mg/kg sur *P. yoelii* et entre 180 et 191 mg/kg sur *P. berghei*. Dans l'ensemble, les extraits aqueux ont présenté une activité supérieure aux extraits méthanoliques et *Dialium angolense*, une activité comparable à celle de *Dalbergia katangensis* (Tableau XXIV).

**Tableau XXIV. Activité antiplasmodiale *in vivo* des extraits des feuilles de *Dalbergia katangensis* et *Dialium angolense* exprimée sous forme des DE<sub>50</sub>**

	<i>Plasmodium berghei</i>		<i>Plasmodium yoelii</i>	
	<i>Dialium angolense</i>	<i>Dalbergia katangensis</i>	<i>Dialium angolense</i>	<i>Dalbergia katangensis</i>
	DE <sub>50</sub> : $\bar{X} \pm S$ mg/kg, n = 5			
Extrait méthanolique	190,9 ± 0,5	197,6 ± 5,1 <sup>XaYd</sup>	191,6 ± 2,1	187,4 ± 4,1
Extrait aqueux	180,4 ± 3,1 <sup>XcYc</sup>	183,7 ± 3,4 <sup>XcYb</sup>	180,4 ± 1,3 <sup>XcYc</sup>	188,3 ± 1,1

<sup>X</sup> Comparé à l'activité de l'extrait méthanolique de *D. angolense* sur la souche *P. berghei*, <sup>Y</sup> Comparé à l'activité de l'extrait aqueux de *D. katangensis* sur *P. yoelii*. DE<sub>50</sub> (Dose efficace 50 %) est la dose qui réduit 50 % de la parasitémie des souris exposées.

Les extraits aqueux et méthanoliques de *D. angolense* ont présenté une même activité sur les deux souches plasmodiales bien que globalement, l'extrait aqueux ait été plus actif que l'extrait méthanolique. Chez *D. katangensis*, nous avons observé une différence d'activité des extraits sur les deux souches (Tableau XXIV).

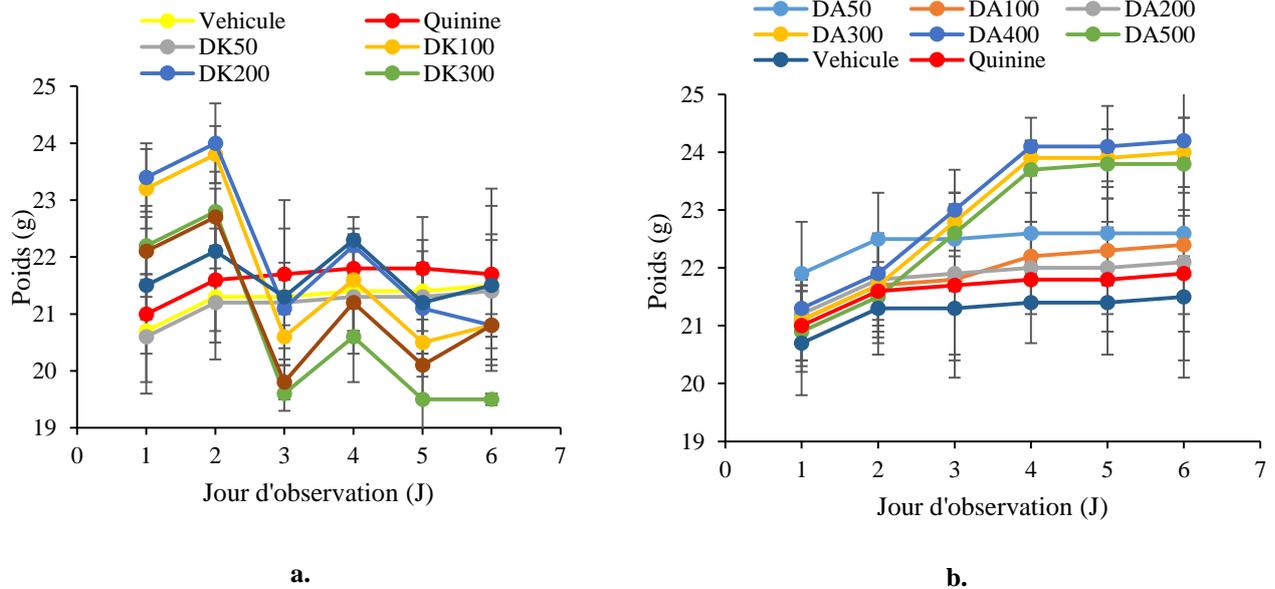
Des travaux antérieurs (Deharo *et al.*, 2001, Bonkian *et al.*, 2018 ; Baah *et al.*, 2020 ; Tali *et al.*, 2020) ont classifié l'activité antiplasmodiale des extraits en fonction de leurs taux de suppression parasitaire (TSP) comme suit : très bonne si le TSP  $\geq 50$  % à la dose de 100 mg/kg, bonne si TSP est  $\geq 50$  % à 250 mg/kg et modérée si TSP est  $\geq 50$  % à 500 mg/kg. En utilisant cette classification, les différents extraits soumis à l'expérimentation au cours de cette étude, présentent une bonne activité antiplasmodiale *in vivo* aussi bien sur *Plasmodium berghei* que sur *P. yoelii*. Eu égard à ce qui précède, les feuilles de *D. katangensis* et *D. angolense* bien que présentant de différence de l'activité antiplasmodiale *in vivo* en faveur de *D. angolense*, appartiennent à la même catégorie, celle des plantes avec une bonne activité.

En comparaison à certains antimalariques utilisés en médecine traditionnelle en RDC, *D. katangensis* et *D. angolense* ont été moins actives que les feuilles de *Senna occidentalis* (L.) Link (Fabaceae) : extrait méthanolique, TSP de 73 % à 200 mg/kg sur *P. berghei* ANKA (Daskum *et al.*, 2019), *Phyllanthus niruri* L. (Phyllanthaceae) : extrait éthanolique TSP de 73 % à 200 mg/kg (Tona *et al.*, 2001) et les écorces de racines d'*Alstonia congensis* Engl. (Apocynaceae) : Extrait aqueux, TSP de  $80,43 \pm 0,12$  mg/kg sur *P. berghei* ANKA (Cimanga *et al.*, 2019). L'activité antimalarique de *D. katangensis* et de *D. angolense* ont néanmoins été plus prononcées que des feuilles de *Physalis angulata* L (Solanaceae): Extrait méthanolique, TSP = 60 % à 300 mg/kg et *Anisopappus chinensis* Hook (Asteraceae): extrait aqueux, TSP: 46,6 % à 300 mg/kg (Lusakibanza *et al.*, 2012) ainsi que les feuilles de *Morinda morindoides* (Baker) Milne-Redh., Rubiaceae: extrait éthanolique, TSP : 31,3 % à 200 mg/kg (Tona *et al.*, 2001), *Lantana camara* L. (Verbenaceae) : Extrait méthanolique, TSP : 72,6 % à 500 mg/kg (Ranpariya *et al.*, 2016).

*Dialium angolense* a présenté sur les deux souches plasmodiales, *P. yoelii* et *P. berghei*, une activité dont la DE<sub>50</sub> a été de 180,4 mg/kg pour l'extrait méthanolique contrairement à l'extrait aqueux dont la DE<sub>50</sub> a présenté une moyenne de 191,2 mg/kg. Pour *Dalbergia katangensis*, les moyennes de DE<sub>50</sub> sont respectivement de 186 mg/kg pour l'extrait méthanolique et 192,5 mg/kg pour l'extrait aqueux.

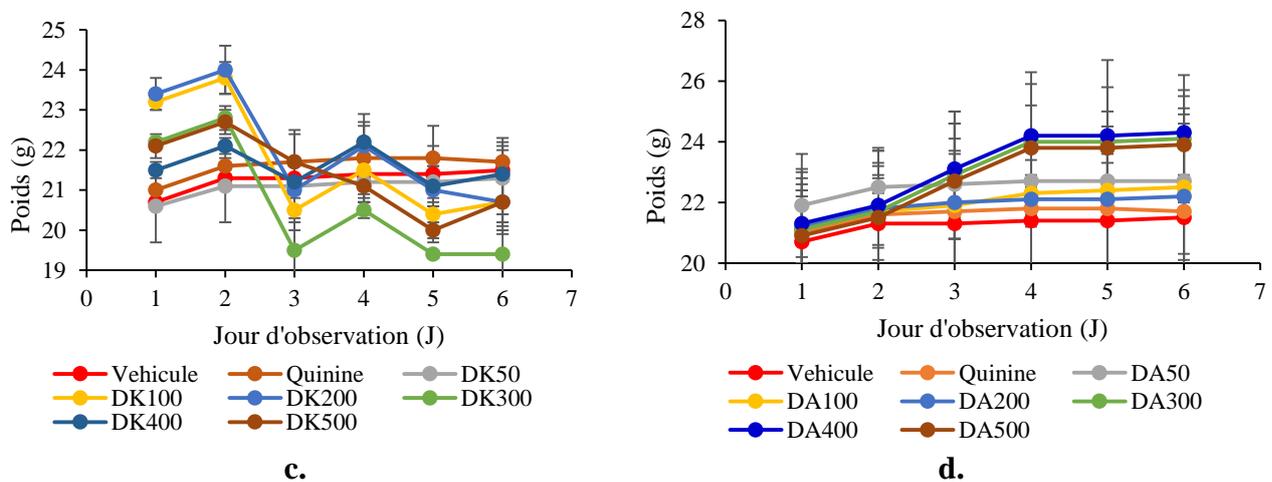
#### 4. Evolution pondérale des souris lors de l'évaluation de l'activité antiplasmodiale *in vivo*

Les souris traitées par *Dalbergia katangensis* et *Dialium angolense* aux doses de 50 et 100 mg/kg ont observé une évolution pondérale normale lorsque comparées au groupe contrôle négatif. Aux doses supérieures (200-500 mg/kg) une oscillation avec tendance à la baisse a été observée dans les groupes traités aux extraits de *D. katangensis* contrairement aux groupes traités aux extraits de *D. angolense* lesquels ont observé une hausse suivie d'une stabilisation à partir du 14<sup>e</sup> jour d'expérimentation (Figure 26).



**Figure 26a.** Evolution de poids des souris traitées aux extraits de *Dialium angolense* (b) ou de *Dalbergia katangensis* (a) sur les souches *P. berghei* (a et b). N=5

Prélèvements des poids effectués tous les 7 jours depuis une semaine avant le traitement (J-7) jusqu'au 28<sup>e</sup> jour d'expérimentation. Résultats exprimés sous forme de Moyenne  $\pm$  Ecart type, N=5. DA : *Dialium angolense*, DK : *Dalbergia katangensis* ; DK100 : Groupe traité par la dose de 100 mg d'extrait de *D. katangensis* /kg poids des souris



**Figure 26b.** Evolution de poids des souris traitées aux extraits de *Dialium angolense* (d) ou de *Dalbergia katangensis* (c) sur *P. yoelii*. N = 5.

Les résultats obtenus lors de cette phase de l'évaluation de l'activité antiplasmodiale *in vivo* montrent que les extraits aqueux et méthanoliques des feuilles de *Dialium angolense* et de *Dalbergia katangensis* présentent une bonne activité aussi bien sur la souche chloroquinorésistante (*P. berghei* ANAKA : DE<sub>50</sub> de 180-198 mg/kg) que sur la souche multirésistante (*P. yoelii* MDR : 180-192 mg/kg) chez la souris. Ces résultats constituent une

étape importante dans la validation des connaissances ethnobotaniques de ces deux plantes. Ils suggèrent des études complémentaires tant du point de vue phytochimique que toxicologiques.

#### II.4.3.4. Toxicité aiguë de *Dalbergia katangensis* et *Dialium angolense* sur *Mus norvegicus*

La toxicité aiguë a été évaluée par l'examen des signes cliniques, de marqueurs biochimiques, la dose létale de 50 % des sujets exposés (DL<sub>50</sub>) aux différents extraits et la dose maximale tolérée (DMT).

##### 1. Signes cliniques de la toxicité aiguë

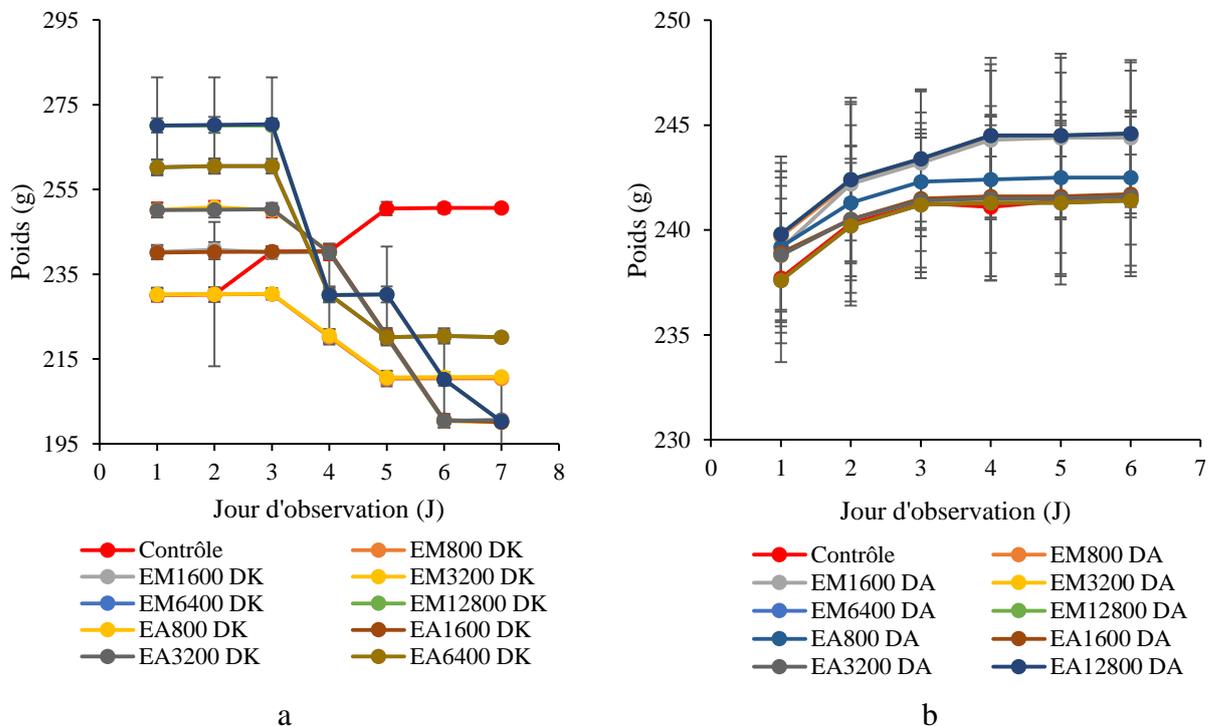
Chez *Mus norvegicus*, l'administration des fortes doses d'extraits de *Dalbergia katangensis* n'a induit aucun signe clinique jusqu'à la dose de 3,2 g/kg où progressivement sont apparues l'asthénie générale et la dyspnée, la somnolence, l'anorexie et le redressement des poils. En revanche, aucun des signes précités n'a été observé chez *Mus musculus* qui ont reçu les extraits des feuilles de *Dialium angolense* aux doses expérimentales (Tableau XXV).

**Tableau XXV. Signes cliniques observés sur *Mus norvegicus* après administration des extraits méthanoliques et aqueux de *Dalbergia katangensis* et *Dialium angolense***

Espèce	Doses (mg/kg)		Agitation	Anorexie	Asthénie	Dyspnée	Paralyse des membres inférieurs	Redressement des poils	Somnolence
<i>Dalbergia katangensis</i>	800	EA	-	-	-	-	-	-	-
		EM	-	-	-	-	-	-	-
	1600	EA	-	-	-	-	-	-	-
		EM	-	-	-	-	-	-	-
	3200	EA	-	-	+	+	-	-	-
		EM	-	-	+	+	-	-	-
	6400	EA	+	+	+	+	+	-	+
		EM	+	+	+	+	+	-	+
12800	EA	+	+	+	+	+	+	+	
	EM	+	+	+	+	+	+	+	
<i>Dialium angolense</i>	800	EA	-	-	-	-	-	-	-
		EM	-	-	-	-	-	-	-
	1600	EA	-	-	-	-	-	-	-
		EM	-	-	-	-	-	-	-
	3200	EA	-	-	-	-	-	-	-
		EM	-	-	-	-	-	-	-
	6400	EA	-	-	-	-	-	-	-
		EM	-	-	-	-	-	-	-
	12800	EA	-	-	-	-	-	-	-
		EM	-	-	-	-	-	-	-

## 2. Evolution pondérale chez *Mus norvegicus* lors de l'évaluation de la toxicité aiguë

La figure 27 illustre l'évolution pondérale des rats exposés aux fortes doses, de 0,8 g/kg à 12,8 g/kg, de *Dialium angolense* et *Dalbergia katangensis* en administration orale et unique.



**Figure 27. Evolution pondérale des *Mus norvegicus* lors de l'évaluation de la toxicité aiguë après administration de différentes doses de *Dalbergia katangensis* (a) et de *Dialium angolense* (b).**

N = 6 EA800DK : groupe traité par 800 mg de l'extrait aqueux de *Dalbergia katangensis* (DK) /kg de poids;  
EA12800DA : groupe traité par 12800 mg d'extrait aqueux de *Dialium angolense* (DA) /kg de poids des rongeurs.

Le groupe de contrôle négatif n'a pas présenté de baisse de poids contrairement aux groupes essais qui ont reçu les extraits de *Dalbergia katangensis* (Figure 27). Ces groupes essais ont manifesté une baisse de poids à partir du 4<sup>e</sup> jour d'observation. En revanche, aucune anomalie de poids n'a été observée dans les groupes qui ont été intoxiqués par *Dialium angolense* en comparaison au groupe de contrôle. Ainsi, la toxicité aiguë des extraits aqueux et méthanoliques de *Dalbergia katangensis* s'exprime par une perte de poids contrairement aux extraits de *Dialium angolense*. Rappelons que lors de l'évaluation de l'activité antiplasmodiale *in vivo* sur *Mus musculus* une tendance à la baisse de poids a été observée chez les souris infectées puis traitées aux doses  $\geq 300$  mg/kg de poids de *Dalbergia katangensis* (Figure 27). Une des explications possibles de cet amaigrissement serait l'anorexie observée lors de l'examen clinique (Tableau XXV).

### 3. Profil hématologique des *Mus norvegicus* après administration des fortes doses de feuilles de *Dalbergia katangensis* et *Dialium angolense*

Nous reprenons dans le tableau XXVI, les résultats des examens hématologiques réalisés sur *Mus norvegicus* après exposition aux extraits méthanoliques et aqueux des feuilles de *Dalbergia katangensis* et *Dialium angolense* aux doses de 800, 1600, 3200, 6400 et 12800 mg/kg par voie orale.

**Tableau XXVI. Données hématologiques ( $\bar{X} \pm S$ , n=6) chez *Mus norvegicus* après administration de fortes doses des extraits méthanoliques et aqueux de feuilles de *Dalbergia katangensis* et de *Dialium angolense*.**

		GR ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )		GB ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )		HTC (%)		VS (mm/h)	
Normes		5-12,5		3-13		36-52		1,7-3,5	
Contrôle		7 $\pm$ 0,2		5,7 $\pm$ 0,2		47,8 $\pm$ 0,2		2,2 $\pm$ 0,1	
Dose (mg/kg)		EA	EM	EA	EM	EA	EM	EA	EM
DK	800	7,8 $\pm$ 0,2 <sup>c</sup>	7,1 $\pm$ 0,1 <sup>c</sup>	5,7 $\pm$ 0,2	5,1 $\pm$ 0,1 <sup>d</sup>	46,0 $\pm$ 0,2	47,0 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,2
	1600	8,1 $\pm$ 0,2 <sup>d</sup>	8,4 $\pm$ 0,2 <sup>c</sup>	5,7 $\pm$ 0,2	5,2 $\pm$ 0,1 <sup>d</sup>	46,9 $\pm$ 0,2	47,9 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,1	2,2 $\pm$ 0,1
	3200	9,4 $\pm$ 0,2 <sup>d</sup>	9,9 $\pm$ 0,1 <sup>d</sup>	5,7 $\pm$ 0,2	5,1 $\pm$ 0,1 <sup>d</sup>	47,9 $\pm$ 0,2	48,9 $\pm$ 0,1	2,2 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,1
	6400	8,9 $\pm$ 0,2 <sup>d</sup>	10,1 $\pm$ 0,2 <sup>d</sup>	6,8 $\pm$ 0,1	6,8 $\pm$ 0,1 <sup>d</sup>	48,4 $\pm$ 0,2	49,4 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,1
	12800	9,9 $\pm$ 0,2 <sup>d</sup>	11,1 $\pm$ 0,2 <sup>d</sup>	7,8 $\pm$ 0,1	8,8 $\pm$ 0,1 <sup>d</sup>	49,4 $\pm$ 0,2	50,4 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,1
DA	800	6,7 $\pm$ 0,2	7,1 $\pm$ 0,1	5,7 $\pm$ 0,2	5,5 $\pm$ 0,1	46,0 $\pm$ 0,2	47,0 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,2
	1600	6,6 $\pm$ 0,2	7,2 $\pm$ 0,2	5,7 $\pm$ 0,2	5,6 $\pm$ 0,1	46,9 $\pm$ 0,2	47,9 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,1
	3200	6,7 $\pm$ 0,2	7,2 $\pm$ 0,1	5,7 $\pm$ 0,2	5,7 $\pm$ 0,1	47,9 $\pm$ 0,2	48,9 $\pm$ 0,1	2,2 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,1
	6400	6,9 $\pm$ 0,1	7,1 $\pm$ 0,2	5,8 $\pm$ 0,1	5,8 $\pm$ 0,1	48,4 $\pm$ 0,2	48,4 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,1
	12800	6,9 $\pm$ 0,2	7,1 $\pm$ 0,2	5,8 $\pm$ 0,1	5,8 $\pm$ 0,1	48,4 $\pm$ 0,2	48,4 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,2	2,5 $\pm$ 0,1

ANOVA à une voie avec le test de comparaison multiple de Dunette. Comparaison avec le véhicule ; <sup>a</sup>  $\leq 0,01$  ; <sup>b</sup>  $p \leq 0,001$ , <sup>c</sup>  $p \leq 0,0001$  et <sup>d</sup>  $p \leq 0,00001$  EA : extrait aqueux ; EM : extrait méthanolique ; GR : globule rouge ; GB : globule blanc, HTC : hématocrite ; VS : vitesse de sédimentation.

Les valeurs des marqueurs hématologiques des rats de tous les groupes se situent dans l'intervalle de valeurs normales laissant suggérer que l'exposition des rats aux fortes doses de *Dialium angolense* et *Dalbergia katangensis* n'induit pas de perturbations hématologiques.

### 4. Profil biochimique des *Mus norvegicus* après administration des fortes doses des extraits méthanoliques et aqueux de feuilles de *Dalbergia katangensis* et de *Dialium angolense*

Les tableaux XXVII et XXVIII reprennent les résultats des examens biochimiques réalisés sur *Mus norvegicus* après exposition aux extraits méthanoliques et aqueux des feuilles de *Dalbergia katangensis* et *Dialium angolense* aux doses de 800, 1600, 3200, 6400 et 12800 mg/kg.

**Tableau XXVII. Profil de l'urée et de la créatinine chez *Mus norvegicus* après administration de fortes doses des extraits méthanoliques et aqueux de feuilles de *Dalbergia katangensis* et *Dialium angolense***

Espèces		Urée (mg/dL)		Créatinine (mg/dL)	
Normes		9-31,5		0,6-2,2	
Véhicule		27,8 ± 0,3		1,2 ± 0,2	
	Dose (mg/kg)	Extrait aqueux	Extrait méthanolique	Extrait méthanolique	Extrait aqueux
<i>Dalbergia katangensis</i>	800	26,2 ± 0,2	26,2 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1
	1600	26,4 ± 0,1	26,4 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1
	3200	26,2 ± 0,2	26,2 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1
	6400	27,1 ± 0,1	27,1 ± 0,1	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2
	12800	27,1 ± 0,1	27,1 ± 0,1	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3
<i>Dialium angolense</i>	800	26,2 ± 0,2	26,2 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1
	1600	26,4 ± 0,1	26,4 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1
	3200	26,2 ± 0,2	26,2 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1
	6400	27,1 ± 0,1	27,8 ± 0,1	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2
	12800	27,1 ± 0,1	27,8 ± 0,1	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3

ANOVA à une voie avec le test de comparaison multiple de Dunette, comparaison avec le véhicule, résultats exprimés sous forme de ( $\bar{X} \pm S$ , n=6)

Le groupe de contrôle négatif a montré des valeurs qui se conforment aux normes. La comparaison entre le contrôle négatif et les essais n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes laissant suggérer que l'administration des extraits méthanoliques et aqueux des feuilles de *Dalbergia katangensis* et *Dialium angolense* ne produit aucune perturbation de la fonction rénale.

L'exploration du foie s'est appuyée sur le dosage des transaminases ainsi que le dosage de la phosphatase alcaline (PAL) et de la bilirubine totale (BT). Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau XXVIII.

**Tableau XXVIII. Profil des transaminases, PAL et BT chez *Mus norvegicus* traités par de fortes doses des extraits de feuilles de *Dalbergia katangensis* et de *Dialium angolense***

		AST (UI/L)		ALT (UI/L)		PAL (UI/L)		BT (mg/dL)	
Normes		28-68		25-59		50-105		0,0-0,9	
Contrôle (-)		60,8 ± 0,2		50 ± 0,2		76,8 ± 0,2		26,8 ± 0,2	
	Dose (mg/kg)	EM	EA	EM	EA	EM	EA	EA	EM
<i>D. katangensis</i>	800	60,6 ± 0,2	58,6 ± 0,2	50,2 ± 0,2	40,2 ± 0,1	78,6 ± 0,2	51,6 ± 0,2	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,2
	1600	63,6 ± 0,1	58,6 ± 0,1	53,4 ± 0,2	40,4 ± 0,2	80,6 ± 0,3	51,6 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1
	3200	162,7 ± 0,2 <sup>c</sup>	60,7 ± 0,2	70,5 ± 0,2 <sup>c</sup>	41,5 ± 0,2 <sup>a</sup>	107,6 ± 0,4 <sup>c</sup>	56,6 ± 0,4	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,2
	6400	171,6 ± 0,1 <sup>d</sup>	61,6 ± 0,1	80,2 ± 0,2 <sup>d</sup>	42,2 ± 0,2 <sup>a</sup>	112,6 ± 0,5 <sup>a</sup>	60,6 ± 0,1	0,8 ± 0,1 <sup>a</sup>	0,8 ± 0,1 <sup>a</sup>
	1800	181,6 ± 0,2 <sup>d</sup>	62,6 ± 0,2	91,2 ± 0,2 <sup>d</sup>	42,2 ± 0,2 <sup>a</sup>	118,1 ± 0,6 <sup>a</sup>	50,6 ± 0,6	0,8 ± 0,1 <sup>a</sup>	0,8 ± 0,1 <sup>a</sup>
DA	800	60,6 ± 0,2	50,6 ± 0,2	31,2 ± 0,2	31,2 ± 0,2	76,6 ± 0,7	76,6 ± 0,7	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,2
	1600	60,6 ± 0,1	50,6 ± 0,1	40,4 ± 0,2	40,4 ± 0,2	76,6 ± 0,8	76,6 ± 0,8	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1

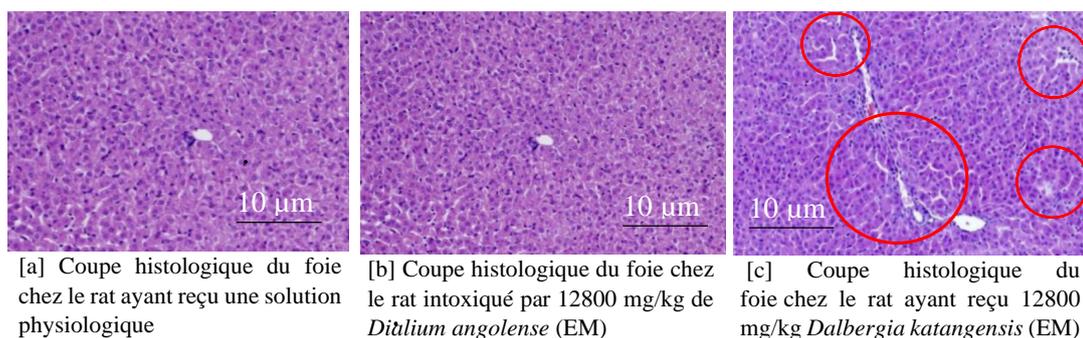
	AST (UI/L)		ALT (UI/L)		PAL (UI/L)		BT (mg/dL)	
3200	50,7 ± 0,2 <sup>a</sup>	52,7 ± 0,2 <sup>a</sup>	41,5 ± 0,2 <sup>a</sup>	41,5 ± 0,2 <sup>a</sup>	76,6 ± 0,9	76,6 ± 0,9	0,6 ± 0,2	0,2 ± 0,2
6400	50,6 ± 0,1 <sup>a</sup>	51,6 ± 0,1 <sup>a</sup>	42,2 ± 0,2 <sup>a</sup>	42,2 ± 0,2 <sup>a</sup>	76,6 ± 0,10	76,6 ± 0,10	0,8 ± 0,1 <sup>a</sup>	0,8 ± 0,1 <sup>a</sup>
1800	51,6 ± 0,2 <sup>a</sup>	51,6 ± 0,2 <sup>a</sup>	42,2 ± 0,2 <sup>a</sup>	42,2 ± 0,2 <sup>a</sup>	76,6 ± 0,11	76,6 ± 0,11	0,8 ± 0,1 <sup>a</sup>	0,8 ± 0,1 <sup>a</sup>

ANOVA à une voie, comparaison multiple de Dunette effectuées avec le groupe contrôle négatif (véhicule). Seuil de décision  $p < 0,05$  ; <sup>a</sup>  $p \leq 0,01$  ; <sup>b</sup>  $p \leq 0,001$ , <sup>c</sup>  $p \leq 0,0001$  et <sup>d</sup>  $p \leq 0,00001$ . Expression des résultats : ( $\bar{X} \pm S$ ,  $n=6$ ).

Les valeurs du groupe de contrôle négatif sont comprises dans la fourchette des valeurs normales (Tableau XXVIII). Il en est de même des groupes ayant reçus les différents extraits de *Dialium angolense*. La comparaison entre les valeurs des transaminases des groupes essais traités aux extraits de *Dialium angolense* et du groupe contrôle négatif a montré une certaine tendance à la baisse. En revanche, dans les groupes qui ont reçu les différents extraits de *Dalbergia katangensis*, une différence significative et croissante en fonction de la dose des valeurs d'AST et d'ALT a été observée dans les groupes qui ont reçu respectivement 6400 mg/kg et 12800 mg/kg en comparaison au contrôle négatif ( $p < 0,01$  pour AST et pour ALT). Les valeurs d'AST seraient respectivement 2 à 3 fois et 1 à 2 fois supérieures aux valeurs normales. Une hausse de PAL a également été observée ( $p < 0,01$ ). Cet ensemble d'observations laisse suggérer que l'administration de fortes doses ( $\geq 6400$  mg/kg) de l'extrait méthanolique des feuilles de *Dalbergia katangensis* induit des dommages au niveau du foie contrairement à l'extrait aqueux de la même plante.

### 5. Coupes histologiques de foie chez *Mus norvegicus* lors de l'évaluation de la toxicité aiguë

Les coupes histologiques ont fourni les images consignées sur la figure 28.



**Figure 28. Coupes histologiques du foie lors de l'évaluation de la toxicité aiguë sur *Mus norvegicus*, objectif 40x.**

Les zones blanches marquent des faibles lésions des hépatocytes chez *Mus norvegicus* qui ont reçu l'extrait méthanolique de *Dalbergia katangensis* à la dose de 12800 mg/kg, résultats qui sont en accord avec les variations d'AST et d'ALT constatées lors des analyses biochimiques (Tableau XXVIII). L'absence de ces zones chez les rats ayant reçu 12800 mg/kg de l'extrait méthanolique

de *Dialium angolense* comme ceux ayant reçu la solution physiologique montre également l'absence de l'hépatotoxicité dans ces groupes.

## 6. Mortalité et dose maximale tolérée (DMT)

La mortalité enregistrée dans chacun de groupes lors de l'évaluation de la toxicité aiguë est consignée dans le tableau XXIX.

**Tableau XXIX. Mortalité des rats lors de l'évaluation de la toxicité aiguë**

	Groupes	NR	NM	NV	TM (%)	NM'	NV'	NR'	TM' (%)
DK	Contrôle	5	0	5	0	ND	ND	ND	ND
	EM800	5	0	5	0	0	5+10	15	0
	EM1600	5	1	4	20	1+0	4+6	11	9
	EM3200	5	2	3	40	2+1	3+6	12	25
	EM6400	5	3	2	60	3+3	1+2	9	66,6
	EM12800	5	4	1	80	4+3	1	8	85,7
	EA800	5	0	5	0	0	5+14	19	0
	EA1600	5	0	5	0	0	5+9	14	0
	EA3200	5	1	4	20	1+0	4+5	10	10
	EA6400	5	2	3	40	2+1	3+2	8	37,5
	EA12800	5	3	2	60	3+3	2	8	75
DA	EM800	5	0	0	0	0	0	0	0
	EM1600	5	0	0	0	0	0	0	0
	EM3200	5	0	0	0	0	0	0	0
	EM6400	5	0	0	0	0	0	0	0
	EM12800	5	0	0	0	0	0	0	0
	EA800	5	0	0	0	0	0	0	0
	EA1600	5	0	0	0	0	0	0	0
	EA3200	5	0	0	0	0	0	0	0
	EA6400	5	0	0	0	0	0	0	0
	EA12800	5	0	0	0	0	0	0	0

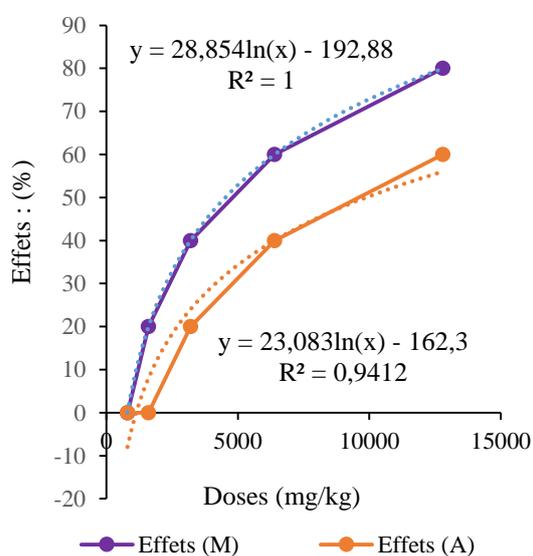
**DA** : *Dialium angolense* ; **DK** : *Dalbergia katangensis* ; **NM** : nombre de rats morts ; **NM'** : nombre de rats morts après application du postulat de Dragstedt et Lang ; **NR** : nombre des rats ; **NR'** : nombre total de rats à prendre en compte après application des postulats de Dragstedt et Lang ; **NV** : nombre des rats vivants ; **NV'** : nombre des rats vivants après application du postulat de Dragstedt et Lang ; **TM** : Taux de mortalité ; **TM'** : Taux de mortalité après application du postulat de Dragstedt et Lang, EA8000 = groupe ayant reçu l'extrait aqueux à la dose de 8000 mg/kg.

Le taux de mortalité des cobayes traités avec *D. katangensis* a varié entre 0 et 80 % alors que celui des animaux traités par *D. angolense* a été de zéro. En appliquant les postulats de Dragstedt et Lang, le taux de mortalité des cobayes traités par l'extrait méthanolique et aqueux des feuilles de *D. katangensis* ont varié respectivement entre 0-85,7 % et 0-75 % (Tableau XXIX).

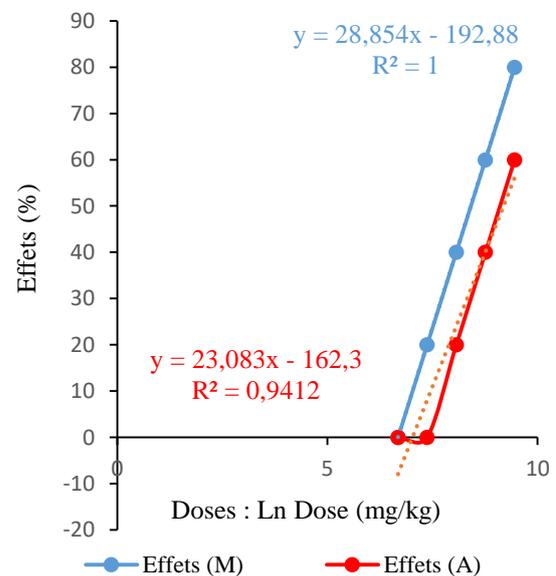
S'agissant de la DMT, elle a été chez *D. katangensis*, respectivement de 800 mg/kg (extrait méthanolique) et 1600 mg/kg (extrait aqueux). Chez *D. angolense* elle a été estimée supérieure à 12800 mg/kg (Tableau XXIX). Ces résultats laissent penser que l'extrait aqueux de *D. katangensis* est mieux toléré par les rats que l'extrait méthanolique. Le mode de préparation et le pouvoir extracteur pourraient justifier cette observation. En effet, l'extrait méthanolique a été préparé par macération alors que l'extrait aqueux s'est effectué par décoction selon la recette utilisée en médecine traditionnelle. Dans ce contexte, nous pouvons supposer que la chaleur a exercé une influence sur certains composés thermolabiles de l'extrait ; par ailleurs, le pouvoir extracteur du méthanol aurait permis de retenir des concentrations élevées de composés toxiques probablement semi-polaires.

Pour pouvoir catégoriser les différents extraits particulièrement ceux de *Dalbergia katangensis* nous avons déterminé la  $DL_{50}$  grâce à 3 procédés : la méthode graphique, la méthode de Dragstedt et Lang (1957) et le logiciel Graph Pad couvrant ainsi une large gamme de la variabilité de ce paramètre.

La figure 29 réprend les graphiques doses-réponses, ayant permis d'obtenir les doses lethales de 4525,8 mg/kg (EM) et 9869,9 mg/kg (EA).



29a. Equation dose -réponse



29b. Linéarisation de l'équation dose- réponse

**Figure 29. Equations des doses vs réponses lors de la détermination de la  $DL_{50}$  par la méthode graphique.**

Les différentes valeurs de  $DL_{50}$ , la DMT, la  $DE_{50}$ , le ratio toxicité / activité antimalarique, sont repris dans le tableau XXX.

Tableau XXX DL<sub>50</sub>, DMT, ratio toxicité/Activité *in vivo* chez *D. angolense*

Espèces	Extrait	DE <sub>50a</sub>	DL <sub>50a</sub>	DL <sub>50b</sub>	DL <sub>50c</sub>	DMT	Ratio	Ratio
							DL <sub>50a</sub> /DE <sub>50a</sub>	DMT/DE <sub>50a</sub>
<i>D. katangensis</i>	EM	186	3200	4526	4200	800	17,2	4,3
	EA	192,5	6812	9870	9600	1600	35,4	8,3
<i>D. angolense</i>	EM	190,9	>12800	>12800	>12800	12800	67,1	67,1
	EA	180,4	>12800	>12800	>12800	12800	71,0	71,0

DE<sub>50a</sub> : Dose qui supprime 50 % de *P berghei* chez la souris, DL<sub>50</sub> : Dose létale 50 % chez les rats, DL<sub>50a</sub> : par Graph Pad, DL<sub>50b</sub> : par méthode graphique, DL<sub>50c</sub> : par méthode de Dragstedt et Lang; DMT : Dose maximale tolérée. EA : extrait aqueux, EM ; extrait méthanolique.

En fonction de la DL<sub>50</sub>, l'extrait peut être considéré comme extrêmement toxique si DL<sub>50</sub> ≤ 1mg/kg, très toxique si 1mg/kg ≤ DL<sub>50</sub> ≤ 50 mg/kg, moyennement toxique si 50 mg/kg ≤ DL<sub>50</sub> ≤ 500 mg/kg, faiblement toxique si 500 mg/kg ≤ DL<sub>50</sub> ≤ 5000 mg/kg, pratiquement non toxique : 5g/kg ≤ DL<sub>50</sub> ≤ 15g/kg, sans danger : DL<sub>50</sub> ≥ 15g/kg (Teke & Kuete, 2014). En suivant cette classification, quelle que soit la méthode de calcul, l'extrait méthanolique de *D. katangensis* (3200-4600 mg/kg) est faiblement toxique et l'extrait aqueux (6000-10000 mg/kg) pratiquement non toxique. Quant à *D. angolense*, la plante peut être considérée comme, sans danger. Le ratio toxicité-activité est 2 à 8 fois supérieur chez *Dialium angolense* que chez *Dalbergia katangensis* laissant suggérer que *D. angolense* présente le meilleur ratio.

L'extrait méthanolique des feuilles de *Dalbergia katangensis* qui est doué d'activité antiplasmodiale très intéressante (DE<sub>50</sub> = 186 mg/kg) est faiblement toxique (DL<sub>50</sub> = 3975 mg/kg) suivant la classification de Hodge & Starner. Sa toxicité aiguë s'exprime par agitation, anorexie, somnolence, perte de poids et cytolysse hépatique. Ces résultats montrent également que la faible toxicité de *Dalbergia katangensis* est méconnue par les praticiens de la médecine traditionnelle à Bagira, d'autant plus qu'ils utilisent l'extrait aqueux et non l'extrait alcoolique de cette plante.

À l'issue de cette étude de toxicité aiguë et au regard de l'activité antiplasmodiale *in vivo*, *Dialium angolense*, pratiquement non toxique, se présente comme une plante bien plus intéressante que *Dalbergia katangensis*, faiblement toxique, les deux ayant une activité antiplasmodiale statistiquement équivalente. *Dialium angolense* est, parmi les 53 plantes issues de l'enquête, la plante qui a rempli tous les critères de sélection, elle fera l'objet des études ultérieures.

#### II.4.3.5. Toxicité subaiguë des extraits aqueux et méthanoliques des feuilles de *Dialium angolense* sur le modèle *Mus norvegicus*

Bien souvent la toxicité aiguë conduit facilement le praticien de la médecine traditionnelle à abandonner la plante. C'est plutôt la toxicité subaiguë et la toxicité chronique qui sont redoutables en médecine traditionnelle. Ainsi, nous nous sommes également intéressés à la toxicité subaiguë de *Dialium angolense*, plante qui a satisfait à tous les critères de sélection. Trois types d'examen

ont permis d'évaluer cette toxicité subaiguë : les examens visuels, les examens microscopiques du foie ainsi que les examens biochimiques et hématologiques.

### 1. Examens visuels réalisés chez *Mus norvegicus* exposés aux extraits méthanoliques et aqueux des feuilles de *Dialium angolense* à 150, 300 et 600 mg/kg

L'administration quotidienne orale de différents extraits des feuilles de *Dialium angolense* n'a provoqué aucun changement de comportement chez les rats durant les 28 jours de traitement quelle que soit la dose de l'extrait administré. Aucun décès n'a été enregistré ni un signe cutané de toxicité, ni un signe oculaire encore moins un signe du trouble gastro-intestinal. Aucune différence n'a été observée dans la consommation des repas entre le contrôle négatif et les groupes essais. L'ensemble de ces observations permet de penser que l'usage des feuilles de *Dialium angolense* aux doses de 150, 300 et 600 mg/kg et à moyen terme ne provoque pas de signes particuliers chez *Mus norvegicus*.

### 2. Evolution pondérale de *Mus norvegicus* exposés à 150, 300 et 600 mg/kg d'extraits des feuilles de *Dialium angolense*

Les différentes valeurs pondérales enregistrées durant les 28 jours d'observation sont reprises dans le tableau XXXI.

**Tableau XXXI. Variation de poids chez *Mus norvegicus* exposés aux différentes doses d'extraits aqueux et méthanolique des feuilles de *Dialium angolense*.**

Extrait	Dose (mg/kg)	J1	J7	J14	J21	J28
NaCl 0,9 %		190 ± 1,1	190 ± 1,1	191 ± 1,1	192 ± 1,1	192 ± 1,1
EA	150	200 ± 1,2 <sup>a</sup>	201 ± 3,1 <sup>a</sup>	203 ± 3,1 <sup>a</sup>	207 ± 3,2 <sup>a</sup>	205 ± 3, 2 <sup>a</sup>
EA	300	205 ± 2,1 <sup>a</sup>	206 ± 2,1 <sup>a</sup>	208 ± 1,1 <sup>a</sup>	213 ± 1,2 <sup>a</sup>	211 ± 2,2 <sup>a</sup>
EA	600	202 ± 1,1 <sup>a</sup>	203 ± 3,1 <sup>a</sup>	205 ± 4,1 <sup>a</sup>	210 ± 2,1 <sup>a</sup>	211 ± 4,1 <sup>a</sup>
EM	300	206 ± 1,1 <sup>a</sup>	207 ± 4,6 <sup>a</sup>	209 ± 4,1 <sup>a</sup>	214 ± 1,2 <sup>a</sup>	212 ± 4,6 <sup>a</sup>
EM	600	208 ± 5, 2 <sup>a</sup>	209 ± 5,1 <sup>a</sup>	211 ± 5,1 <sup>a</sup>	216 ± 5,2 <sup>a</sup>	214 ± 5, 2 <sup>a</sup>

N=5 ; Résultats exprimés sous forme de ( $\bar{X} \pm S$ , n=6), Test ANOVA, comparaison de Dunette avec le groupe contrôle négatif (véhicule : NaCl 0,9%). <sup>a</sup> p ≤ 0,01. EA : extrait aqueux ; EM : extrait méthanolique ; EA150 : groupe ayant reçu la dose de 150 mg d'extrait aqueux/kg de poids de l'animal.

Dans l'ensemble, la variation de poids à l'intérieur de chaque groupe atteint un pic au 21<sup>e</sup> jour (Tableau XXXI). Les groupes essais présentent des variations pondérales plus élevées que le groupe contrôle. La variation de poids présente une amplitude de  $2 \pm 1,1$  g pour le contrôle négatif contre une amplitude de  $8,1 \pm 1,2$  g pour le groupe essai (Figure 30).

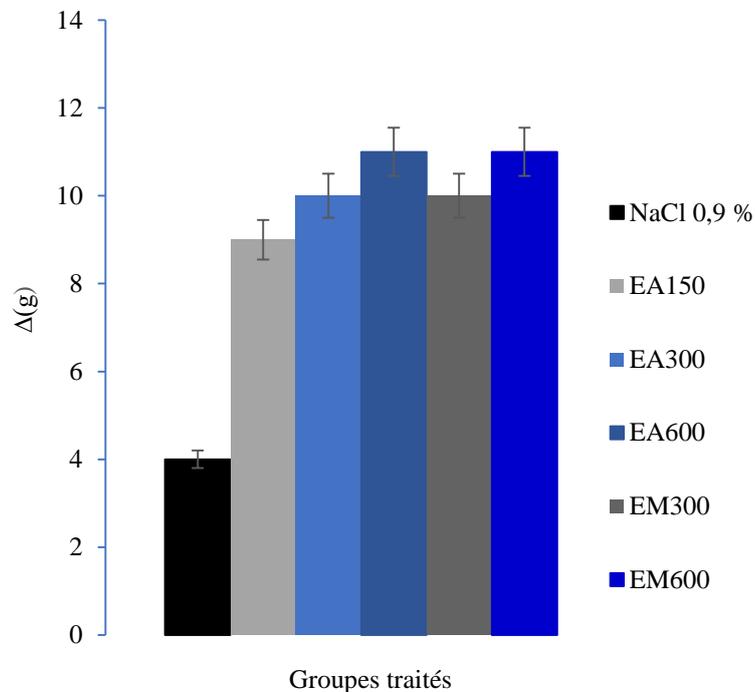


Figure 30. Variation des poids ( $\bar{X} \pm S$ , n=6) chez *Mus norvegicus* lors de leur intoxication subaiguë par 150,300, et 600 mg/kg de *Dialium angolense*

### 3. Variation des poids d'organes chez *Mus norvegicus* au cours de l'évaluation de la toxicité subaiguë de *Dialium angolense*

La variation du poids des organes est un indicateur de la toxicité des rongeurs (OCDE, 2008). Dans cette étude, nous avons également évalué la variation de poids des organes en comparaison au poids du groupe de contrôle et le tableau XXXII reprend les résultats obtenus.

**Tableau XXXII. Variation de poids des organes nobles ( $\bar{X} \pm S \frac{mg}{kg}$ ) chez *Mus norvegicus* après administration des extraits de *Dialium angolense* lors de l'évaluation de la toxicité subaiguë**

Groupe	Dose (mg/kg)	Cœur	Foie	Pancréas	Poumon	Rein
Contrôle	0	0,44 ± 0,11	0,32 ± 0,13	0,33 ± 0,11	0,73 ± 0,11	0,71 ± 0,11
EA	150	0,44 ± 0,12	0,31 ± 0,11	0,30 ± 0,12	0,71 ± 0,12	0,73 ± 0,11
EA	300	0,45 ± 0,11	0,32 ± 0,12	0,31 ± 0,11	0,72 ± 0,13	0,72 ± 0,12
EA	600	0,45 ± 0,13	0,32 ± 0,11	0,32 ± 0,11	0,73 ± 0,11	0,72 ± 0,11
EM	300	0,44 ± 0,12	0,33 ± 0,11	0,31 ± 0,12	0,72 ± 0,12	0,73 ± 0,12
EM	600	0,45 ± 0,13	0,32 ± 0,12	0,32 ± 0,11	0,73 ± 0,11	0,72 ± 0,11

**Contrôle** : Groupe ayant reçu la solution physiologique ; **EA150** : Groupe ayant reçu 150 mg/kg d'extrait aqueux ; n=6 ; **EA** : extrait aqueux, **EM** : extrait méthanolique. Analyse statistique avec ANOVA, comparaison avec le contrôle négatif.

Le poids de différents organes de *Mus norvegicus* a varié entre 0,2 g (Foie, EA150) et 0,73 g (Rein ; EM300). Aucune différence significative entre le groupe de contrôle négatif et les différents groupes essais n'a été observé. L'administration des extraits aqueux et méthanoliques des feuilles de *Dialium angolense* ne provoque donc pas de modification de poids du cœur, du foie, du pancréas, du poumon et du rein des sujets exposés.

Il ya lieu de penser que l'augmentation du poids corporel serait le fait de l'apport nutritif que procure l'administration de *D. angolense* chez les rats. En effet, une étude récente menée sur *D. angolense* par nous a rapporté sa la valeur nutritive de ses feuilles (Bashige *et al.*, 2020a) susceptible de justifier sa consommation par les primates, données qui sont en accord avec l'enquête ethnobotanique.

#### **4. Paramètres biochimiques de *Mus norvegicus* traités aux extraits aqueux et méthanoliques des feuilles de *Dialium angolense* pendant 28 jours.**

L'examen des paramètres biochimiques montre que des valeurs du groupe traité par le sérum physiologique ainsi que celles des groupes essais sont conformes aux valeurs normales. Aucune variation significative de l'urée ni de la créatinine n'a été observée entre le groupe de contrôle et les groupes essais ; de même aucune différence significative n'a été enregistrée entre le groupe contrôle et le groupe qui a reçu l'extrait aqueux préparé suivant le protocole utilisé en médecine traditionnelle dans le traitement de la malaria soit 150 mg d'extrait aqueux /kg de poids (Tableau XXXIII).

**Tableau XXXIII. Paramètres biochimiques ( $\bar{X} \pm S$ , n=6) chez *Mus norvegicus* traités aux extraits aqueux et méthanoliques des feuilles de *Dialium angolense* pendant 28 jours.**

	Dose (mg/kg)	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	PAL (UI/L)	BT (mg/dL)	UREE (mg/dL)	CREATININE (mg/dL)
Normes	NA	28-68	25-59	50-105	0,0-0,9	9-31,5	0,6-2,2
Contrôle	0	45,8 ± 0,2	40 ± 0,2	60,8 ± 0,2	0,2 ± 0,2	25,9 ± 3,9	1,0 ± 0,4
EA	150	49,6 ± 0,1	41,4 ± 0,2	61,6 ± 0,8	0,2 ± 0,1	25,1 ± 0,1	0,8 ± 0,1
EA	300	38,7 ± 0,2 <sup>a</sup>	36,5 ± 0,2 <sup>a</sup>	66,6 ± 0,9 <sup>a</sup>	0,2 ± 0,2	25,2 ± 0,1	0,9 ± 0,2
EA	600	35,6 ± 0,2 <sup>b</sup>	35,2 ± 0,2 <sup>b</sup>	66,6 ± 0,1 <sup>b</sup>	0,2 ± 0,1	25,2 ± 0,1	0,9 ± 0,1
EM	300	38,6 ± 0,1 <sup>a</sup>	36,2 ± 0,2 <sup>a</sup>	66,4 ± 0,1 <sup>a</sup>	0,2 ± 0,1	25,1 ± 0,1	0,9 ± 0,3
EM	600	35,6 ± 0,2 <sup>b</sup>	35,2 ± 0,2 <sup>b</sup>	66,6 ± 0,1 <sup>b</sup>	0,2 ± 0,1	25,2 ± 0,1	0,9 ± 0,1

Contrôle : Groupe ayant reçu le sérum physiologique ; A150 : Groupe qui a reçu 150 mg d'extrait aqueux /kg de poids ; résultats exprimés sous forme de Moyenne ± écart type n=6 ; NA : Non applicable ; lors de l'ANOVA à une voie le seuil de décision  $p < 0,05$  ; a : si  $p < 0,01$  ; b si  $p < 0,001$  et c si  $p < 0,0001$  en comparaison au groupe contrôle.

L'administration de la recette utilisée en médecine traditionnelle à Bagira ne provoque donc pas de perturbation de la fonction hépatique.

### 5. Paramètres hématologiques chez *Mus norvegicus* traités aux extraits des feuilles de *Dialium angolense* pendant 28 jours

Le groupe contrôle a présenté des valeurs normales. Il en est de même des groupes ayant reçu l'extrait aqueux aux doses allant de 150 mg/kg à 600 mg/kg de poids (Tableau XXXIV).

**Tableau XXXIV. Paramètres hématologiques ( $\bar{X} \pm S$ , n=6) de *Mus norvegicus* traités par les extraits aqueux et méthanoliques des feuilles de *Dialium angolense* pendant 28 jours**

	Dose (mg/kg)	Hb (g/dL)	GB (x10 <sup>3</sup> /μL)	GR (x10 <sup>8</sup> /μL)	HCT (%)
Normes	NA	11-15	07-18	4,5-7	37-48
Contrôle	0	11,1 ± 1,5	8,4 ± 0,5	4,5 ± 0,1	38,6 ± 5,9
EA	150	10,8 ± 0,4	8,1 ± 1,1	4,5 ± 0,1	38,2 ± 2,1
EA	300	11,8 ± 0,6	8,1 ± 1,4	4,9 ± 0,4	40,2 ± 2,7
EA	600	14,8 ± 0,1 <sup>c</sup>	9,1 ± 0,1	7,2 ± 0,1 <sup>b</sup>	46,2 ± 0,1 <sup>a</sup>
EM	300	14,2 ± 0,5 <sup>c</sup>	9,1 ± 1,1	7,2 ± 0,3 <sup>b</sup>	46,2 ± 0,5 <sup>a</sup>
EM	600	14,8 ± 0,1 <sup>c</sup>	9,1 ± 0,1	7,2 ± 0,1 <sup>b</sup>	46,2 ± 0,1 <sup>a</sup>

Contrôle : Groupe ayant reçu le sérum physiologique ; EA150 : Groupe qui a reçu 150 mg d'extrait aqueux /kg de poids ; N=6 ; lors de l'ANOVA à une voie <sup>a</sup> $p < 0,01$  ; <sup>b</sup> $p < 0,001$  et <sup>c</sup> $p < 0,0001$  en comparaison au contrôle.

L'administration de la recette telle qu'utilisée en médecine traditionnelle n'induit donc pas des troubles hématologiques chez *Mus norvegicus*. Ces différentes observations relevées lors de l'évaluation de la toxicité subaiguë montrent que l'administration des doses de 150 mg /kg à 600 mg/kg des extraits aqueux et méthanoliques des feuilles de *Dialium angolense* ne produit pas de signe de toxicité chez *Mus norvegicus*.

Cet ensemble des résultats montre que *Dialium angolense* ne présente pratiquement pas de toxicité sub-aiguë notable. Plusieurs autres éléments de toxicité notamment la toxicité chronique ou la génotoxicité, méritent d'être examinés pour compléter le dossier toxicologique de l'extrait. L'étude ouvre néanmoins une voie vers une investigation phytochimique approfondie de *Dialium angolense* en vue d'identifier et d'isoler un (des) principe(s) responsable(s) de l'activité antiplasmodiale prouvée dans le point précédent (II.4.3.).

#### II.4.4. Apigénine, flavonoïde à activité antiplasmodiale présent dans les feuilles de *Dialium angolense* Welw. ex Oliv (fabaceae).

Le criblage phytochimique approfondie a recouru essentiellement aux techniques chromatographiques et n'a porté que sur *Dialium angolense*. Outre une chromatographie sur couche mince (CCM) qui s'est appuyée sur les résultats du criblage phytochimique réalisé par des réactions en solution (tableau XVI), la colonne classique ouverte ainsi que la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) ont été mises à contribution. Rappelons que lors du criblage phytochimique par des réactions en solution, des flavonoïdes, des quinones, des terpénoïdes et des tanins ont été identifiés dans les feuilles (Tableau XVI). Nous avons ainsi décidé de dresser un profil CCM de l'extrait méthanolique, extrait actif, avec un système polaire.

##### II.4.4.1. CCM de l'extrait méthanolique actif avec un système polaire

Le profil CCM de l'extrait méthanolique des feuilles de *Dialium angolense* est repris sur la figure 31. La CCM présente les caractéristiques ci-après : Phase mobile : acétate d'éthyle – méthyle éthyle cétone - acide formique-eau dans les proportions 9÷9÷1÷1. Phase stationnaire : silicagel 60 ; F254 support en aluminium ; T2 = quercétine ; T4 = hypéroside ; DA = Extrait méthanolique

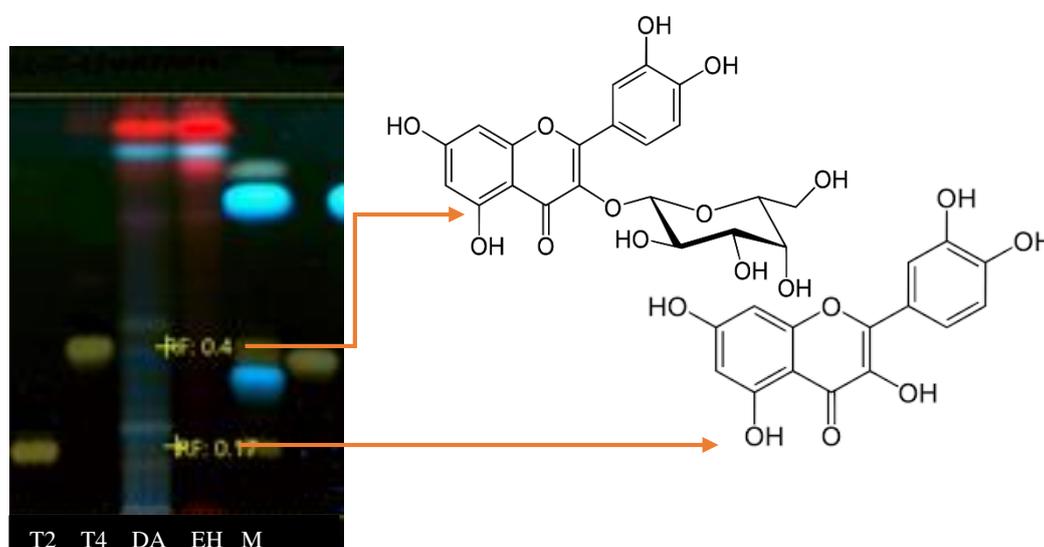


Figure 31. Profil chromatographique des extraits et de la fraction M des feuilles de *Dialium angolense* sous UV 335 nm

de *Dialium angolense*, EH : extrait n-hexanique de *Dialium angolense*, M : Fraction active de *Dialium angolense* qui a subi une délipidation. Témoins : 1 µg/mL, spot : 5 µL.

Le profil CCM de l'extrait méthanolique de *Dialium angolense* a montré que l'extrait comporte plusieurs composés (Figure 31). En comparaison avec les substances de référence, les spots à Rf = 0,17 et 0,4 ont été assimilés respectivement à la quercétine (T2) [23] et à l'hypéroside (T4) [62]. D'autres composés de la même famille présents dans la plante et de Rf = 0,14 et 0,6, n'ont pas pu être identifiés par manque de standards.

La quercétine est l'un des bio-flavonoïdes les plus communs des plantes (David *et al.*, 2016). Elle est connue pour ses nombreuses activités, notamment anti-inflammatoire, antioxydante (Karuppagounder *et al.*, 2016 ; Lesjak *et al.*, 2018) et faiblement antihypertensive (Marunaka, 2017 ; Xue *et al.*, 2018), un effet vasodilatateur (Bondonno *et al.*, 2015 ; Patel *et al.*, 2018), un rôle dans la lutte contre l'obésité (Pangeni *et al.*, 2017 ; Ting *et al.*, 2017), un effet antihypercholestérolémiant (Mukhopadhyay *et al.*, 2018 ; Alrekabi & Hamad, 2018) et antiathérosclérotique (Hung *et al.*, 2015 ; Basu *et al.*, 2016) lui sont également reconnus. Les travaux de Musuamba *et al.* (2010) et ceux de Ganesh *et al.* (2012) ont montré que la quercétine isolée de *Phyllanthus amarus* ou celle commercialisée comme standard avait une activité antiplasmodiale (CI < 5 µg/mL, souche 3D7, K1 ou non standard). Sa présence dans l'extrait méthanolique des feuilles de *Dialium angolense* constitue une autre explication de l'activité antiplasmodiale de l'extrait méthanolique que nous avons observé précédemment (Tableaux XIX et XX).

L'hypéroside (quercétine-3-O-D-galactoside) est un flavonol glycoside présent dans différentes espèces végétales et dont plusieurs activités pharmacologiques telles que des effets anti-inflammatoire (Ku *et al.*, 2014), antidépresseur (Yan *et al.*, 2015), neuroprotecteur (Jiang *et al.*, 2016), cardioprotecteur (Raza *et al.*, 2017), antidiabétique (Zhang *et al.*, 2018), anticancéreux (Li *et al.*, 2018), antifongique (Li *et al.*, 2005), anti-rayons-γ (Piao *et al.*, 2013), gastro-protecteur (Mota *et al.*, 2009) et antioxydant (Gao *et al.*, 2019), lui sont attribués. Ses effets antioxydant et anti-inflammatoire contribueraient à l'action de l'extrait méthanolique dans la prise en charge du paludisme car au cours de cette infection, le stress oxydatif (Percário *et al.*, 2012) et l'inflammation (Ty *et al.*, 2019) sont observés.

La présence de ces deux composés dans les feuilles de *Dialium angolense* est une valeur ajoutée de la plante dans la prise en charge du paludisme et pourrait impliquer un spectre large d'usages de la plante.

#### II.4.4.2. Dosage de contenus en phénols (CPT), flavonoïdes (CFT) et tanins totaux (CTT)

Le ratio CPT-CFT a été de l'ordre de 1,3 et celle entre CFT et CTT de l'ordre de 8. Aucune différence significative n'a été observée entre CPT, CFT de l'extrait méthanolique et de l'extrait aqueux. En revanche, le contenu en tanin s'est révélé plus élevé dans l'extrait méthanolique que dans l'extrait aqueux,  $p < 0,01$  (Tableau XXXV).

**Tableau XXXV. Contenu en polyphénol, flavonoïde et tanins totaux des extraits des feuilles de *Dialium angolense***

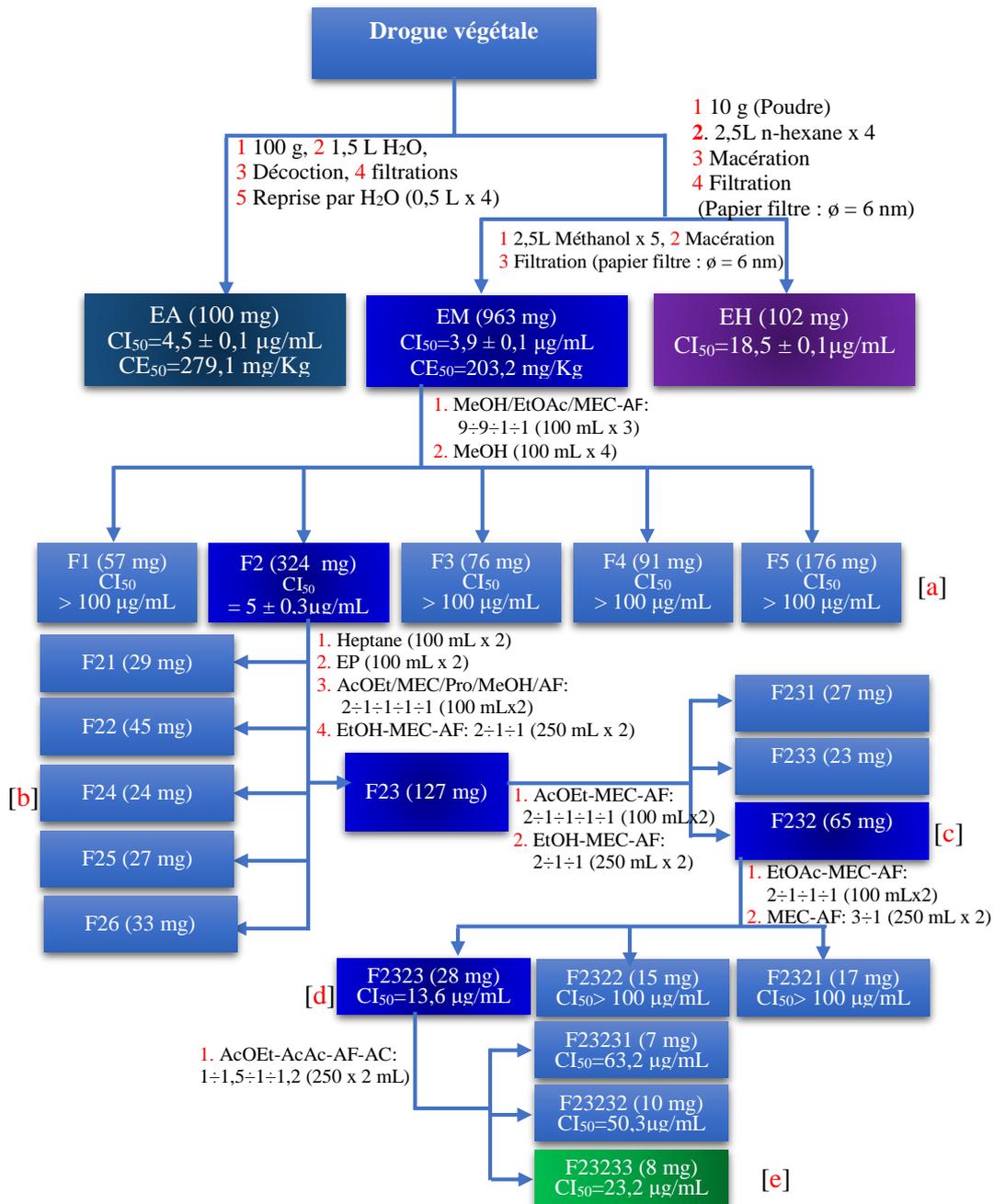
Extrait	Contenu en phénols taux (CPT) (mg EAGg <sup>-1</sup> )	Contenu en flavonoïdes totaux (CFT) (mg QEG <sup>-1</sup> )	Contenu en tanins totaux (CTT) (mg EAGg <sup>-1</sup> )
EM	0,895 ± 0,041	0,724 ± 0,012	0,098 ± 0,011
EA	0,981 ± 0,012	0,741 ± 0,013	0,090 ± 0,003 <sup>a</sup>

EM : extrait méthanolique, EA : extrait aqueux ; Données exprimées sous forme de ( $\bar{X} \pm S$ , n=3) et comparées au par ANOVA à l'extrait méthanolique ; <sup>a</sup>  $p < 0,01$ .

La littérature rapporte plusieurs propriétés des tanins notamment, des propriétés anticancérigènes (Yildirim & Kutlu, 2015 ; Bridgeman *et al*, 2018) et antimutagènes (Kaur *et al.*, 1998 ; Schimmer & Lindenbaum, 1995), antifongique (Rajadurai *et al*, 2014 ; Morey *et al*, 2016), antibactérienne (Daing *et al*, 2017 ; Vu *et al*, 2017) et antivirales (Orłowski *et al.*, 2018 ; Vilhelmova-Ilieva *et al.*, 2018 ; Shirasago *et al.*, 2019). Les tanins favoriseraient l'accélération de la coagulation sanguine (Bele *et al*, 2010 ; Minocha & Kumari, 2015), la réduction de la pression artérielle (Ju-Chi *et al.*, 2003) et la diminution des taux sériques des lipides (Mohammed *et al.*, 2019). Ils auraient des propriétés hépatoprotectrices (Sobeh *et al.*, 2018) et seraient immunomodulateurs (Venkatalakshmi *et al.*, 2016). La présence des tanins dans les deux extraits, pourrait expliquer en partie, non seulement les activités antioxydante, antibactérienne et hépatoprotectrice mise en évidence au cours de cette étude, mais également l'intérêt que procurerait l'utilisation de la plante *Dialium angolense* dans la prise en charge du paludisme pour sa capacité de moduler les réponses immunitaires face à une agression de *P. falciparum*.

## II.4.4.3. Fractionnement bioguidé

Les résultats du fractionnement se résument en schéma sur la figure 32.



**Figure 32.** Fractionnement de l'extrait méthanolique de feuilles de *Dialium angolense*

EA = extrait aqueux, EH = extrait n-hexanique, EM = extrait méthanolique,  $CI_{50}$  = concentration à laquelle l'extrait présente 50 % d'activité *in vitro*,  $DE_{50}$  = Dose à laquelle l'extrait présente 50 % d'activité *in vivo*, MeOH = Méthanol, EtOAc = Acétate d'éthyle, MEC = Méthyl éthyle cétone, AF = Acide formique, EP = Ether de pétrole, AC = Acide acétique, Pro = n-propane.

La figure 32 montre que la première colonne ouverte à gel de silice (Hauteur : 620 mm, capacité = 206 cm<sup>3</sup>,  $\phi = 20 \text{ mm}$ ) réalisée à partir de 963 mg d'extrait méthanolique des feuilles de *Dialium angolense* avec le système d'éluant, acétate d'éthyle /méthyléthylcétone/acide

formique/eau dans les proportions 9÷9÷1÷1, utilisé lors de l'identification de la quercétine et de l'hypéroside (Figure 32) a permis d'obtenir plusieurs fractions que le profil chromatographique a commandé de regrouper en cinq fractions différentes F1 (57 mg), F2 (324 mg), F3 (76 mg), F4 (91 mg) et F5 (176 mg) (Figure 32a). Le test antiplasmodial de pLDH de différentes fractions a montré que seule la fraction F2 avec une  $CI_{50}$  de  $5,1 \pm 0,3 \mu\text{g/mL}$  est active (Figure 32b). La fraction F2 a subi un premier fractionnement sur colonne ouverte sur gel de silice (130 g de silice) éluee successivement par : ① Heptane (100 mL x 2) ; ② Ether de pétrole (100 mL x 2) ; ③ Acétate d'éthyle / Méthyléthylcétone / Propanol / Méthanol / Acide formique : 2÷1÷1÷1÷1 avec 100 mLx2 puis ④. Ethanol/Méthyléthylcétone/Acide formique : 2÷1÷1 (250 mL x 2) et enfin ⑤ de l'acétonitrile (500 mL). Un profil CCM a permis de grouper les fractions en 6 (F2.1 à F2.6). La fraction F2.3 (Figure 32c), majoritaire (127 mg), a subi un autre fractionnement à colonne ouverte sur gel de silice (6,5 g de silice) dans l'ordre d'élution ci-après : ① Acétate d'éthyle/ éthyle méthyle cétone/acide formique dans les proportions 2÷1÷1÷1 (100 mLx2) ; ② Ethyle/ méthyle cétone/acide formique dans les proportions 3÷1 (250 mL x 2) pour donner plusieurs fractions dont le regroupement sur base de leur profil CCM a donné trois fractions (F2.3.2.1 à F2.3.2.3). La Fraction F2.3.2.3 de 28 mg (Figure 32d), a subi un autre fractionnement sur colonne ouverte à gel de silice (6,5 g de silice) avec comme éluant le système acétate d'éthyle/acide acétique/acide formique/acétone (1÷1,5÷1÷1,2 : 250 x 2 mL) lequel a conduit à l'obtention du produit F2.3.2.3.3 (8 mg), une poudre jaune soluble dans du méthanol et positif au réactif de *Neu* (Figure 32e).

#### II.4.4.4. Identification et caractérisation de F2.3.2.3.3 par LC-MS

Plusieurs travaux montrent qu'il est de nos jours possible d'identifier et de caractériser une molécule par LC-MS et même qu'il existe de nombreux exemples de l'application de cette technique pour l'analyse des mélanges de produits naturels complexes, en particulier, de mélanges de flavonoïdes (Exarchou *et al.*, 2005 ; Lee *et al.*, 2005 ; Sannomiya *et al.*, 2005 ; Shahat *et al.*, 2005 ; Colombo *et al.*, 2006).

Pour caractériser la génine d'un flavonoïde en LC-MS, les travaux antérieurs ont montré qu'elle doit subir une fragmentation  $MS^2$  puis, si nécessaire, une  $MS^3$  (Wolfender *et al.*, 2000). Il est néanmoins possible que la fragmentation  $MS^2$  à elle seule produise des fragments caractéristiques sans avoir besoin de procéder à une nouvelle fragmentation. Les fragments les plus porteurs d'informations sont ceux résultant d'un clivage C-C sur le cycle C. La formation de ces ions peut s'expliquer par des réactions de type rétro-Diels-Alder (RDA). Cela donne alors le nombre et le type de substituants portés par les cycles A et B (Cuyckens & Claeys, 2004). Les différents types de fragments peuvent alors être décrits en vue d'élucider la structure de la molécule-mère.

Pour décrire ces fragments, le système communément utilisé est celui de Ma *et al.* (2001). Pour les génines, les notations  $^{ij}A^-$  et  $^{ij}B^-$  sont utilisées pour désigner les ions primaires produits contenant les cycles, respectivement A et B, intacts où  $i$  et  $j$  désignent les liaisons qui ont été scindées.

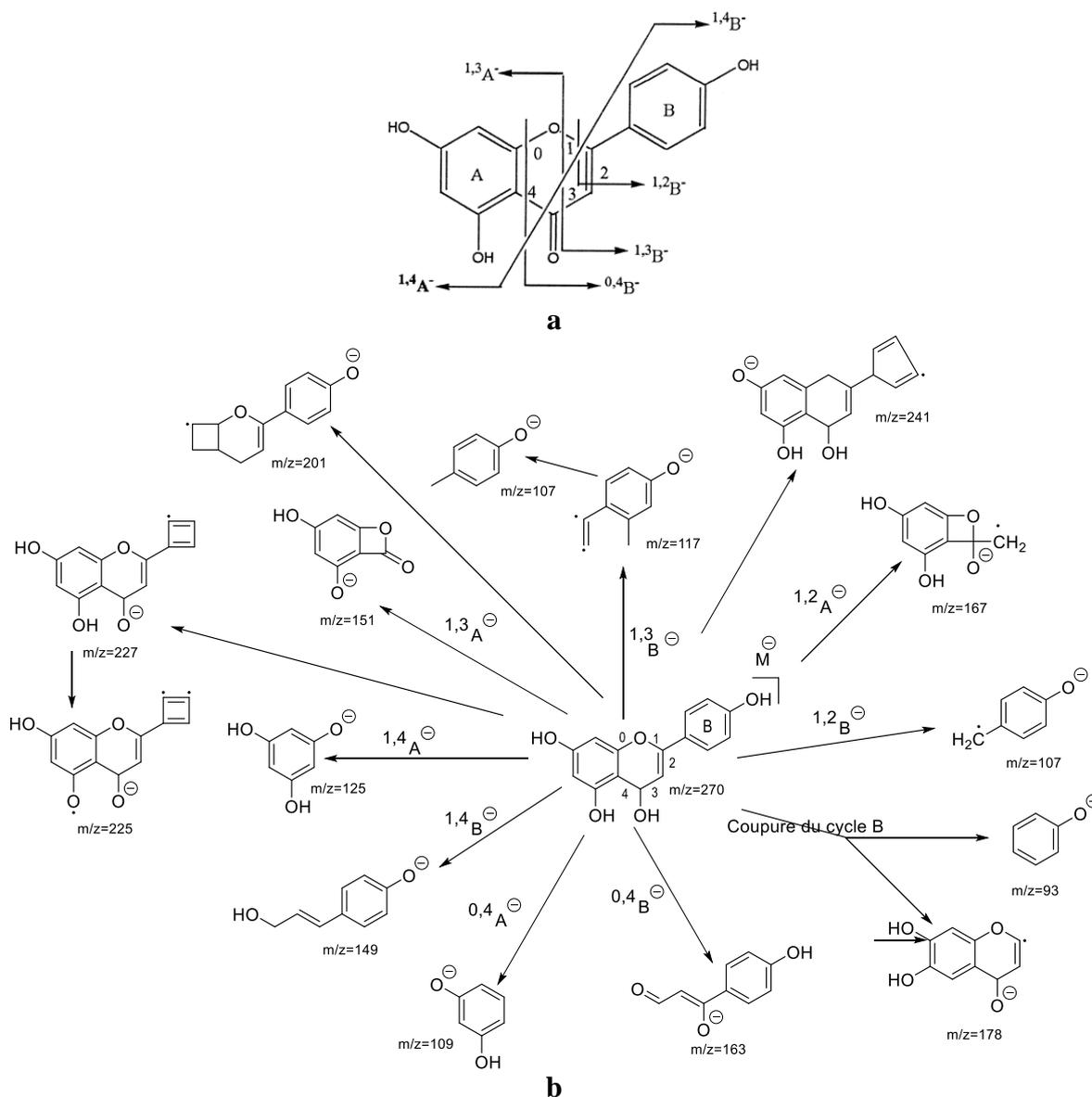
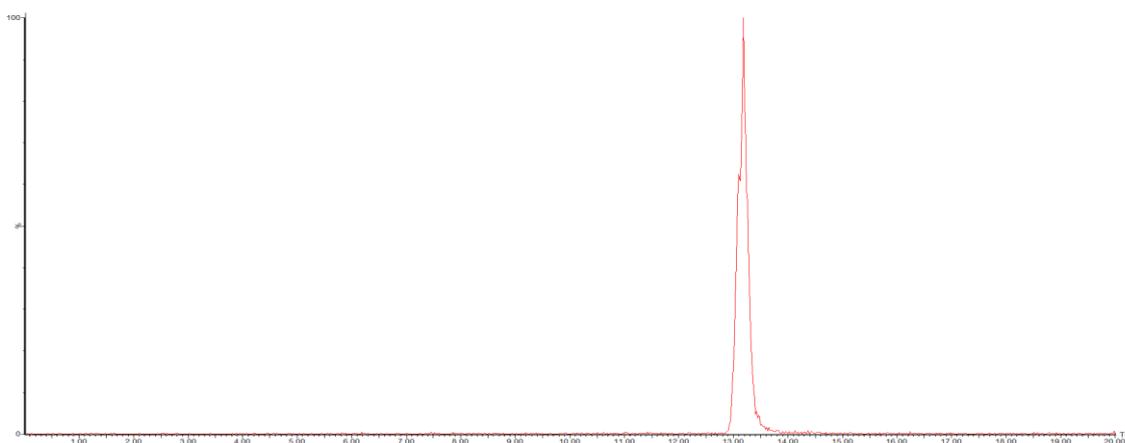


Figure 33. Nomenclature adoptée pour les différents fragments d'un flavonoïde selon le modèle de Fabre *et al* (2001) (a) et quelques fragments négatifs de l'apigénine (b)

La fragmentation peut se réaliser en mode positif ou en mode négatif. Dans notre cas, nous avons utilisé le mode négatif car étant le plus sensible. Fabre *et al.* (2001) ainsi que Wu *et al.* (2004) ont réalisé plusieurs travaux pour présenter des fragmentations caractéristiques de nombreux flavones, flavanones et flavonols. Ces études ont montré que la fragmentation en mode négatif des flavonoïdes produit l'ion  $^{1,3}A^-$  comme fragment principal sauf pour les isoflavonoïdes où l'ion majoritaire et caractéristique est  $^{0,1}B^-$  (Hughes *et al.*, 2001). Ces travaux ont également montré que ces fragmentations conduisent à des pertes neutres caractéristiques notamment CO (-28

uma) et  $\text{CO}_2$  (-44 uma) et que la présence du fragment  $[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^-$  indiquait la présence de 2 groupements OH en ortho sur le cycle A ou B (Wu *et al.*, 2004). Au cours de ces mêmes travaux, il avait également été démontré que le degré d'hydroxylation pour le cycle avait un impact sur la fragmentation. C'est ainsi notamment que les flavonols contenant au moins 2-hydroxyl sur le noyau B, pouvaient conduire aux fragments  $[\text{}^{1,2}\text{A-H}]^-$  et  $[\text{}^{1,2}\text{B-H}]^-$  observables contrairement à ceux qui ne possédaient pas de substitution en B (Cuyckens & Claeys, 2004). Ces observations ont été mises à contribution lors de l'analyse de résultats de la fraction par LC-MS et MS-MS.

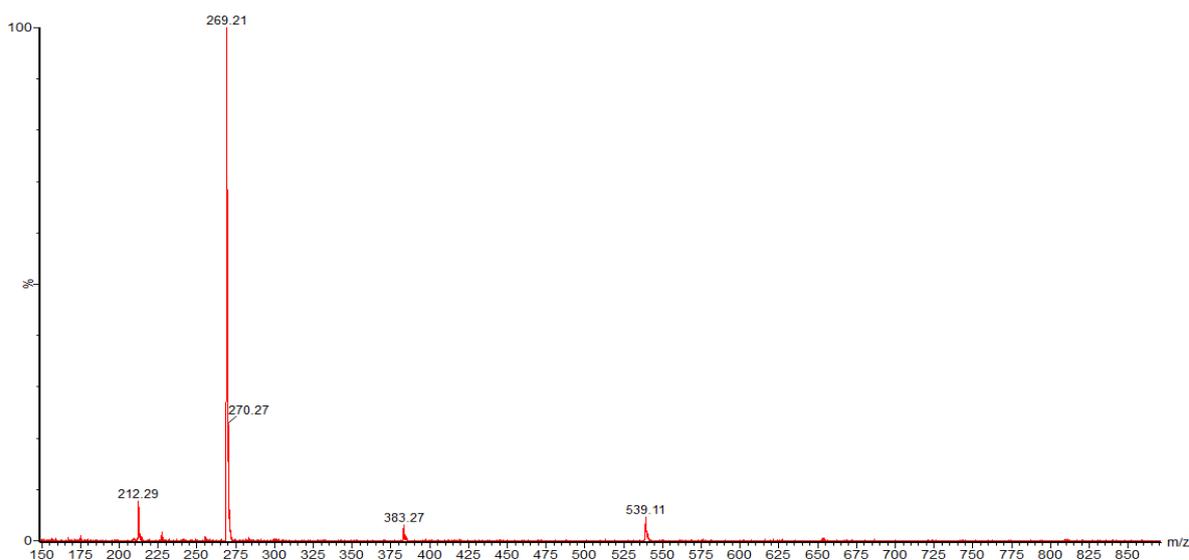
L'analyse LC-MS de F23233 a donné un chromatogramme dont le profil est présenté sur la figure 34.



**Figure 34. Chromatogramme LC-MS de F2.3.2.3.3 issu du fractionnement de l'extrait méthanolique des feuilles de *Dialium angolense*.**

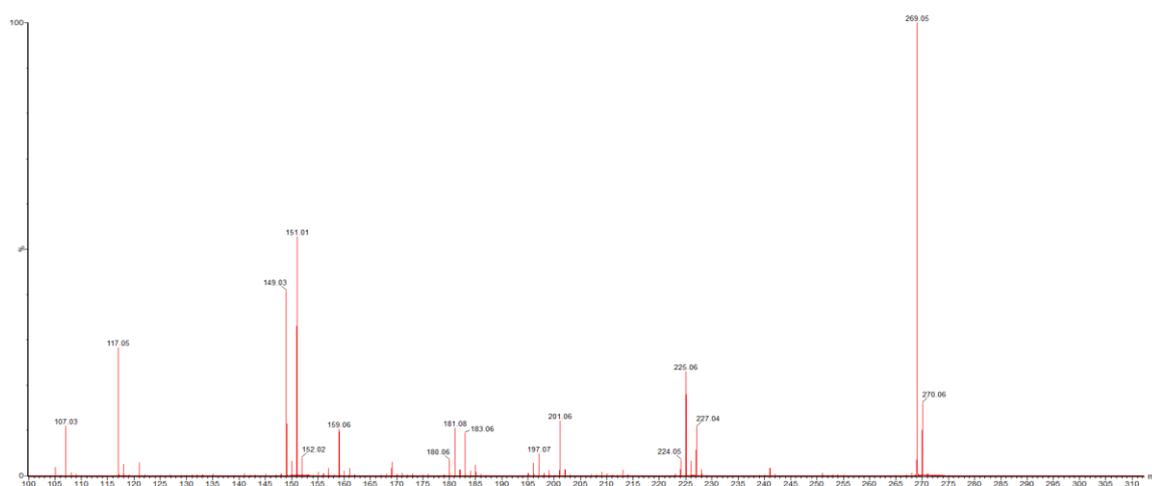
Le chromatogramme montre que F2.3.2.3.3 contient un composé qui représente la quasi-totalité de l'échantillon et dont le temps de rétention est de 13,18 minutes (Figure 34). Nous pouvons donc assimiler l'échantillon F2.3.2.3.3 au composé dont le temps de rétention est de 13,18 minutes dans nos conditions de travail. C'est une poudre jaune soluble dans le méthanol et l'acétone. Ce composé réagit au réactif de *Neu* en affichant une fluorescence jaune sous UV à 366 nm laissant envisager une structure du type flavonoïde.

Le spectre de masse enregistré est illustré sur la figure 35.



**Figure 35. Spectre de masse en ESI-MS de la fraction F23233 de l'extrait méthanolique des feuilles de *Dialium angolense*.**

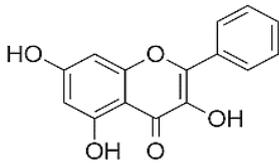
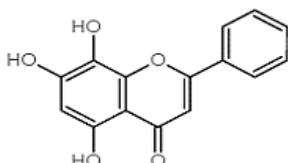
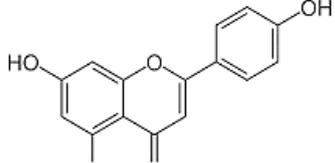
Sur le spectre de masse en electrospray en mode négatif [ESI-] nous observons un ion quasi moléculaire à  $m/z$  269  $[M-H]^-$  suggérant une masse de 270 daltons (Figure 35) que la base des données du service de synthèse et spectrométrie de masse organique de l'UMONS a rattachée à l'apigénine. Cependant à la lumière de la littérature, cette masse correspondrait également à l'un de deux flavones isomères naturels de l'apigénine, la galangine ou la norwogonine. En effet, ces trois flavonoïdes aglycones sont des isomères dont les masses moléculaires sont de 270 Daltons. Il faut donc déterminer, parmi ces 3 isomères, lequel correspondent à F2.3.2.3.3. C'est ainsi que nous avons procédé à une analyse  $MS^2$  en mode ESI négatif. Le spectre obtenu se présente sur la figure 36.



**Figure 36. Spectre  $MS^2$  de la fraction F23233 issue de l'extrait méthanolique des feuilles de *Dialium angolense***

Le spectre montre 17 fragments issus de l'ion moléculaire dont 6 présentent une intensité significative avec une abondance relative  $\geq 15\%$  (Figure 36 et Tableau XXXVII). Les 16 fragments observables sur ce spectre sont repris dans le tableau XXXVII en parallèle des fragments des trois flavonoïdes naturels isomères, à  $m/z = 270$  Daltons. L'apigénine et la galangine sont présentés selon les travaux de Fabre *et al.* (2001) et la norwogonine selon les travaux de Wu *et al.* (2004).

**Tableau XXXVI. Fragments de différents isomères de l'apigénine en comparaison avec ceux du composé F2.3.2.3.3 obtenus lors de la fragmentation MS<sup>2</sup>**

F23233 (AR, %)	Galangine	Norwogonine	Apigénine
			
270 (17)	270	270	270 (M <sup>-</sup> )
269 (100)	269	269	269 (M-H)
		251	absent
241 (2)	241	241	241 (M-H-COH)
227 (11)	227		227 (M-H-C <sub>2</sub> OH)
225 (23)	225	225	225 (M-H-C <sub>2</sub> OH <sub>2</sub> )
224 (4)			
		223	
	213		
201 (12)			201 (M-H-C <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) <sup>-</sup>
197 (3)	197	197	197 (M-H-C <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) <sup>-</sup>
183 (9)	183		
181 (10)			181 (M-H-2CO <sub>2</sub> ) <sup>-</sup>
180 (4)			
		171	
159 (10)			159 ( <sup>1,4</sup> B <sup>-</sup> + C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> )
152 (4)			152 ( <sup>1,3</sup> A <sup>-</sup> + H)
151 (53)			151 ( <sup>1,3</sup> A <sup>-</sup> )
149 (41)	absent		149 ( <sup>1,4</sup> B <sup>-</sup> )
117 (29)			117 ( <sup>1,3</sup> B <sup>-</sup> )
107 (11)			107 ( <sup>1,3</sup> B <sup>-</sup> - C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> / <sup>1,2</sup> B <sup>-</sup> )
NF (=17)	8	8	14
NFS (%)	5 (29,4 % <sup>x</sup> et 62,5 % <sup>y</sup> )	3 (17,6 % <sup>x</sup> et 37,8 % <sup>y</sup> )	14 (82,4 % et 100 % <sup>y</sup> )

AR : abondance relative, NF : nombre des fragments, NFR : nombre des fragments identiques à ceux de la fraction F23233, <sup>x</sup> comparé au nombre des fragments du composé isolé, <sup>y</sup> comparaison aux fragments du composé considéré.

Le spectre de notre échantillon présente plus de fragments que les échantillons de nos prédécesseurs (Tableau XXXVI). Deux des raisons qui peuvent justifier cette différence sont

notamment l'effet matrice et la force électromotrice utilisée pour la fragmentation. En effet, la force de fragmentation utilisée par nos prédécesseurs a été de 4,5 kV dans l'étude de Fabre *et al.* (2001), de 5 kV dans l'étude de Wu *et al.* (2004) et de 7,5 kV dans notre étude. Le recours à la force électromotrice de 7,5 kV dans cette étude, est lié aux résultats non fructueux trouvés par nous, en appliquant la force électromotrice utilisée par nos prédécesseurs. Les travaux de Fabre *et al.* (2001) rapportent que le changement de la force électromotrice se fait graduellement et s'ajuste en fonction des résultats expérimentaux de manière à retrouver les fragments caractéristiques.

L'analyse du spectre permet d'exclure la possibilité que la fraction F2.3.2.3.3 soit de la galangine. En effet, Fabre *et al.* (2001), lors de la comparaison de fragments de l'apigénine et de la galangine, avaient constaté que, contrairement à l'apigénine, la galangine ne présentait pas de fragments rétro Diels-Alder lors de la fragmentation ESI-MS<sup>2</sup> en mode négatif. Ils notaient particulièrement, chez galangine, l'absence du fragment à m/z 149 Daltons attribuable à <sup>1,4</sup>B<sup>-</sup> plutôt présent chez l'apigénine, comme caractéristique et différentiel entre les deux isomères. Au cours de nos expérimentations, notre échantillon a présenté le fragment à m/z 149 Daltons. La présence de ce fragment dans le composé F23233 exclut donc la possibilité que ce composé soit la galangine.

Ce spectre (Figure 36, Tableau XXXVI) permet également d'exclure la possibilité que F2.3.2.3.3 soit de la norwogonine par absence du fragment à m/z 251 dalton. En effet, Wu *et al.* (2004) ont analysé plusieurs flavonoïdes par LS-MS et lors de l'analyse des spectres ESI-MS<sup>2</sup> ils établirent la différence caractéristique entre le spectre de l'apigénine et de la norwogonine. Selon leurs observations, la norwogonine du fait de ses 2 groupes hydroxyles en ortho sur le noyau A, donne un fragment [M-H-H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup> à m/z 251 contrairement l'apigénine ; ce qui est en accord avec les observations de Fabre *et al.* (2001) qui ont montré qu'un indicateur de la présence de 2 groupements OH en ortho sur un des noyaux (A ou B) d'un flavonoïde se remarquerait par la présence d'une perte de H<sub>2</sub>O de l'ion moléculaire [MH]<sup>-</sup> dans les fragments. Ils illustrèrent leurs expérimentations avec la lutéoline et la chrysine (Fabre *et al.*, 2001). Cela a permis à Wu *et al.* (2004) de montrer que la différence entre la norwogonine et l'apigénine par LC-MS serait le fragment à m/z 251. Or, lors de nos expérimentations, F2.3.2.3.3 n'a pas présenté de fragment à m/z 251, ce composé n'est donc pas de la norwogonine.

Par ailleurs, le tableau XXXVI montre que la fragmentation de notre composé donne plus de similitude à l'apigénine dans les fragments résiduels (82,4 % de similitude) qu'avec les autres isomères. L'absence de 100 % de similitude entre F2.3.2.3.3 et l'Apigénine caractérisé antérieurement peut être attribuée à la force électromotrice de fragmentation utilisée lors de

l'expérimentation et la matrice au sein de laquelle se trouve le composé. De plus, plusieurs travaux de fragmentation en mode négatif réalisés sur l'apigénine ont montré que la présence du fragment à m/z 151 Daltons, qui correspond à  $^{1,3} A^-$ , serait caractéristique de la molécule en comparaison aux autres flavonoïdes (Fabre *et al.*, 2001 ; Wu *et al.*, 2001 ; Rijke *et al.*, 2006). Ce fragment a été significativement présent dans les fragments résiduels de F2.3.2.3.3 lors de notre expérimentation.

En dehors de Fabre *et al.* (2001), 4 autres chercheurs ont étudié la fragmentation de l'apigénine par LC - MS<sup>2</sup> en mode négatif. Nous reprenons dans le tableau XXXVII l'ensemble d'informations recueillies.

**Tableau XXXVII. Comparaison des fragments de différentes fragmentations MS<sup>2</sup> de l'apigénine tels que repris par plusieurs auteurs selon le procédé utilisé dans la présente étude.**

Fragments	F23233	Justesen (2000)	Fabre <i>et al.</i> (2001)	Hughes <i>et al.</i> (2001)	Wu <i>et al.</i> (2004)	Rijke <i>et al.</i> (2006)
[M-H] <sup>-</sup>	269	269	269	269	269	269
[M-H-CO] <sup>-</sup>			241		241	
[M-H-C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O] <sup>-</sup>	227		227		227	
[M-H-CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	225	225	225	225	225	
[M-H-C <sub>3</sub> H] <sup>-</sup>	224					
[M-H-C <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>-</sup>	201	201	201		201	
[M-H-C <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	197		197			
[M-H-C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O-CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	183				183	
[M-H-2CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	181	181	181			
[M-H-C <sub>3</sub> O <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O] <sup>-</sup>	159	159	159			
$^{1,3} A^-$	<b>151</b>	<b>151</b>	<b>151</b>	<b>151</b>	<b>151</b>	<b>151</b>
$^{1,4} B^- + 2H$	149	149	149		149	149
$^{1,3} B^-$	<b>117</b>	<b>117</b>	<b>117</b>	<b>117</b>	<b>117</b>	<b>117</b>
$^{1,2} B^-$	107	107	107	107		107
Energie de fragmentation (kV)	7,5	2,7	4,5	2,8	2,4	1,7

Hormis l'ion moléculaire, deux fragments sont constamment présents dans chacune de ces expériences quelle que soit la procédure de fragmentation appliquée : un fragment à m/z 151 Daltons ( $^{1,3} A^-$ ) et un autre à m/z 117 Daltons ( $^{1,3} B^-$ ) ; de plus, trois fragments sont présents dans plus de 80 % des cas : fragment à m/z 225 assimilable à [M-H-CO<sub>2</sub>]<sup>-</sup> ; fragment à m/z 149 Daltons ( $^{1,4} B^- + 2H$ ) et fragment à m/z 107 Daltons ( $^{1,2} B^-$ ). Ces observations montrent que ces fragments sont majoritaires chez l'apigénine en LC-MS<sup>2</sup> ; or ces fragments sont tous retrouvés dans F2.3.2.3.3.

L'ensemble de ces observations permettent d'attribuer à la molécule de m/z 270 Daltons, isolée au cours de cette étude lors de la phase de fractionnement, l'identité de l'apigénine. L'apigénine est donc un des flavonoïdes présents dans l'extrait méthanolique des feuilles de *Dialium angolense* aux côtés de la quercétine et l'hypéroside, identifiés lors de la CCM (Figure 32).

Il reste tout de même à savoir si cette molécule qui semble majoritaire dans cet extrait méthanolique a une activité antiplasmodiale. Cette préoccupation nous a conduits à évaluer son activité antiplasmodiale *in vitro*. A la même occasion, l'activité des fractions voisines obtenues lors de la dernière étape de fractionnement a été évaluée.

#### II.4.4.5. Evaluation de l'activité antiplasmodiale de l'apigénine (F2.3.2.3.3) isolée de l'extrait méthanolique des feuilles de *Dialium angolense*

L'apigénine, la 4'-5,7, -trihydroxyflavone, est un produit naturel appartenant à la sous classe des flavones. Sa formule moléculaire est de C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub> et son poids moléculaire de 270,24 daltons. C'est un aglycone de glycosides naturels à propriétés pharmacologiques très variées. Des études ont montré ses propriétés contre l'arthrite rhumatoïde (Kumazawa *et al.*, 2006; Shin *et al.*, 2009), des troubles auto-immuns (Kang *et al.*, 2009 ; Xu *et al.*, 2008) et l'immunodéficience (Fu *et al.*, 2014 ; Simolinski *et al.*, 2003) ; l'agrégation plaquettaire (Janssen *et al.*, 1998), des infections virales (Lv *et al.*, 2014 ; Qian *et al.*, 2015), des troubles neurologiques (Zhao *et al.*, 2010), des ischémies respiratoires (Zhang *et al.*, 2014 ; Buwa *et al.*, 2015), l'inflammation et le stress oxydatif (Zhang *et al.*, 2014 ; Ribeiro *et al.*, 2015), la maladie d'Alzheimer (Choi *et al.*, 2014 ; Zhao *et al.*, 2013), la maladie de Parkinson (Patil *et al.*, 2014), le cancer de prostate (Zhu *et al.*, 2015 ; Singh *et al.*, 2015) et diverses toxicités (Ali *et al.*, 2014 ; Zhang *et al.*, 2014 ; Ju *et al.*, 2015 ; Mascaraque *et al.*, 2015).

L'activité antiplasmodiale de la fraction F2.3.2.3.3 obtenue lors de l'étape finale du fractionnement ainsi que les deux fractions sœurs (F23231 et F23232) et la fraction parente (F2323) a été évaluée par la méthode microscopique sur une souche plasmodiale non spécifique présente dans la population congolaise. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau XXXVIII.

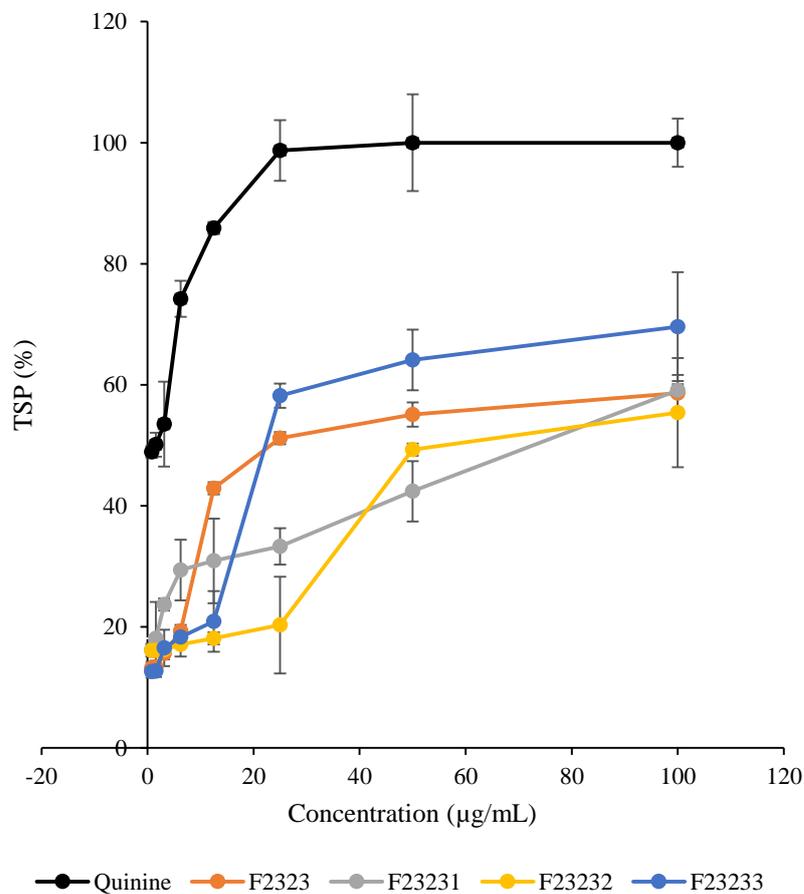
**Tableau XXXVIII. Activité antiplasmodiale *in vitro* sur une souche non standardisée de l'apigénine et les dernières fractions issues de la fraction parente.**

Groupe	C (µg/mL)	IP (%)	CI <sub>50</sub> (µg/mL)
Contrôle (RPMI + Pf+ MeOH)	0	0	0
Quinine	100	100	1,4 ± 0,3
	50	100	
	25	98,7 ± 0,1	

Groupe	C ( $\mu\text{g/mL}$ )	IP (%)	CI <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
	12,5	85,9 $\pm$ 0,1	
	6,25	74,2 $\pm$ 0,3	
	3,125	53,5 $\pm$ 0,1	
	1,56	50,1 $\pm$ 0,2	
	0,78	48,9 $\pm$ 0,1	
F2323	100	58,6 $\pm$ 0,1	13,6 $\pm$ 0,1 <sup>a</sup>
	50	55,1 $\pm$ 0,2	
	25	51,2 $\pm$ 0,1	
	12,5	42,9 $\pm$ 0,1	
	6,25	19,3 $\pm$ 0,1	
	3,125	15,6 $\pm$ 0,1	
F23231	1,56	13,4 $\pm$ 0,1	
	0,78	13,2 $\pm$ 0,1	
	100	59,1 $\pm$ 0,1	63,2 $\pm$ 0,3 <sup>c</sup>
	50	42,4 $\pm$ 0,5	
	25	33,3 $\pm$ 0,1	
	12,5	30,9 $\pm$ 0,1	
	6,25	29,4 $\pm$ 0,5	
	3,125	23,7 $\pm$ 0,1	
	1,56	18,1 $\pm$ 0,6	
	0,78	16,2 $\pm$ 0,1	
F23232	100	55,4 $\pm$ 0,1	50,3 $\pm$ 0,1 <sup>c</sup>
	50	49,3 $\pm$ 0,1	
	25	20,3 $\pm$ 0,1	
	12,5	18,1 $\pm$ 0,1	
	6,25	17,1 $\pm$ 0,2	
	3,125	16,2 $\pm$ 0,1	
	1,56	16,1 $\pm$ 0,1	
	0,78	16,1 $\pm$ 0,1	
F23233	100	69,6 $\pm$ 0,1	23,2 $\pm$ 0,1 <sup>b Xa</sup>
	50	64,1 $\pm$ 0,2	
	25	58,2 $\pm$ 0,1	
	12,5	20,9 $\pm$ 0,1	
	6,25	18,3 $\pm$ 0,1	
	3,125	16,5 $\pm$ 0,1	
	1,56	12,7 $\pm$ 0,1	
	0,78	12,6 $\pm$ 0,2	

Résultats exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  écart type, n=3 ; C= concentration ; IP : inhibition plasmodiale ; CI<sub>50</sub>= concentration inhibitrice de 50 %. Comparaison avec ANOVA par apport au contrôle positif. <sup>a</sup>p< 0,01, <sup>b</sup>p< 0,001, <sup>c</sup>p< 0,0001, <sup>Xa</sup> p< 0,01 : comparaison par apport à la fraction F23233.

La figure 37 présente la courbe dose – effet qui résulte de l'évaluation de l'activité antiplasmodiale des dernières fractions.



**Figure 37. Courbes concentrations versus réponses de l'activité antiplasmodiale des fractions et de l'apigénine issus de *Dialium angolense* ( $\bar{X} \pm S$ , n=3).**

Nous remarquons que l'activité de la quinine avec  $CI_{50} = 1,4 \mu\text{g/mL}$ , est forte selon la classification de Jonville *et al.* (2008), comme dans les études antérieures (Tona *et al.*, 1999, 2004 ; Lusakibanza *et al.*, 2010).

Les résultats obtenus au cours de la présente étude montrent que seule la fraction-mère (F2323 :  $CI_{50} = 13,6 \mu\text{g/mL}$ ) et la molécule isolée F2.3.2.3.3, qui est l'apigénine avec une  $CI_{50}$  de  $23,2 \mu\text{g/mL}$ , ont présenté une activité modérée, l'activité de la molécule étant inférieure à celle de la fraction-mère. Cette situation laisse penser que l'apigénine n'est pas la seule molécule responsable de l'activité antiplasmodiale observée dans la fraction-mère F2323 ( $CI_{50} = 13,6 \mu\text{g/mL}$ ) ni dans l'extrait méthanolique ( $CI_{50} = 2,9 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$ ) de départ. Une des raisons qui peut justifier cette situation serait le fait que l'apigénine agirait en synergie avec les autres molécules présentes dans cette fraction F2.3.2.3. Pour mémoire, il a été identifié, lors de la CCM

préliminaire, la quercétine, une molécule qui est décrite dans la littérature comme active sur *Plasmodium falciparum*. En effet, Bilia *et al.* (2008) ont montré que la quercétine possède une activité antiplasmodiale modérée avec une  $CI_{50}$  de 3,2  $\mu\text{g/mL}$  sur la souche 3D7. Dans l'étude de Ganesh *et al.* (2012) son activité était de 1,01  $\mu\text{g/mL}$  sur la même souche.

L'étude d'Adeoye *et al.* (2019) a montré *in silico* que l'apigénine et la quercétine, pouvaient agir par inhibition de la synthèse de la  $\beta$ -hématine et pourraient de ce fait exercer une activité antimalarique. Dans cette étude, nous venons de montrer l'activité antiplasmodiale *in vitro* de l'apigénine (Tableau XXXVIII) en confirmant ainsi l'hypothèse émise *in silico*. De plus, en considérant l'activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne de l'extrait méthanolique de *Dialium angolense* avec une  $CI_{50}$  de  $7,1 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$  (Tableau XXI) obtenue au cours de cette étude ainsi que l'étude d'Adeoye *et al.* (2019), nous pensons que la quercétine et l'apigénine contribuent très significativement dans l'expression de l'activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne des feuilles de *Dialium angolense*. Il n'est pas exclu par ailleurs que d'autres molécules présentes dans l'extrait méthanolique de la plante aient contribué dans la très forte activité observée avec l'extrait méthanolique sur la souche chloroquinorésistante W2 avec une  $CI_{50}$  de  $3,9 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$  (Tableau XX).

L'apigénine est présente dans plusieurs plantes sans que ces dernières ne soient décrites comme plantes antimalariques. C'est le cas notamment de *Petroselinum crispum* (Mill.), une Apiaceae appelée persil et de *Apium graveolens* L. (Apiaceae, cèleri) où l'apigénine est sous forme d'apiïne [20] qui est l'apigénine 7-apioglucoside (Jiangang *et al.*, 2005 ; Wuyts, 2012). Il en est de même de *Cichorium intybus* L. (Asteraceae, fausse chicorée) qui renferme de l'apigénine sous forme de l'apigétrine (apigénine-7 glucoside). Dans *Vitex sp.*, l'apigénine est sous forme de vitexine qui est de l'apigénine 8-C-glucoside.

Pour expliquer cette situation, il faudrait tout d'abord, relever qu'aucune étude n'est rapportée sur l'absence de l'activité antimalarique de ces espèces. Toute fois, même si tel aurait été le cas, l'apigénine est sous forme d'hétéroside des ces espèces contrairement à la forme aglycone sous laquelle elle a été rencontrée dans les feuilles de *Dialium angolense* au cours de cette étude. Or il est rapporté que dans bien des cas, les formes génines de plusieurs molécules naturelles les rendent physiologiquement inactives exigeant d'elles certaines transformations dans l'organisme avant qu'elles n'expriment leurs propriétés biologiques. D'autre part, l'environnement dans lequel la molécule se situe pourrait favoriser l'expression de son activité antiplasmodiale dans l'échantillon examiné et qu'une fois qu'elle se trouve dans un environnement différent, l'apigénine changerait de comportement pharmacologique. En effet, chez *Artemisia annua*, les flavonoïdes comme artémétine [13], casticine [14], chrysoplénétine [15], cirsilinéol [16] et

chrysosplénol-D [17] prises séparément n'ont pas d'activité antiplasmodiale mais elles contribuent à potentialiser l'activité antiplasmodiale de l'artémisinine *in vivo*. Il s'agit d'une synergie pharmacocinétique (Elford *et al.*, 1987 ; Liu *et al.*, 1992 ; Czechowski *et al.*, 2019). Si cette situation est possible pour l'artémisinine, elle pourrait aussi l'être pour l'apigénine dont la présence d'autres composés observés dans la fraction méthanolique lors de la CCM préliminaire pourrait justifier la forte activité dans l'extrait brut, activité plus importante que celle observée par la molécule isolée.

L'ensemble des résultats obtenus au cours de ce criblage phytochimique de *Dialium angolense* associé à une évaluation de l'activité antiplasmodiale montre que l'apigénine est un composé antimalarique de l'extrait méthanolique des feuilles de *Dialium angolense*. Par ailleurs, la plante contient également d'autres flavonoïdes comme la quercétine et l'hypéroside. Ces molécules pourraient contribuer dans l'expression de l'activité antiplasmodiale de l'apigénine, en particulier la quercétine dont l'activité antiplasmodiale est avérée.

#### **II.4.5. *Dialium angolense* comme plante aux potentialités multiples**

Les résultats présentés dans les points précédents ont montré que *Dialium angolense* bien que très peu renseigné en médecine traditionnelle particulièrement congolaise, possède une activité antiplasmodiale intéressante. A partir de ses constituants phytochimiques, elle pourrait présenter d'autres vertus thérapeutiques susceptibles d'être impliquées dans la prise en charge du paludisme. Dans cette section, nous présentons les résultats des investigations menées sur la plante, en rapport avec les activités antioxydante, antimicrobienne, hépatoprotectrice.

##### **II.4.5.1. Activité antioxydante des extraits méthanoliques et aqueux des feuilles et fruits de *Dialium angolense***

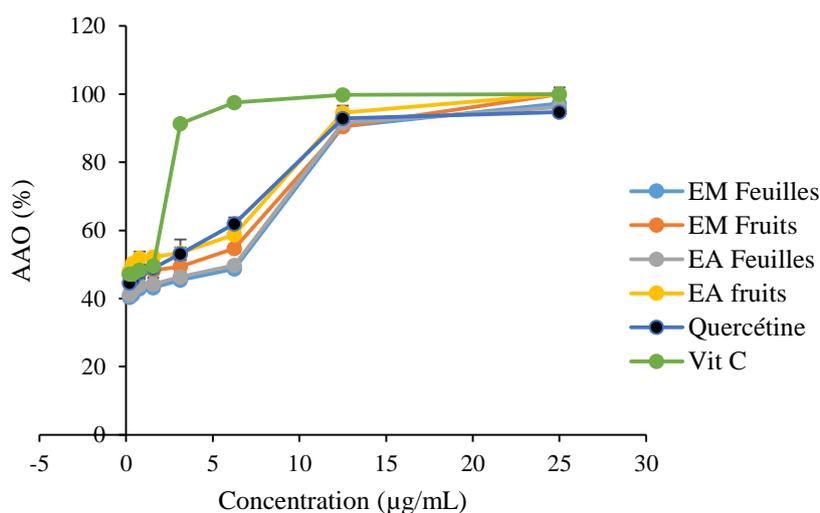
Au cours d'une infection à *Plasmodium*, le stress oxydatif est observé et une fois non équilibré, ce stress peut conduire la malaria vers la malaria cérébrale ou vers l'anémie (Griffiths *et al.*, 2001 ; Pabon *et al.*, 2003). Dans ce contexte, l'activité antioxydante d'une substance antimalarique constitue pour cette dernière, une valeur ajoutée. Dans cette section nous présentons des résultats en rapport avec l'activité antioxydante des extraits de feuilles et fruits de *Dialium angolense* que nous consignons dans le tableau XXXIX.

**Tableau XXXIX. Activité antioxydante (%) des extraits aqueux et méthanoliques des feuilles et fruits de *Dialium angolense***

Conc. ( $\mu\text{g/mL}$ )	Extrait méthanolique		Extrait aqueux		Quercétine	Vit C
	Feuilles	Fruits	Feuilles	Fruits		
100	100	100	100	100	100	100
50	100	100	100	100	98,2	100
25	97,2 $\pm$ 1,1	100	96,2 $\pm$ 0,9	100	94,7 $\pm$ 1,9	100
12,5	90,5 $\pm$ 1,1	90,5 $\pm$ 1,9	91,5 $\pm$ 2,1	94,5 $\pm$ 0,9	92,8 $\pm$ 1,9	99,8 $\pm$ 0,9
6,25	48,7 $\pm$ 1,9	54,7 $\pm$ 1,1	49,7 $\pm$ 0,9	58,7 $\pm$ 0,9	61,9 $\pm$ 1,9	97,5 $\pm$ 1,1
3,13	45,4 $\pm$ 1,2	49,4 $\pm$ 1,1	46,4 $\pm$ 3,9	53,4 $\pm$ 4,1	53,1 $\pm$ 1,1	91,3 $\pm$ 0,3
1,56	43,2 $\pm$ 1,1	48,2 $\pm$ 1,9	44,2 $\pm$ 0,1	52,2 $\pm$ 0,9	48,9 $\pm$ 1,9	49,6 $\pm$ 2,1
0,78	42,9 $\pm$ 1,7	47,9 $\pm$ 1,1	43,9 $\pm$ 1,9	51,9 $\pm$ 0,1	47,6 $\pm$ 1,1	48,3 $\pm$ 0,9
0,39	41,1 $\pm$ 1,9	47,1 $\pm$ 1,9	42,3 $\pm$ 0,2	50,3 $\pm$ 0,9	45,6 $\pm$ 1,9	47,2 $\pm$ 0,1
0,19	40,4 $\pm$ 1,2	47 $\pm$ 1,3	41,1 $\pm$ 0,9	48,1 $\pm$ 0,3	44,6 $\pm$ 1,1	47,2 $\pm$ 0,9
<b>CI<sub>50</sub></b> ( $\mu\text{g/mL}$ )	<b>6,8 <math>\pm</math> 0,9<sup>c</sup></b>	<b>3,2 <math>\pm</math> 0,1<sup>exa</sup></b>	<b>6,1 <math>\pm</math> 0,2<sup>c</sup></b>	<b>0,3 <math>\pm</math> 0,1<sup>bsa</sup></b>	<b>1,9 <math>\pm</math> 0,1<sup>a</sup></b>	<b>1,6 <math>\pm</math> 0,1</b>

CI<sub>50</sub> : concentration qui inhibe 50 % de DPPH ; EM : extrait méthanolique, EA : extrait aqueux ; Vit C : vitamine C ou Acide ascorbique, ( $\bar{X} \pm S$ , n=3). Test ANOVA, comparaison avec la vitamine C <sup>a</sup> p < 0,01 ; <sup>b</sup> p < 0,001 ; <sup>c</sup> p < 0,0001. <sup>ax</sup> p < 0,01 : comparaison entre les feuilles et les fruits

Quatre extraits ont été analysés ainsi que les contrôles positifs constitués de la quercétine et de l'acide ascorbique. Nous catégorisons l'activité antioxydante des extraits comme suit : très actif si CI<sub>50</sub> < 50  $\mu\text{g/mL}$ , actif lorsque 50  $\mu\text{g/mL} \leq \text{CI}_{50} \leq 100 \mu\text{g/mL}$  ; modéré si 100  $\mu\text{g/mL} < \text{CI}_{50} < 250 \mu\text{g/mL}$ , faible : 250  $\mu\text{g/mL} < \text{CI}_{50} < 500 \mu\text{g/mL}$  et inactif pour CI<sub>50</sub>  $\geq 500 \mu\text{g/mL}$  (Marjoni & Zulfisa, 2017 ; Tali *et al.*, 2020).

**Figure 38. Courbe de concentration versus % d'inhibition de DPPH**

EM : Extrait méthanolique ; EA : extrait aqueux ; Fe : Feuilles ; Fr : Fruits ; ( $\bar{X} \pm S$ , n=3).

L'acide ascorbique ( $y = 0,0298x + 0,0071$   $R^2 = 0,9997$ ), avec une  $CI_{50}$  de  $1,6 \mu\text{g/mL}$ , présente un pouvoir antiradicalaire supérieur à celui de la quercétine  $CI_{50} = 1,9 \mu\text{g/mL}$  comme dans des études antérieures. Ce sont notamment, les travaux de Lu *et al.* (2014), dont l'acide ascorbique avait une  $CI_{50}$  de  $0,60 \pm 0,01 \mu\text{g/mL}$  et la quercétine une  $CI_{50}$  de  $1,00 \pm 0,01 \mu\text{g/mL}$ , ainsi que ceux de Le Son & Phuc (2013) qui ont trouvé pour l'acide ascorbique une  $CI_{50}$  de  $10,49 \pm 2,01 \mu\text{g/mL}$  et la quercétine, une  $CI_{50}$  de  $14,52 \pm 2,12 \mu\text{g/mL}$ .

Comme dans les études antérieures (Sridhar & Charles, 2018 ; Sirivibulkovit *et al.*, 2018), le modèle expérimental développé présente une allure non linéaire (Figure 38).

Globalement, le fruit possède un pouvoir antiradicalaire supérieur à celui des feuilles. Alors qu'aucune différence statistiquement significative n'est perceptible entre les extraits des feuilles, l'activité antioxydante de différents extraits des fruits est quant à elle, très influencée par le solvant extractible, l'extrait aqueux ( $CI_{50} = 0,3 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$ ) présentant un pouvoir antiradicalaire dix fois supérieur à celui de l'extrait méthanolique ( $CI_{50} = 3,2 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$ ).

Si la littérature ne rapporte aucune étude sur l'activité antioxydante de *Dialium angolense*, quelques espèces du même genre ont déjà fait l'objet d'une telle investigation. Ce sont notamment les travaux de Silva *et al.* (2016), Osman *et al.* (2018) et Maloueki *et al.* (2015) qui ont permis de cerner l'activité antioxydante respectivement des extraits aqueux des fruits de *D. guineense* Willd., *D. ovoideum* Thwaites, *D. indum* L, *D. corbisieri* Staner et *D. gossweileri* Baker f.

Les substances antioxydantes préviennent plusieurs dommages que le stress oxydatif peut causer ; parmi ces dommages, figurent des mutations génétiques (Favier *et al.*, 2003), l'obésité (Giustarini *et al.*, 2009), et une contribution des conditions telles que le diabète du type 2 (Helmerson *et al.*, 2004), l'athérosclérose (Stentz *et al.*, 2004) et le vieillissement (Holzenberger *et al.*, 2003). A côté de ces propriétés, les composés à pouvoir antiradicalaire sont également réputés à propriétés anti-inflammatoire (Diaz *et al.*, 2012 ; Allegra *et al.*, 2019) et antimicrobienne (Park *et al.*, 2019 ; Asong *et al.*, 2019). Durant l'infection à *Plasmodium*, il est observé un stress oxydatif qui a deux origines. D'une part, la digestion par les cellules phagocytaires, des globules rouges parasités : GRp, qui contiennent des composés riches en fer ; ce qui engendre une surproduction des espèces réactives oxygénées : EROs (Schwarzer *et al.*, 2003 ; Becker *et al.*, 2004 ; Kumar & Bandyopadhyay, 2005) et, d'autre part, une diminution des enzymes anti-oxydants et des composés tels que la catalase, la peroxydase, les SOD (superoxyde dismutase) et le GSH (Delmas-Beauvieux *et al.*, 1995 ; Erel *et al.*, 1997 ; Luersen *et al.*, 2000). C'est ce déséquilibre qui cause un stress oxydatif. La surproduction des EROs est en partie responsable du neuropaludisme (Pabon *et al.*, 2003) et l'anémie (Griffiths *et al.*, 2001). Dès lors, disposer d'une

substance qui peut non seulement agir sur le plasmodium et sur un effet collatéral produit par l'infection, comme le stress oxydatif, peut se révéler avantageux comparativement aux antipaludéens actuels pour lesquels le pouvoir antioxydant n'est pas rapporté.

#### **II.4.5.2. Activité antibactérienne et antifongique des extraits aqueux et méthanoliques des feuilles et des fruits de *Dialium angolense***

Il est établi que des composés à pouvoir antioxydant ont une activité antibactérienne due à leur capacité à détruire la membrane bactérienne. D'autre part en Afrique, des cas de co-infection malaria - infections antibactériennes sont rapportés (Sandlund *et al.*, 2013 ; Gómez-Pérez *et al.*, 2014 ; Aung *et al.*, 2020). En RDC (Bashige *et al.*, 2015, Bashige *et al.*, 2020b) et particulièrement à Bukavu, des co-infection malaria-fièvre typhoïdes semblent fréquentes (Mulumeoderhwa *et al.*, 2016) et cette réalité n'est pas propre à la RDC (Keong & Sulaiman, 2006 ; Birhanie *et al.*, 2014 ; Odikamnoro *et al.*, 2018). Dans ce milieu, une plante antimalarique à activité antibactérienne peut se révéler très intéressante comparativement aux antimalariques habituels. C'est dans ce contexte que nous avons réalisé une investigation sur une plausible activité antimicrobienne des extraits aqueux et méthanoliques des feuilles et des fruits de *Dialium angolense*.

Des germes des affections courantes ont été sélectionnés : *Escherichia coli* et *Salmonella typhi*, pour les infections digestives et *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* pour les infections nosocomiales. *Candida albicans* a permis d'explorer le spectre fongique.

#### **1. Détermination de la sensibilité des germes vis-à-vis des extraits par mesure du diamètre d'inhibition**

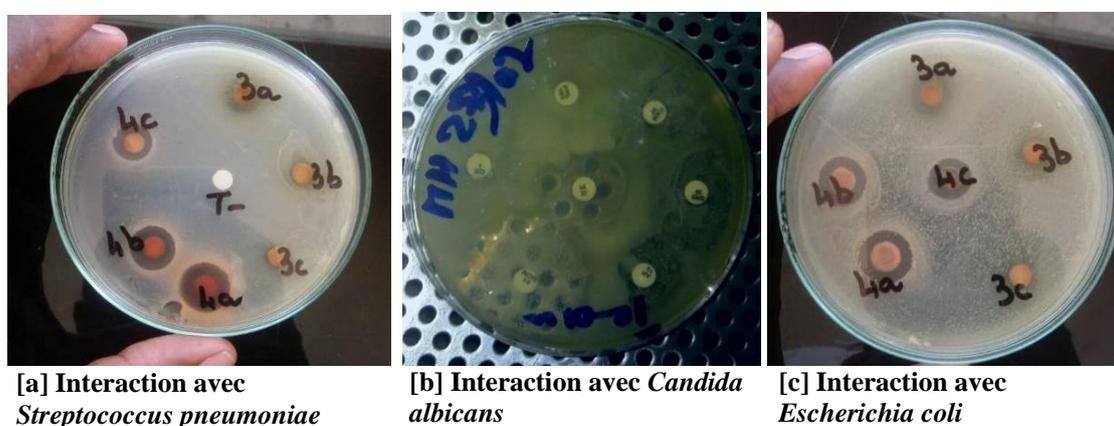
Les résultats de l'évaluation de la sensibilité des germes aux extraits, aux doses de 50 et 100 µg/mL, sont consignés dans le tableau XL. Dans l'ensemble, 45 tests ont été effectués et, en accord avec Biyiti *et al.* (2004), 31 tests ont été positifs (68,9 %) en présentant un diamètre d'inhibition (DI)  $\geq$  à 10 mm. Dans le groupe contrôle, la ciprofloxacine a présenté le diamètre d'inhibition le plus élevé sur les souches *E. coli*, *S. typhi* et *Staphylococcus aureus* et l'érythromycine, le diamètre le plus important sur *Streptococcus pneumoniae*. Les souches *Salmonella typhi* et *Streptococcus pneumoniae* ont été les plus sensibles dans la globalité car 100 % des tests réalisés sur ces souches ont été positifs. Sur *E. coli*, l'extrait aqueux des fruits à 100 µg/mL a manifesté un diamètre d'inhibition (DI =  $24 \pm 0,2$  mm), le plus élevé des extraits. Il en est de même sur *Candida albicans*.

**Tableau XL. Diamètre d'inhibition de différents extraits de *Dialium angolense* lors de l'évaluation de l'activité antibactérienne.**

	Gram (-)		Gram (+)		Fungi
	Diamètre d'inhibition : DI (mm)				
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella typhi</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Contrôle	0	0	0	0	0
Érythromycine	21,1 ± 0,2 <sup>xa</sup>	20,1 ± 0,2 <sup>xa</sup>	25,1 ± 0,1 <sup>xa</sup>	28,2 ± 0,1 <sup>ax</sup>	ND
Fluconazole	10,2 ± 0,2	11,1 ± 0,2	10,1 ± 0,2	11,1 ± 0,1	25,1 ± 0,2
Ciprofloxacine	28,2 ± 0,2	27,2 ± 0,1	18,1 ± 0,1	29,2 ± 0,1	10,1 ± 0,4
EM feuilles 50	1,2 ± 0,1	11,1 ± 0,2 <sup>xa</sup>	10,1 ± 0,1	8,1 ± 0,1	7,1 ± 0,2
EM Feuilles 100	6,2 ± 0,2	12,2 ± 0,2 <sup>xa</sup>	12,1 ± 0,2	9,1 ± 0,2	5,2 ± 0,2
EM Fruits 50	16,1 ± 0,1 <sup>xc</sup>	15,2 ± 0,2	12,2 ± 0,1	13,1 ± 0,1	14,1 ± 0,1 <sup>ya</sup>
EM Fruits 100	20,2 ± 0,1	19,1 ± 0,1	18,2 ± 0,2 <sup>xa</sup>	17,1 ± 0,2	11,5 ± 0,2 <sup>ya</sup>
EA Feuilles50	3,1 ± 0,2	10,1 ± 0,2 <sup>xa</sup>	10,1 ± 0,2	5,1 ± 0,2	8,1 ± 0,1
EA Feuilles100	9,2 ± 0,2	11,1 ± 0,1 <sup>xa</sup>	12,2 ± 0,2 <sup>xa</sup>	8,1 ± 0,2	7,1 ± 0,2
EA Fruits 50	20,1 ± 0,2	18,1 ± 0,1	19,1 ± 0,2	17,1 ± 0,2 <sup>a</sup>	19,2 ± 0,1
EA Fruits 100	24,1 ± 0,2 <sup>xc</sup>	22,1 ± 0,1	23,2 ± 0,2	21,2 ± 0,2	23,2 ± 0,1

**EM Feuilles 50** : Extrait méthanolique des feuilles à 50 µg/mL ; **EA Fruit 100** : Extrait aqueux des fruits à 100 µg/mL ; ( $\bar{X} \pm S$ , n=3); **EM** : extrait méthanolique, **EA** : extrait aqueux ; <sup>x</sup> Comparaison avec la ciprofloxacine ; <sup>y</sup> comparaison avec la fluconazole par le test ANOVA à une voie. A p<0,05 la différence est considérée comme statistiquement significative <sup>a</sup> p < 0,01 ; <sup>b</sup> p < 0,001 ; <sup>c</sup> p < 0,0001.

Nous illustrons les différentes interactions sur la figure 39.



**Figure 39. Sensibilité de quelques souches microbiennes aux extraits de *Dialium angolense* sur quelques souches.**

## 2. Effets des extraits actifs en fonction de CMI et CMB

Les différentes valeurs de CMI et CMB ainsi que l'effet des différents extraits sur les différentes souches sont consignés dans le tableau XLI.

**Tableau XLI. Concentration minimale inhibitrice (CMI), concentration minimale microbicide (CMM) et effet des extraits**

	Souche microbienne	CMI ( $\mu\text{g/mL}$ )	CMM ( $\mu\text{g/mL}$ )	CMM CMI	Effet
Fluconazole	<i>Candida albicans</i>	< 1	< 1	NA	NA
Ciprofloxacine	<i>Escherichia coli</i>	< 1	< 1	NA	NA
	<i>Salmonella typhi</i>	< 1	< 1	NA	NA
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	< 1	< 1	NA	NA
	<i>Staphylococcus aureus</i>	< 1	< 1	NA	NA
	<i>Candida albicans</i>	< 1	< 1	NA	NA
Extrait méthanoliques des feuilles	<i>Escherichia coli</i>	500	500	1	Bactéricide
	<i>Salmonella typhi</i>	31,2	31,2	1	Bactéricide
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12,5	500	40	Bactériostatique
	<i>Staphylococcus aureus</i>	500	500	1	Bactéricide
	<i>Candida albicans</i>	500	500	1	Fongicide
Extrait méthanoliques des fruits	<i>Escherichia coli</i>	500	500	1	Bactéricide
	<i>Salmonella typhi</i>	62,5	125	4	Bactériostatique
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3,9	15,6	4	Bactériostatique
	<i>Staphylococcus aureus</i>	250	250	1	Bactéricide
	<i>Candida albicans</i>	31,2	31,2	1	Fongicide
Extrait aqueux des feuilles	<i>Escherichia coli</i>	500	500	1	Bactéricide
	<i>Salmonella typhi</i>	3,9	15,6	4	Bactériostatique
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	31,25	31,25	1	Bactéricide
	<i>Staphylococcus aureus</i>	500	500	1	Bactéricide
	<i>Candida albicans</i>	125	125	1	Fongicide
Extrait aqueux des fruits	<i>Escherichia coli</i>	1,9	7,8	4	Bactériostatique
	<i>Salmonella typhi</i>	7,8	7,8	1	Bactéricide
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3,9	15,6	4	Bactériostatique
	<i>Staphylococcus aureus</i>	31,25	62,5	2	Bactéricide
	<i>Candida albicans</i>	1,9	31,25	16	Fongistatique

CMM : Concentration minimale microbicide ; NA : Non applicable

Dans cette étude, en s'inspirant de la classification des extraits selon Kuete (Dzotam *et al.*, 2016), nous avons catégorisé les extraits comme suit : i) extraits à très forte activité, si  $\text{CMI} \leq 5 \mu\text{g/mL}$  ; ii) extrait à forte activité si  $5 \mu\text{g/mL} < \text{CMI} \leq 50 \mu\text{g/mL}$  ; iii) extrait actif si  $50 \mu\text{g/mL} < \text{CMI} \leq 100 \mu\text{g/mL}$  ; iv) extraits modérément actifs :  $100 \mu\text{g/mL} < \text{CMI} \leq 625 \mu\text{g/mL}$  et v) extrait à faible activité si  $\text{CMI} > 625 \mu\text{g/mL}$ . Selon cette classification, tous les extraits ont été tout au moins modérément actifs. La ciprofloxacine a été active sur tous les germes et la fluconazole sur *C. albicans* (Tableau XLI). L'extrait aqueux des feuilles a présenté des CMI  $< 100 \mu\text{g/mL}$  sur toutes les souches et peut de ce fait, être considéré comme l'extrait le plus intéressant du point de vue activité antimicrobienne.

Rappelons que c'est l'extrait aqueux qui est utilisé en médecine traditionnelle contre l'affection malarique. L'extrait méthanolique duquel, l'apigénine a été isolé au cours de cette étude, n'est

actif que sur *Streptococcus pneumoniae* et *Salmonella typhi*, ce qui laisse suggérer qu'il peut être utilisé dans le cas des co-infections malaria-fièvre typhoïde. Plusieurs cas de co-infection *Plasmodium falciparum* – *Salmonella typhi* sont rapportés. Les exemples des travaux de Sümer *et al.* (2014) au Pakistan, Chowdhury *et al.* (2010) au Bangladesh et la revue de la littérature de Takem *et al.* (2014) montrent que cette réalité n'est pas propre à la RDC mais des pays endémiques de la malaria. Dans ce contexte, de substances à la fois antiplasmodiales et antibactériennes comme les feuilles de *Dialium angolense*, sont intéressantes.

Quelques espèces du genre *Dialium* ont antérieurement été étudiées pour l'activité antimicrobienne dont *Dialium guineense* Willd est la plus étudiée. Les fruits de *D. angolense* possèderaient une activité antimicrobienne supérieure à celle rapportée pour les fruits de *Dialium guineense* Willd sur les souches *E. coli* : CMI = 225 mg/mL, *S. typhi* : CMI = 150 mg/mL, *S. pneumoniae* : CMI= CMI= 225 mg/mL, *S. aureus* : CMI= 225 mg/mL et *C. albicans* : CMI >200 mg/mL (Ajiboye *et al.*, 2015 ; Ajiboye *et al.*, 2018) et ces souches précitées seraient plus sensibles à *D. angolense* que *Dialium guineense* Willd (Okeke *et al.*, 2016). La plante a été également plus active sur *E. coli* que *D. indum* L : CMI = 3,125 mg/mL (Abdallah & Muhammad, 2018). Par ailleurs, *E. coli*, *S. aureus* et *C. albicans* seraient plus sensibles à *D. angolense* qu'aux fruits de *Dialium corbisieri* Staner et *Dialium gossweileri* Baker f. (Maloueki *et al.*, 2015).

S'agissant des feuilles, elles seraient plus actives que celles de *Dialium ovoideum* Thwaites : CMI = 6,25 mg/mL sur *S. aureus* et sur *E. coli* (Bulugahapitiya *et al.*, 2020) ou *D. indum* L : CMI = 6,25 mg/mL sur *E. coli* (Abdallah & Muhammad, 2018) ou *Dialium guineense* Willd: MIC = 13,9 mg/mL sur *E. coli*, 11,7 mg/mL sur *S. aureus* et 12,7 mg/mL sur *S. typhi* et 15 mg/mL sur *C. albicans* (Osugwu & Eme, 2013 ; Ogu *et al.*, 2013). En plus, *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans* se revelent plus sensibles à ses feuilles qu'aux feuilles de *Dialium guineense* Willd (Uche *et al.*, 2019) et *D. indum* L (Doughari, 2006).

Les extraits aqueux et méthanoliques des feuilles et fruits de *Dialium angolense* sont actives sur des germes aussi bien gram (+) que gram (-). Ils sont particulièrement très actifs sur *S. typhi* et *S. pneumoniae* éventuellement grâce aux différents groupes phytochimiques identifiés au sein de la plante lors du criblage phytochimique et à son potentiel antioxydant très prometteur. Cette plante constitue ainsi un candidat intéressant pour un criblage phytochimique approfondi en vue d'isoler des composés responsables de cette activité antimicrobienne avec espoir que ces composés soient également actifs sur les souches plasmodiales.

### II.4.5.3. Activité hépatoprotectrice des extraits des feuilles de *Dialium angolense* sur le modèle *Cavia porcellus* après intoxication par le paracétamol

Les feuilles de *D. angolense* sont utilisées en médecine traditionnelle congolaise comme médicaments principalement contre le paludisme. Or, plusieurs médicaments ont été rapportés comme inducteurs des hépatopathies (Björnsson, 2016 ; Kullak-Ublick *et al.*, 2017) en ce y compris les antipaludéens actuels, notamment ceux de la classe des quinoléines et des endo peroxydes (Taylor & White, 2004 ; Niknahad *et al.*, 2016 ; Reuling *et al.*, 2018). Par ailleurs, il est rapporté que la cause principale de retrait des médicaments par la FDA (Food Drug Administration), est leur induction de l'hépatotoxicité. Il est donc intéressant tout en validant l'activité de plantes utilisées en médecine traditionnelle, d'évaluer, tant que faire se peut, leur éventuelle hépatotoxicité. Dans cette section nous présentons les résultats de l'évaluation des propriétés anti-hépatotoxiques et hépatoprotectrices *stricto ensu* des extraits méthanoliques et aqueux des feuilles de *D. angolense* dont nous venons de rapporter les activités, antimalariques, antioxydantes et antimicrobiennes. La propriété anti-hépatotoxique est évaluée lorsque l'intoxication par le paracétamol intervient après l'administration des extraits et la propriété hépatoprotectrice *stricto sensu* est évaluée lorsque l'intoxication au paracétamol intervient avant l'administration des extraits.

L'évaluation de l'activité des extraits sur les cellules hépatiques s'est effectuée à trois niveaux : l'effet de l'extrait sur la toxicité induite par le paracétamol et l'effet de l'extrait sur l'évolution pondérale. L'observation des coupes histologiques du tissu hépatique a permis de conclure les analyses.

#### 1. Effet des extraits de *D. angolense* administrés avant l'intoxication au paracétamol (PCM) sur les lésions hépatiques induites par le paracétamol (PCM)

Afin d'apprécier le degré d'hépatotoxicité induit par le PCM d'une part et l'effet anti-hépatotoxique des extraits d'autre part, les taux sériques d'alanine transaminase (ALT), d'aspartate transaminase (AST), de phosphatase alcaline (PAL) et de la bilirubine totale (BT) ont été dosés. Comme le montre le tableau XLII, les taux d'ALT, d'AST de PAL et de BT sériques dans le groupe contrôle de toxicité (CTox) ont été significativement élevés atteignant même le double des valeurs observées dans le groupe de contrôle de normalité (CNor) laissant ainsi suggérer que l'intoxication induite par le paracétamol a été effective. En revanche, le traitement par les extraits de *D. angolense* a diminué de manière significative ( $p < 0,0001$ ) les taux sériques de ces biomarqueurs sus évoqués chez les cobayes exposés au PCM exprimant ainsi de manière très intéressante l'activité anti-hépatotoxique des extraits de la plante (Tableau XLII).

**Tableau XLII. Taux sériques des transaminases, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine totale**

		<b>AST</b>	<b>ALT</b>	<b>PAL</b>	<b>BT</b>
	Normes	28-68	29-69	55 – 100	0,0- 0,9
<b>Groupe</b>	<b>Traitement</b>	<b>UI/L</b>	<b>UI/L</b>	<b>UI/L</b>	<b>UI/L</b>
C Nor	NaCl 0,9 %	29,3 ± 0,8 <sup>xd</sup>	30,3 ± 1,1 <sup>xd</sup>	55,7 ± 0,4 <sup>xd</sup>	0,09 ± 0,02 <sup>xd</sup>
CoTox	PCM	85,7 ± 5,0	94,0 ± 3,1	112,0 ± 1,1	1,16 ± 0,03
SYL	100 mg/kg + PCM	29,3 ± 1,3 <sup>xd</sup>	30,4 ± 1,2 <sup>xd</sup>	56,6 ± 0,6 <sup>xd</sup>	0,10 ± 0,03 <sup>xd</sup>
PSYEA	300 mg/kg + PCM	35,9 ± 0,6 <sup>xdydz</sup>	35,0 ± 0,8 <sup>xdya</sup>	69,1 ± 0,5 <sup>xdydzd</sup>	0,16 ± 0,05 <sup>xd</sup>
EADAL	150 mg/kg + PCM	42,3 ± 1,1 <sup>xdydzd</sup>	41,8 ± 1,5 <sup>xdydzc</sup>	43,1 ± 1,3 <sup>xdydzd</sup>	0,17 ± 0,05 <sup>xd</sup>
EMDAL	150 mg/kg + PCM	42,7 ± 1,2 <sup>xdydzd</sup>	43,1 ± 1,3 <sup>xdydzc</sup>	73,1 ± 0,6 <sup>xdydzd</sup>	0,19 ± 0,05 <sup>xd</sup>
EADAL	300 mg/kg + PCM	32,4 ± 1,3 <sup>xdydzd</sup>	32,3 ± 0,7 <sup>xd</sup>	33,5 ± 0,9 <sup>xdydzd</sup>	0,12 ± 0,02 <sup>xd</sup>
EMDAL	300 mg/kg + PCM	34,1 ± 1,1 <sup>xdydzd</sup>	33,5 ± 0,9 <sup>xd</sup>	62,4 ± 0,3 <sup>xdydzd</sup>	0,13 ± 0,02 <sup>xd</sup>

CNor : Contrôle de normalité ; CTox : Contrôle de toxicité ; SYL : Silimarine est utilisé comme le contrôle d'activité ; PSYEA : Extrait aqueux de *Psidium guajava* est utilisé comme un autre contrôle interne d'activité ; PCM : Paracétamol 1g/kg/j pour 2J ; ALT : Alanine transaminase, PAL : Alkaline phosphatase ; AST : Aspartate transaminase. Résultats exprimés sous forme de moyenne ± écart-type ; n=5 ; Comparaison avec ANOVA : comparaison multiple avec le test de Dunnett ; seuil de décision p < 0,05 ; p<sup>x</sup> Comparaison avec le contrôle de toxicité, y Comparaison par rapport à PSYEA, z comparaison avec l'extrait aqueux correspondant. a p < 0,01 ; b p < 0,001 et c p < 0,0001.

Le paracétamol (PCM) est l'un des antipyrétiques et analgésiques les plus utilisés (Kamel Escalante *et al.*, 2019), cependant aux doses élevées, il induit une hépatotoxicité qui se traduit par des lésions hépatiques graves et même une insuffisance hépatique aiguë. Il a pour ce faire largement été utilisé pour induire des lésions hépatiques aiguës dans des modèles animaux en vue d'évaluer l'effet des substances hépatoprotectrices (Watkins *et al.*, 2006 ; Rubin *et al.*, 2019 ; McGreal *et al.*, 2018 ; Huang *et al.*, 2018b ; Lee *et al.*, 2018 ; Dokunmu *et al.*, 2018). Dans les modèles expérimentaux, le PCM est préféré aux autres substances toxiques comme le tétrachlorure de carbone (Arige *et al.*, 2017) puisqu'il induit une toxicité moins brutale et peut facilement être comparé aux substances testées, appelées à être utilisées chez l'homme.

Les lésions hépatiques induites par le PCM ne sont pas directement causées par le médicament lui-même. Effet, aux doses élevées, le paracétamol est oxydé par le cytochrome P-450 2E1 (CYP2E1) en N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), nocif et hautement réactif (Kang *et al.*, 2020). A l'état normal, ce métabolite se conjugue rapidement avec le glutathion (GSH) pour être excrété dans les urines (Akbari *et al.*, 2018). En revanche, lorsque le taux de NAPQI formé est supérieur au GSH disponible, le NAPQI libre réagit avec les macromolécules cellulaires en formant notamment une liaison covalente avec des protéines intracellulaires contenant des groupements sulfhydryle, induisant ainsi une nécrose hépatique centro-lobulaire (Mailloux *et al.*, 2020). Il peut s'en suivre une perturbation de l'homéostasie calcique, un dysfonctionnement

mitochondrial et un stress oxydatif entraînant un endommagement cellulaire responsable de la nécrose (Jaeschke *et al.*, 2012 ; Du *et al.*, 2016 ; Yan *et al.*, 2018).

AST, ALT, PAL et bilirubine, sont des marqueurs habituellement utilisés pour explorer la fonction hépatique (Manokaran *et al.*, 2008 ; Tezcan *et al.*, 2018). L'ALT et l'AST, bien que non spécifiques au foie, sont utilisés comme marqueurs des lésions hépatocellulaires (Church & Watkins, 2018) lorsque leurs taux sériques sont respectivement plus de 2 et 3 fois les seuils normaux (Church & Watkins, 2018). La phosphatase alcaline (ALP) est utilisée pour détecter les lésions cholestatiques, reflétant généralement des lésions des cholangiocytes et/ou de l'intégrité de la membrane canaliculaire alors que la bilirubine totale (BT) est quantifiée pour caractériser la fonction hépatique globale lors de lésions hépatocellulaires (Kwo *et al.*, 2017, Eaton *et al.*, 2019). Les taux sériques de ces biomarqueurs sont anormalement élevés en cas d'une atteinte hépatique (Ahmed *et al.*, 2018 ; Kim, 2019) et sensiblement baissées après administration d'une substance hépatoprotectrice (Okokon *et al.*, 2017 ; Ved *et al.*, 2017 ; Moshai-Nezhad *et al.*, 2019). Au cours de cette étude, l'administration des extraits méthanoliques et aqueux des feuilles de *D. angolense*, aux doses de 150 et 300 mg/kg de poids, préalablement intoxiqués au paracétamol, a sensiblement baissé et normalisé les taux de ces biomarqueurs chez les cobayes, montrant ainsi leurs effets anti-hépatotoxiques. L'effet anti-hépatotoxique des plantes serait dû à leurs composés qui possèdent les propriétés de piégeage des radicaux libres conduisant ainsi à l'inhibition de la peroxydation lipidique et la préservation de la membrane cellulaire (Azarmehr *et al.*, 2019 ; Liu *et al.*, 2019).

Pour déterminer le degré de l'effet anti-hépatotoxique, nous avons calculé le taux de protection de la fonction hépatique (TPFH) à partir de l'activité enzymatique chez les cobayes des groupes de contrôle de toxicité, de contrôle de normalité ainsi que ceux des groupes tests.

L'administration des extraits ou des contrôles positifs d'activité, avant l'intoxication au paracétamol, a offert une protection de l'activité des transaminases voisine de 100 % (98-99%) pour les cobayes traités avec la silymarine à 100 mg/kg ; elle a néanmoins été très variable (58-82%) chez les cobayes traités avec 150 mg/kg d'extraits de *D. angolense* ou l'extrait aqueux des feuilles de *Psidium guajava* (77-92 %).

Tableau XLIII. Taux de protection de la fonction hépatique ( $\bar{X} \pm S$ , n=3).

Traitement	TRFH (%) M $\pm$ SD			
	AST	ALT	PAL	
SYL	100 mg/kg + PCM	99,8 $\pm$ 0,1	99,8 $\pm$ 0,1	98,1 $\pm$ 0,1
PSY	300 mg/kg + PCM	92,6 $\pm$ 0,8 <sup>xd</sup>	88,2 $\pm$ 0,2 <sup>xd</sup>	77,4 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>
EADA	150 mg/kg + PCM	81,2 $\pm$ 0,4 <sup>xdyd</sup>	76,9 $\pm$ 0,6 <sup>xdyd</sup>	58,8 $\pm$ 0,5 <sup>xdyd</sup>
EMDA	150 mg/kg + PCM	79,9 $\pm$ 0,9 <sup>xdyd</sup>	76,2 $\pm$ 0,8 <sup>xdyd</sup>	57,9 $\pm$ 0,9 <sup>xdyd</sup>
EADA	300 mg/kg + PCM	96,9 $\pm$ 0,9 <sup>xd</sup>	94,5 $\pm$ 0,4 <sup>xd</sup>	79,2 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>
EMDA	300 mg/kg + PCM	94,7 $\pm$ 0,3 <sup>xd</sup>	91,5 $\pm$ 0,7 <sup>xd</sup>	77,9 $\pm$ 0,4 <sup>xd</sup>

CNor : Contrôle de normalité ; CTox : Contrôle de toxicité ; SYL : Silimarineest utilisé comme le contrôle d'activité ; PSYEA : Extrait aqueux de *Psidium guajava* est utilisé comme un autre contrôle interne extrait d'activité. Comparaison avec ANOVA : comparaison multiple avec le test de Tukey ; Seuil de décision, p < 0,05 ; <sup>x</sup> Comparaison avec le control de toxicité, <sup>y</sup> comparaison par apport à PSYEA, <sup>z</sup> comparaison avec extrait aqueux correspondant. <sup>a</sup> p < 0,01 ; <sup>b</sup> p < 0,001 et <sup>c</sup> p < 0,0001.

Le taux de protection de l'activité enzymatique offert par *P. guajava* à 300 mg/kg a été statistiquement équivalent à celui des feuilles de *Dialium angolense* à 300 mg/kg, laissant suggérer que la plante sous étude présente une activité anti-hépatotoxique équivalente à celle de *Psidium guajava* dont la propriété hépatoprotectrice est largement rapportée (D'Mello & Rana, 2010 ; Torres-González *et al.*, 2014; Afolabi *et al.*, 2020).

L'activité anti-hépatotoxique de l'extrait aqueux des feuilles de *Psidium guajava* est associée à la présence des composés phénoliques, particulièrement des flavonoïdes, susceptibles de réduire très sensiblement les entités réactives oxygénés grâce à leur pouvoir antioxydant et conséquemment prévenir les dommages cellulaires des hépatocytes (D'Mello & Rana, 2010 ; Zhu *et al.*, 2020). Or, lors du criblage antioxydant, une activité intéressante a été rapportée pour l'extrait aqueux (CI<sub>50</sub> = 1,6  $\pm$  0,1  $\mu$ g /mL) et méthanolique (CI<sub>50</sub> = 0,9  $\pm$  0,1  $\mu$ g /mL) des feuilles de *D. angolense* (Tableau XLIII). Il est donc probable que l'activité anti-hépatotoxique soit en corrélation avec l'activité antioxydante par destruction des radicaux libres. Cette activité serait subséquente à la présence des composés phénoliques dont l'effet protecteur du foie est rapporté, notamment des flavonoïdes (Oh *et al.*, 2004 ; Mandal *et al.*, 2007 ; Ge *et al.*, 2018 ; Huang *et al.*, 2018b) ; He *et al.*, 2019) et des tanins (Sobeh *et al.*, 2017 ; Sobeh *et al.*, 2018), identifiés et dosés au sein de la plante au cours de la présente étude (Tableaux XVI et XXXV).

## 2. Effets des extraits de *Dialium angolense* administrés aux cobayes après l'intoxication sur le poids corporel et l'indice de foie

La variation de poids dans les modèles expérimentaux chez les rongeurs est considérée comme un indicateur d'hépatotoxicité (Brandon-Warner *et al.*, 2012 ; Chen *et al.*, 2019). Au cours de cette étude, les cobayes exposés au paracétamol (PCM), du groupe de contrôle de toxicité ont

montré une augmentation significative de poids corporel ainsi que du ratio poids de foie-poids corporel (WL/WC) en comparaison au groupe contrôle de normalité ( $p < 0,0001$ ), contrairement aux groupes prétraités avec les extraits de *D. angolense* et les contrôles positifs pour lesquels aucune différence n'a été observée suivant la même comparaison (Tableau XLIV).

**Tableau XLIV. Effet des extraits sur le poids de cobayes traités après l'intoxication au paracétamol**

	Dose (mg/kg)	Poids de Cobaye au 1 <sup>er</sup> jour (CW)	Poids de Cobaye au 10 <sup>e</sup> jour (CW)	Poids du foie de cobaye (LW)	Variation de poids corporel ( $\Delta W$ )	Ratio de LW/CW (%)
CNor	NaCl 0,9 %	298,0 $\pm$ 0,2	301,1 $\pm$ 0,1	19,61 $\pm$ 0,0	3,1 $\pm$ 0,2 <sup>xd</sup>	6,5 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>
CTox	PCM	274,0 $\pm$ 0,2	265,2 $\pm$ 0,1	26,12 $\pm$ 0,1	8,8 $\pm$ 0,2	9,8 $\pm$ 0,1
SIL	100 mg/kg + PCM	265,0 $\pm$ 0,3	268,5 $\pm$ 0,1	17,41 $\pm$ 0,0	3,5 $\pm$ 0,2 <sup>xd</sup>	6,5 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>
PSY	300 mg/kg + PCM	277,4 $\pm$ 0,0	280,6 $\pm$ 0,1	18,13 $\pm$ 0,0	3,2 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>	6,5 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>
EMDA	150 mg/kg + PCM	259,0 $\pm$ 0,3	261,3 $\pm$ 0,1	17,91 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,2 <sup>xdydzd</sup>	6,9 $\pm$ 0,1 <sup>xdybz</sup>
EMDA	300 mg/kg + PCM	248,2 $\pm$ 0,0	251,5 $\pm$ 0,2	16,31 $\pm$ 0,1	3,4 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>	6,5 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>
EADA	150 mg/kg + PCM	235,0 $\pm$ 0,2	237,4 $\pm$ 0,2	16,53 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,2 <sup>xdydz</sup>	7,0 $\pm$ 0,1 <sup>xdydz</sup>
EADA	300 mg/kg + PCM	247,1 $\pm$ 0,0	250,5 $\pm$ 0,1	15,29 $\pm$ 0,1	3,4 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>	6,5 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>

SIL : Silimarine; Résultats exprimés sous forme de ( $\bar{X} \pm S$ , n=5); La variation de poids est appréciée en valeur absolue ; Comparaison par ANOVA avec le test de comparaison multiple de Tukey ; Seuil de décision  $p < 0,01$  ; <sup>x</sup> Comparé au groupe contrôle de toxicité (PCM) ; <sup>y</sup> Comparé à la silimarine; <sup>z</sup> comparé au *Psidium guajava* PSY ; <sup>a</sup>  $p < 0,01$  ; <sup>b</sup>  $p < 0,001$  et <sup>c</sup>  $p < 0,0001$ .

L'augmentation de poids observée dans le groupe de contrôle normal de toxicité indique une modification de signes vitaux induit par le PCM et l'absence de variation de poids dans les groupes testés, révèle de manière intéressante que le traitement par les extraits a empêché la détérioration de la fonction métabolique des cobayes du fait de leur exposition au PCM et est en accord avec les travaux antérieures ayant porté sur les plantes hépatoprotectrices (Okokon *et al.*, 2017 ; Ali *et al.*, 2019). Des études ont suggéré que l'augmentation significative du poids du foie par l'administration du PCM était due au blocage, induit par le N-acétyl-quinone imine (NAPQI), de la sécrétion de triglycérides hépatiques dans le plasma (Roy *et al.*, 2006) et des enzymes anabolisants (Abd El-Ghffar *et al.*, 2017).

Ces différentes observations révèlent l'effet anti-hépatotoxique des extraits aqueux et méthanolique des feuilles de *D. angolense* administrés aux cobayes aux doses de 150 et 300 mg/kg avant l'intoxication au paracétamol à 2 g/kg en deux prises per os, une fois par jour.

### 3. Effet des extraits de *Dialium angolense* administrés chez *Cavia porcellus* après l'intoxication au paracétamol

Outre l'effet anti-hépatotoxique qui apprécie l'apport des extraits avant l'intoxication, nous avons également évalué l'effet des extraits en cas d'administration en post-intoxication par l'appréciation des mêmes paramètres (AST, ALT, PAL, BT).

Comparativement au groupe contrôle de normalité, l'administration du paracétamol a provoqué chez les cobayes une hausse des taux sériques des biomarqueurs de la fonction hépatique (AST, ALT, PAL, BT) alors que l'administration des extraits, et des contrôles positifs après l'intoxication au paracétamol, les a sensiblement réduits au point de les ramener dans le seuil de normalité (Tableau XLV).

**Tableau XLV. Taux sériques des biomarqueurs hépatiques chez les cobayes traités aux extraits après l'intoxication au paracétamol**

		AST	ALT	PAL	BT
Normes		28-68	29-69	55 – 100	0,0- 0,9
Groupe	Traitement	UI/L	UI/L	UI/L	UI/L
CNor	NaCl 0,9 %	26,2 ± 0,1 <sup>xd</sup>	30,4 ± 0,3 <sup>xd</sup>	55,7 ± 0,3 <sup>xd</sup>	0,84 ± 0,02 <sup>xd</sup>
CTox	PCM	85,6 ± 0,2	87,3 ± 0,2	116,5 ± 0,2	1,29 ± 0,02
SIL	100 mg/kg + PCM	43,3 ± 0,1 <sup>xd</sup>	43,4 ± 0,3 <sup>xd</sup>	69,2 ± 0,2 <sup>xd</sup>	0,81 ± 0,01 <sup>xd</sup>
PSYEA	300 mg/kg + PCM	58,9 ± 0,1 <sup>xdyd</sup>	57,1 ± 0,1 <sup>xdyd</sup>	85,1 ± 0,1 <sup>xdyd</sup>	0,81 ± 0,01 <sup>xd</sup>
EADA	150 mg/kg + PCM	61,1 ± 0,2 <sup>xdydzd</sup>	62,8 ± 0,1 <sup>xdydzd</sup>	90,1 ± 0,2 <sup>xdydzd</sup>	0,81 ± 0,02 <sup>xd</sup>
EMDA	150 mg/kg + PCM	61,5 ± 0,2 <sup>xdydzd</sup>	62,9 ± 0,1 <sup>xdydzd</sup>	90,6 ± 0,2 <sup>xdydzd</sup>	0,87 ± 0,02 <sup>xd</sup>
EADA	300 mg/kg + PCM	43,8 ± 0,2 <sup>xdyd</sup>	42,3 ± 0,2 <sup>xdyd</sup>	69,4 ± 0,1 <sup>xdyd</sup>	0,81 ± 0,02 <sup>xd</sup>
EMDA	300 mg/kg + PCM	43,6 ± 0,1 <sup>xdyd</sup>	42,5 ± 0,2 <sup>xdyd</sup>	69,8 ± 0,1 <sup>xdyd</sup>	0,81 ± 0,01 <sup>xd</sup>

CNor : Contrôle de normalité ; CTox : Contrôle de toxicité ; SIL : Syllimarine, utilisée comme le contrôle d'activité ; PSYEA : Extrait aqueux de *Psidium guajava*, utilisé comme un autre contrôle interne extrait d'activité ; PCM : Paracétamol 1g/kg/j pour 2J ; ALT : Alanine transaminase, PAL : Alkaline phosphatase ;

AST : Aspartate transaminase. Résultats exprimés sous forme de moyenne ± écart-type ; n=5 ;

Comparaison avec ANOVA : comparaison multiple avec le test de Dunnett ; Seuil de décision  $p < 0,05$  ; <sup>x</sup>

Comparaison avec le contrôle de toxicité, <sup>y</sup> Comparaison par apport à PSYEA, <sup>z</sup> comparaison avec extrait aqueux correspondant. <sup>a</sup>  $p < 0,01$  ; <sup>b</sup>  $p < 0,001$  et <sup>c</sup>  $p < 0,0001$ .

Le fait que l'administration des extraits a réduit sensiblement les hausses des taux sériques des marqueurs de la fonction hépatique observés après l'intoxication au paracétamol traduit l'effet hépato-réparateur des extraits (Ozturk *et al.*, 2009 ; Tenkerian *et al.*, 2015).

Pour apprécier l'ampleur de l'hépatoprotection produit par les extraits, nous avons calculé le taux de la restauration de la fonction hépatique par l'appréciation de la variation de l'activité enzymatique dans le

groupe testé et le groupe intoxiqué en fonction de l'activité observée dans le groupe contrôle de normalité (Tableau XLVI).

Les résultats montrent que la restauration de la fonction enzymatique produite par la silymarine, utilisée comme contrôle positif d'activité hépatoprotectrice, est statistiquement équivalente à celle des extraits de *Dialium angolense* administrés à la dose de 300 mg/kg de poids (70-82 %) et supérieure à celle de l'extrait aqueux des feuilles de *Psidium guajava* (44-60 %). L'activité des extraits de *D. angolense* est dose dépendante.

**Tableau XLVI. Taux de la restauration de la fonction hépatique des cobayes intoxiqués au paracétamol**

	Traitement	TRFH (%)	M ± SD	
		AST	ALT	PAL
Silymarine	100 mg/kg + PCM	71,4 ± 0,1	80,5 ± 0,2	77,7 ± 0,1
Psidium	300 mg/kg + PCM	44,9 ± 0,1 <sup>xd</sup>	60,1 ± 0,1 <sup>xd</sup>	50,4 ± 0,2 <sup>xd</sup>
EADA	150 mg/kg + PCM	41,2 ± 0,4 <sup>xdyd</sup>	51,6 ± 0,1 <sup>xdyd</sup>	58,8 ± 0,5 <sup>xdyd</sup>
EMDA	150 mg/kg + PCM	40,6 ± 0,9 <sup>xdyd</sup>	51,4 ± 0,8 <sup>xdyd</sup>	57,9 ± 0,9 <sup>xdyd</sup>
EADA	300 mg/kg + PCM	70,4 ± 0,9 <sup>yd</sup>	82,2 ± 0,4 <sup>xd</sup>	77,2 ± 0,1 <sup>xd</sup>
EMDA	300 mg/kg + PCM	70,7 ± 0,3 <sup>yd</sup>	81,9 ± 0,7 <sup>yd</sup>	77,9 ± 0,4 <sup>yd</sup>

PCM : paracétamol. Le paracétamol a été administré à 1000 mg/kg de poids/j pendant 2 jours ; Les résultats sont comparés avec ANOVA par le test de Tukey ; Seuil de décision  $p < 0,05$  ; <sup>x</sup> Comparaison avec la silymarine, <sup>y</sup> comparaison par rapport à PSYEA (extrait aqueux de *Psidium guajava*), <sup>z</sup> des extraits de même dose. <sup>a</sup>  $p < 0,01$  ; <sup>b</sup>  $p < 0,001$  et <sup>c</sup>  $p < 0,0001$ .

La silymarine est extraite à partir des grains de *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (Compositae) et elle contient plusieurs flavonoïdes notamment la silybine A et B, l'isosilybine, la silychristine, l'isosilychristine et la silydianine (Aghazadeh *et al.*, 2011 ; Petrásková *et al.*, 2020) impliqués dans son activité hépatoprotectrice (Šuk *et al.*, 2019). Au cours de cette étude, des flavonoïdes, dont l'activité hépatoprotectrice est rapportée, ont été identifiés chez *Dialium angolense*. C'est le cas notamment de la quercétine (Eftekhari *et al.*, 2017, Pingili *et al.*, 2020), de l'hypéroside (Xie *et al.*, 2016 ; Xing *et al.*, 2020) et de l'apigénine (Rašković *et al.*, 2017 ; Yang & Huang, 2020 ; Yue *et al.*, 2020). Ces composés joueraient un grand rôle dans l'expression de l'activité hépatoprotectrice des feuilles de *Dialium angolense*. Comme pour la silymarine (Papackova *et al.*, 2018), *Dialium angolense* agirait comme hépato-protecteur par inhibition des radicaux libres empêchant ainsi la destruction de la membrane des cellules hépatiques.

#### 4. Effets des extraits de *Dialium angolense* sur le poids corporel et l'indice de foie chez le cobaye intoxiqué à priori au paracétamol

Au cours de cette étude, les cobayes exposés au paracétamol, du groupe de contrôle de toxicité, ont montré une augmentation significative de poids corporel ainsi que du ratio poids de foie-poids corporel (WL/WC) et ce, en comparaison au groupe contrôle de normalité ( $p < 0,0001$ ). En revanche, les groupes prétraités avec les extraits de *D. angolense* et les contrôles positifs n'ont manifesté aucune différence avec le groupe de contrôle de normalité (Tableau XLVII).

**Tableau XLVII. Effet des extraits administrés après l'intoxication au paracétamol sur la variation de poids chez les cobayes**

	Dose (mg/kg)	Poids de Cobaye au 1 <sup>er</sup> jour (CW)	Poids de Cobaye au 10 <sup>e</sup> jour (CW)	Poids du foie de cobaye (LW)	Variation de poids corporel ( $\Delta W$ )	Ratio de LW/CW (%)
CNor	NaCl 0,9 %	257,0 $\pm$ 0,2	360,1 $\pm$ 0,1	19,6 $\pm$ 0,0	3,1 $\pm$ 0,2 <sup>xd</sup>	6,5 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>
CTox	PCM	263,0 $\pm$ 0,2	254,2 $\pm$ 0,1	26,1 $\pm$ 0,1	8,8 $\pm$ 0,2	9,8 $\pm$ 0,1
SIL	100 mg/kg + PCM	254,1 $\pm$ 0,3	257,5 $\pm$ 0,1	17,4 $\pm$ 0,0	3,5 $\pm$ 0,2 <sup>xd</sup>	6,5 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>
PSYEA	300 mg/kg + PCM	266,4 $\pm$ 0,0	269,6 $\pm$ 0,1	18,1 $\pm$ 0,0	3,2 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>	6,5 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>
EMDA	150 mg/kg + PCM	248,0 $\pm$ 0,3	250,3 $\pm$ 0,1	17,9 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,2 <sup>xdydzd</sup>	6,9 $\pm$ 0,1 <sup>xdybz</sup>
EMDA	300 mg/kg + PCM	237,2 $\pm$ 0,0	240,5 $\pm$ 0,2	16,3 $\pm$ 0,1	3,4 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>	6,5 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>
EADA	150 mg/kg + PCM	224,0 $\pm$ 0,2	226,4 $\pm$ 0,2	16,5 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,2 <sup>xdydzc</sup>	7,0 $\pm$ 0,1 <sup>xdydcz</sup>
EADA	300 mg/kg + PCM	236,2 $\pm$ 0,0	239,5 $\pm$ 0,1	15,3 $\pm$ 0,1	3,4 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>	6,5 $\pm$ 0,1 <sup>xd</sup>

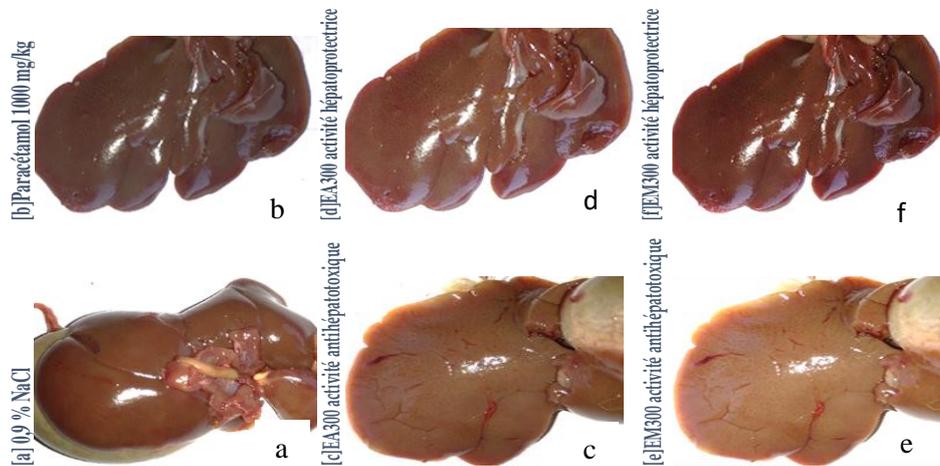
SIL : Silymarine ; Résultats exprimés sous forme de ( $\bar{X} \pm S$ , n=3). La variation de poids est appréciée en valeur absolue ; Comparaison par ANOVA avec le test de comparaison multiple de Tukey ; Seuil de décision  $p < 0,01$ , <sup>x</sup> Comparé au groupe contrôle de toxicité (PCM) ; <sup>y</sup> Comparé à la silymarine ; <sup>z</sup> comparé au *Psidium guajava* PSY ; <sup>a</sup>  $p < 0,01$  ; <sup>b</sup>  $p < 0,001$  et <sup>c</sup>  $p < 0,0001$ .

Des études ont montré que l'administration du paracétamol en pré-traitement chez les rongeurs produit une augmentation des poids des foies des souris exposées comme une des indications de l'intoxication. C'est le cas notamment des études réalisées avec l'extrait méthanolique des feuilles de *Bauhinia purpurea* (Yahya *et al.*, 2013), et des fruits de l'extrait aqueux de *Psidium guajava* (Raj Kapoor *et al.*, 2002). Les résultats de cette étude s'inscrivent donc dans la lignée de ces travaux antérieurs et traduisent l'hépatotoxicité provoqué par l'administration du paracétamol aux cobayes, au cours de la présente étude.

#### 5. Examens macro et microscopique du foie de *Cavia porcellus* intoxiqués au paracétamol et traités par les extraits de *Dialium angolense*

Les observations visuelles réalisées sur les foies prélevés chez *Cavia porcellus* montrent un changement de coloration dans le groupe qui a reçu le paracétamol sans être soigné (Figure 40b) en comparaison au groupe qui a reçu la solution physiologique sans être intoxiqué. Des

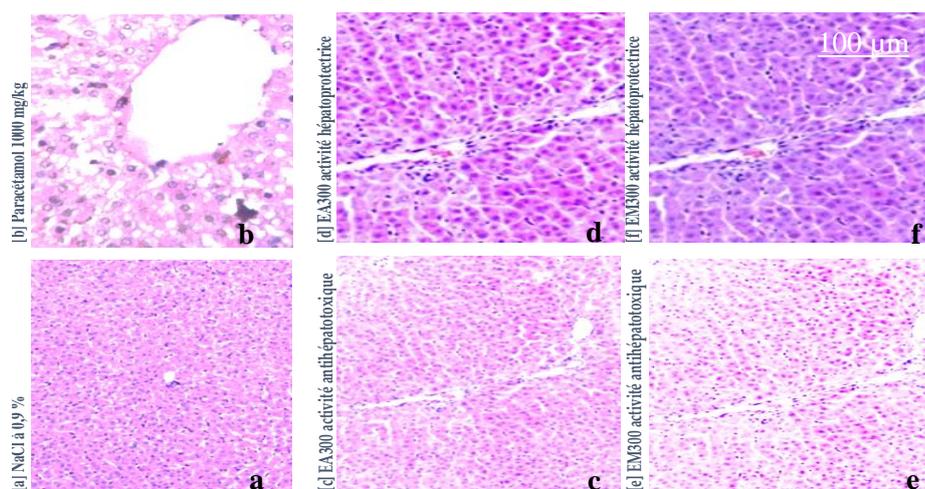
différences de coloration mais qui se rapprochent plus de groupe de contrôle (Figure 40a) sont également observées dans des groupes qui après intoxication ont été traités par les extraits (figure 40 c et e). Il en est de même des groupes traités puis intoxiqués (Figure 40 d et f).



**Figure 40. Observations macroscopiques des foies chez *Cavia porcellus* lors de l'évaluation de l'activité sur les hépatocytes.**

Groupe contrôle de normalité (a), Groupe de contrôle de toxicité (b), groupe traité par 300 mg/kg d'extrait :aqueux (c : activité antihépatotoxique), d : activité hépatoprotectrice *stricto sensu*), groupe traité par 300 mg/kg extrait méthanolique : e (antihépatotoxique), f (hépatoprotectrice).

L'examen histologique du tissu hépatique des cobayes du groupe contrôle de toxicité montre d'importantes différences avec le tissu hépatique des rats non intoxiqués. La différence est également observée entre les tissus hépatiques des groupes traités par les extraits en comparaison au groupe intoxiqué (Figure 41).



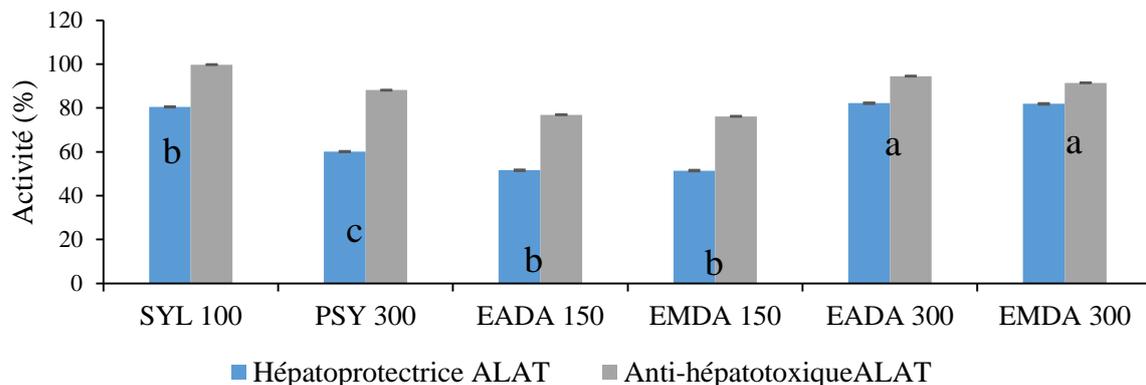
**Figure 41. Parenchymes hépatiques des différents groupes après une coupe histologique du foie (x100) des cobayes : (a) cobayes normaux, (b) contrôle de toxicité, (c)-(f) groupes essais.**

En effet, l'administration *per os* du paracétamol induit une nécrose hépatique chez les cobayes et cette nécrose s'observe par une large zone blanche (Figure 41b). Cependant, l'examen

histologique du tissu hépatique des groupes pré (Figures 41 d et f) et post (Figures 41 c et e) traités avec les extraits méthanolique et aqueux de *D. angolense* montre une réduction de la nécrose par diminution de la surface blanche. Les zones blanches devenant de moins en moins visibles comme dans le groupe de contrôle de normalité. Ces observations histologiques sont en accord avec les résultats observés avec les biomarqueurs hépatiques (Tableaux XLII et XLVI).

## 6. Comparaison entre l'activité anti-hépatotoxique et hépatoprotectrice *stricto sensu* des extraits de *D. angolense*

Une différence statistiquement significative ( $p < 0,01$ ) a été observée entre l'activité anti-hépatotoxique et hépatoprotectrice en faveur de la première et ce, dans tous les groupes tests (Figure 42). Ces résultats montrent que les extraits de *Dialium angolense*, comme l'extrait aqueux de *Psidium guajava* et la silymarine, sont préférentiellement anti-hépatotoxiques.



**Figure 42. Activité anti-hépatotoxique versus activité hépatoprotectrice des extraits aqueux (EA) et méthanoliques (EM) de *Dialium angolense* (DA), la silymarine (SIL) et *Psidium guajava* (PSY).**

Résultats présentés sous forme de  $M \pm SD$  ( $n=5$ ). Comparaison effectuée entre les deux activités aux mêmes doses suivant le test t de Student. EMDA 300 : extrait méthanolique de *Dialium angolense* administré per os à 300 mg/kg de poids aux cobayes.

Cette section vient de montrer que l'extrait aqueux des feuilles de *Dialium angolense*, à la dose utilisée en médecine traditionnelle, soit 150 mg/kg, possède un pouvoir anti-hépatotoxique et hépatoprotecteur. A la dose de 300 mg/kg, les feuilles de cette plante, possèdent une activité anti-hépatotoxique équivalente à celle de l'extrait aqueux des feuilles de *Psidium guajava* à 300 mg/kg de poids et une activité hépatoprotectrice semblable à celle de la silymarine à 100 mg/kg de poids. Ces résultats complètent ainsi le tableau des criblages biologiques réalisés sur les extraits méthanoliques et aqueux des feuilles de *Dialium angolense*.

## CONCLUSION

La flore congolaise, l'une des plus riches au monde, possède de nombreuses plantes dont les vertus médicinales de certaines sont jusqu'à ce jour méconnues. Au cours de cette étude, nous avons recensé des plantes utilisées à Bagira (RD Congo) dans le traitement de la malaria. Parmi ces plantes, nous nous sommes intéressés particulièrement à *Dialium angolense* dont nous avons réalisé un criblage phytochimique et évalué diverses activités biologiques notamment antiplasmodiale, inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne, antioxydante, antimicrobienne, anti-hépatotoxique, et hépatoprotectrice *stricto sensu*.

Les informations ethnobotaniques recueillies au cours d'interviews libres auprès de 85 praticiens de la médecine traditionnelle (âge moyen  $47 \pm 12$  ans ; sexe ratio homme-femme : 2,04 ; expérience de métier :  $12 \pm 5$  ans) de Bagira, ont permis de réunir les plantes ainsi que les recettes utilisées pour la prise en charge de la malaria. Cinquante-trois plantes, en majorité relative des arbres (32 %) ont été répertoriées. Ces plantes sont regroupées en 43 genres issus de 24 familles dominées par les Fabaceae (22,6 %) et les Asteraceae (20,7 %). De ces plantes découlent 83 recettes dont 67 utilisent une seule plante. La feuille et la décoction, à plus de 53 % des citations, l'eau ainsi que l'administration orale, à plus de 89 % des citations, constituent respectivement l'organe, le mode de préparation, le solvant extractif ainsi que le mode d'administration les plus utilisés.

Le criblage phytochimique réalisé par des réactions classiques en solution sur les 53 plantes a identifié plusieurs groupes à potentiel antiplasmodial parmi lesquels des flavonoïdes (81,5 %), et des terpénoïdes (71,5 %) sont les plus fréquents. Parmi les 53 plantes, seules 10 avaient une fréquence de citations  $\geq 11$  et étaient non étudiées du point de vue activité antiplasmodiale. L'évaluation des activités antiplasmodiale et inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne effectuées *in vitro* sur les 10 plantes a mis en évidence les extraits méthanoliques des feuilles de *Dalbergia katangensis* et de *Dialium angolense* comme les plus actifs avec une activité antiplasmodiale de  $CI_{50} = 3,6 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$  et  $CI_{50} = 3,9 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$  (*D. angolense*), une activité inhibitrice de la synthèse de l'hémozoïne de  $CI_{50} = 7,3 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$  (*D. angolense*) et  $CI_{50} = 7,1 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$  (*D. katangensis*). L'intérêt de ces deux plantes a été confirmé par leurs activités antiplasmodiales *in vivo* sur *P. yoelii* et *P. berghei* par le test suppressif de 4 jours (*D. katangensis* avec  $DE_{50}$  allant de 186 à 192,5 mg/Kg et 182,3 mg/kg ; *D. angolense* avec  $DE_{50}$  allant de 180,4 à 191,2 mg/kg). Leur toxicité aiguë, évaluée sur *Mus norvegicus* a révélé que *D. katangensis*, avec une  $DL_{50}$  de 2688,4 (extrait méthanolique) et 8760,6 mg/Kg (extrait aqueux), est modérément toxique contrairement à *Dialium angolense* ( $DL_{50} > 1280$  mg/kg) qui est pratiquement sans danger.

Dans les feuilles de *Dialium angolense*, plante qui a satisfait à tous les critères de sélection, la CCM a permis d'identifier pour la première fois la quercétine (Rf = 1,7), une molécule à activité antiplasmodiale prouvée, ainsi que l'hypéroside (Rf = 0,4). Le fractionnement sur colonne ouverte a permis d'isoler pour la première fois dans le même organe, un flavonoïde identifié par LC-MS/MS<sup>2</sup> comme l'apigénine. Ce composé a présenté une activité antiplasmodiale *in vitro* avec une CI<sub>50</sub> de 23,2 ± 0,1 µg/mL montrant ainsi que l'apigénine est un composant antimalarique présent dans les feuilles de *Dialium angolense*.

Les autres activités évaluées sur les extraits aqueux et méthanoliques des feuilles de *Dialium angolense* ont montré que cette plante est également douée d'activités antioxydante (Extrait méthanolique : CI<sub>50</sub> = 6,1 ± 0,2 µg/mL ; Extrait aqueux : CI<sub>50</sub> = 6,8 ± 0,9 µg/mL), antibactérienne notamment sur *Streptococcus pneumoniae* (Extrait méthanolique : CMI : 3,9 µg/mL) et sur *Salmonella typhi* (Extrait aqueux : CMI : 3,9 µg/mL), anti-hépatotoxique (THR 78 % de l'extrait méthanolique) et hépatoprotectrice (THP : 75 % : extrait méthanolique) intéressantes, susceptibles de contribuer à la prise en charge du paludisme à Bukavu.

Cet ensemble de résultats indique que les plantes utilisées en médecine traditionnelles à Bagira dans le traitement de la malaria sont très prometteuses et renferment des principes intéressants comme l'apigénine, susceptible d'ouvrir la voie vers une nouvelle classe d'antimalariques.

Cette étude ouvre plusieurs perspectives au regard des résultats enregistrés: (i) sur le plan ethnopharmacologique, de nouvelles enquêtes pouvant permettre de couvrir l'étendue de la région du Kivu sont à envisager pour enrichir le répertoire des plantes antimalariques congolaises ; (ii) sur le plan pharmacologique, le mécanisme d'action d'activités observées et particulièrement l'activité antimalarique de l'apigénine est une perspective envisageable ; (iii) sur le plan chimique, l'isolement et la caractérisation des polyphénols particulièrement des flavonoïdes identifiés et dosés au cours de cette étude de même que le criblage de tout le genre *Dialium* dont la RDC dispose du plus grand nombre d'espèces est un autre futur défi à relever; (iv) du point de vue pharmacotechnie, il peut être envisagé un complément d'essais physico-chimique, un essai de formulation d'un médicament traditionnel amélioré (MTA) et des essais analytiques et toxicologiques complémentaires en vue non seulement de constituer une monographie de la plante mais aussi de mettre au point un médicament traditionnel amélioré.

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- Ababsa ZA, Ali WK, Abidli N, Akkal S, Medjroubi K. 2018. Chemical characterization and biological study of the species *Senecio cineraria*. *World Journal of Environmental Biosciences* 7(3): 112-121.
- Abayomi MA, Tanayen JK, Magomere A, Ezeonwumelu JOC. 2017. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of aqueous extract of *Chenopodium opulifolium* Schrad leaves. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology* 6(1): 14-21.
- Abbas AY, Muhammad I, Bilbis LS, Saidu Y, Onu A. 2017. In vitro antimalarial activity of some Nigerian medicinal plants. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 6(6): 885-888.
- Abbas N, Saba T, Rehman A, Mehmood Z, kolivand H, Uddin M, Anjum A. 2019. Plasmodium life cycle stage classification-based quantification of malaria parasitaemia in thin blood smears. *Microscopy Research and Technique* 82: 283–295.
- Abd El-Ghffar EA, El-Nashar HAS, Eldahshan OA, Singab ANB. 2017. GC-MS analysis and hepatoprotective activity of the n-hexane extract of *Acrocarpus fraxinifolius* leaves against paracetamol-induced hepatotoxicity in male albino rats. *Pharmaceutical Biology*. 55(1): 441–449.
- Abdallah MS and Muhammad AC. 2018. Antibacterial activity of leaves and fruits extracts of *Tamarindus indica* against clinical isolates of *E. coli* and Shigella at Potiskum yobe State Nigeria. *Journal of Analytical & pharmaceutical Research* 7(5): 606-609.
- Abdelgadir HA, Van Staden J. 2013. Ethnobotany, ethnopharmacology and toxicity of *Jatropha curcas* L. (Euphorbiaceae): A review. *South African Journal of Botany* 88: 204–218.
- Abdel-Sattar E, Harraz FM, Al-Ansari SMA, El-Mekawy S, Ichino CH, Kiyohara H, Otaguro K, Omura S, Yamada H. 2009. Antiplasmodial and antitrypanosomal activity of plants from the Kingdom of Saudi Arabia. *Journal of Natural Medicine* 63: 232–239.
- Abdel-Sattar E, Shehab N, Harraz F, Ghareib S. 2014. Antioxidant and hepatoprotective activities of some Saudi medicinal plants. *International Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 3(4): 24-36.
- Abdullahi MI, Iliya I, Haruna A, Sule M, Musa A, Abdullahi MS. 2010. Preliminary phytochemical and antimicrobial investigations of leaf extracts of *Ochna schweinfurthiana* (Ochnaceae). *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 4(2): 083-086.
- Abera B. 2014. Medicinal plants used in traditional medicine by Oromo people, Ghimbi District, Southwest Ethiopia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 10:40.
- Abiodun O, Gbotosho G, Ajaiyeoba E, Happi T, Falade M, Wittlin S, Sowunmi A, Brun R, Oduola A. 2011. In vitro antiplasmodial activity and toxicity assessment of some plants from Nigerian ethnomedicine. *Pharmaceutical Biology* 49(1): 9–14.
- Abisch E, Reichstein T. 1960. Orientierende chemische Untersuchung einiger Apocynaceen. *Helvetica Chimica Acta* 4(5): 1844-1861.
- Aboelsoud N. 2010. Herbal medicine in ancient Egypt. *Journal of Medicinal Plants Research* 4: 082–086.
- Addae-Kyereme J, Croft SL, Kendrick H, Wright CW. 2001. Antiplasmodial activities of some Ghanaian plants traditionally used for fever/malaria treatment and of some alkaloids isolated from *Pleiocarpa mutica*; in vivo antimalarial activity of pleiocarpine. *Journal of Ethnopharmacology* 76 (1): 99-103.
- Adehossi É, Bâ Fall K, Baldin B, Berrebi Al, Berry A, Beytout J, Botelho-Nevers E, Bouchaud Ol, Boussinesq M, Bouvet E, et al. 2014. e-Pilly TROP: Maladies infectieuses tropicales. Alinéa Plus, <http://www.infectiologie.com/site/livres.php> [Accessed 2015/01/27].
- Adejumo OE, Owa-Agbanah IS, Kolapo AL, Ayoola MD. 2011. Phytochemical and antisickling activities of *Entandrophragma utile*, *Chenopodium ambrosioides* and *Petiveria alliacea*. *Journal of medicinal plants research* 5(9):1531-1535.
- Ademoye MA, Lajide L, Owolabi BJ. 2018. Phytochemical and antioxidants screening of *Chrysophyllum albidum*, *Mezoneuron benthamianum*, *Phyllanthus muellerianus* and *Acalypha fimbriata*. *International journal of Science* 7(11): 8-18.
- Adeoye AO, Olanlokun JO, Tijani H, Lawal SO, Babarinde CO, Akinwole MT, Bewaji CO. 2019. Molecular docking analysis of apigenin and quercetin from ethylacetate fraction of *Adansonia digitata* with malaria-associated calcium transport protein: An *in silico* approach. *Heliyon* 5(9): e02248.
- Adepiti AO, Elujoba AA, Bolaji OO. 2016. Evaluation of herbal antimalarial MAMA decoction-amodiaquine combination in murine malaria model. *Pharmaceutical Biology* 02(09) : 1–7.
- Adepoju P. 2019. RTS,S malaria vaccine could provide major public health benefits. *The Lancet* 394: 735–736.
- Adinortey M, Galyuon I, Asamoah N. 2013. *Trema orientalis* Linn. Blume: A potential for prospecting for drugs for various uses. *Pharmacognosy Reviews* 7(1): 67.

- Adjileye RAA, Amoussa AMO, Lagnika L. 2019. *Trema orientalis* L. and *Dialium guineense* Wild used to manage hypertension in Bénin: phytochemical study and antioxidant activity. *Journal of Medicinal Plants Studies* **7**(3): 43-48.
- Afolabi AA, Ashamu EA, Oluranti OI. 2020. Ameliorative effect of *Psidium guajava* (L.) leaf aqueous extract on aluminium nitrate-induced liver damage in female Wistar rats. *Clinical Phytoscience* **6**(51): 1-4.
- Afolabi OJ, Simon-Oke IA, Elufisan OO, Oniya MO. 2018. Adulticidal and repellent activities of some botanical oils against malaria mosquito: *Anopheles gambiae* (Diptera: Culicidae). *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences* **7**(1):135–138.
- Afolayan FID, Adegbolagun OM, Irungu B, Kangethe L Orwa J, Anumudu CI. 2016. Antimalarial actions of *Lawsonia inermis*, *Tithonia diversifolia* and *Chromolaena odorata* in combination. *Journal of Ethnopharmacology* **191**: 188–194.
- Afolayan M, Srivedavyasari R, Asekun OT, Familoni OB, Orishadipe A, Zulfiqar F, Ibrahim MA, Ross SA. 2018. Phytochemical study of *Piliostigma thonningii*, a medicinal plant grown in Nigeria. *Medicinal Chemistry Research* **27**(10): 2325–2330.
- Agalya PK, Murugan K, Panneerselvam C, Ponarulselvam S, Hwang J-S, Nicoletti M. 2012. Biolarvicidal and pupicidal potential of silver nanoparticles synthesized using *Euphorbia hirta* against *Anopheles stephensi* Liston (Diptera: Culicidae). *Parasitology Research* **111**(3): 997–1006.
- Agarwal T. 2018. Ethnobotany of the *Euphorbia hirta*. *World Journal of Pharmaceutical Research* **7**(3): 1476-1479.
- Aghazadeh S, Amini R, Yazdanparast R, Ghaffari SH. 2011. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of *Silybum marianum* in treatment of experimental steatohepatitis. *Exp Toxicol Pathol.* **63**(6):569-74.
- Agnandji ST, Lell B, Fernandes JF, Abossolo BP, Methogo BG, Kabwende AL, Soulanoudjingar SS, Fernandes JF, Abossolo BP, Conzelmann M. 2012. A phase 3 trial of RTS, S/AS01 malaria vaccine in African infants. *The New England Journal of Medicine.* **367**: 2284-2295.
- Agoyi EE, Assogbadjo AE, Gouwakinnou G, Okou FAY, Sinsin B. 2014. Ethnobotanical Assessment of *Moringa oleifera* Lam. In Southern Benin (West Africa). *Ethnobotany Research & Applications* **12**:551-560.
- Agyare C, Asase A, Lechtenberg M, Niehues M, Deters A, Hensel A. 2009. An ethnopharmacological survey and in vitro confirmation of ethnopharmacological use of medicinal plants used for wound healing in Bosomtwi-Atwima-Kwanwoma area, Ghana. *Journal of Ethnopharmacology* **125** (2009): 393–403.
- Ahamed AM, Hobiell HA, Modawe GA. 2019. Hematological Changes in Sudanese Patients with *Falciparum malaria* attending elnihoud teaching hospital. *Sudan Journal of Medical Sciences* **14**: 24–30.
- Ahmad F, Anwar F & Hira S. 2016. Review on medicinal importance of Fabaceae family. *Pharmacologyonline* **3**: 151-156.
- Ahmad I, Bashir K, Mohammad IS, Wajid M, Aziz MM. 2013. Phytochemical evaluation and bioactive properties of different parts of *Cassia occidentalis* plant extracts. *Asian Journal of Chemistry* **25**: 9945-9948.
- Ahmad Khan MS, Ahmad I. 2018. Herbal Medicine: Current Trends and Future Prospects. In: Khan *et al.* (eds). New look to phytomedicine advancements in herbal products as novel drug leads. Cambridge, Massachusetts, USA: *Academic Press*, 3-13.
- Ahmad N, Yousaf U, Wahab A, Khan MK, Imran M. 2018. Correlation between oxidative stress and liver toxicity. In: Liver Diseases DOI: 10.13140/RG.2.2.17995.64807.
- Ahmed Z, Ahmed U, Walayat S, Ren J, Martin DK, Moole H, Koppe S, Yong S, Dhillon S. 2018. Liver function tests in identifying patients with liver disease. *Clin Exp Gastroenterol.* **11**:301-307.
- Ajagbonna OP, Adeniran LA & Lawal RI. 2019. Ethnobotanical assessment of plants used to aid parturition in Abuja, Nigeria. *Sokoto Journal of Veterinary Sciences* **17**(1):1-9.
- Ajaiyeoba EO, Ashidi JS, Okpako LC, Houghton PJ, Wright CW. 2008. Antiplasmodial compounds from *Cassia siamea* stem bark extract. *Phytotherapy Research* **22**: 254–255.
- Ajaiyeoba EO, Bolaji OM, Akinboye DO, Falade CO, Gbotosho GO, Ashidi JS. 2005. In vitro anti-plasmodial and cytotoxic activities of plants used as antimalarial agents in the southwest Nigerian ethnomedicine. *Journal of Natural Remedies* **5**: 1–6.
- Ajaiyeoba EO, Bolaji OM, Akinboye DO, Falade CO, Gbotosho GO, Ashidi JS, Okpako LC, Oduola OO, Falade MO, Itiola OA, *et al.* 2005. In vitro anti-plasmodial and cytotoxic activities of plants used as antimalarial agents in the southwest Nigerian ethnomedicine. *Journal of natural remedies* **5**(1): 1 – 6.
- Ajiboye AE, Ameen MTand Adedayo MR 2015. Antimicrobial activity and phytochemical screening of the fruit pulp of *Dialium guineense* (Velvet Tamarind) on some microbial isolates. *Journal of Microbiology and Antimicrobials* **7**(4): 33-41.
- Ajiboye AE, Babatunde SK, Adedayo MR, Busayo AI, Odaibo DA, Ihesie IU. 2018. Antibacterial Activity of the seed of *Dialium guineense* against selected enteric bacteria. *Covenant Journal of Physical and Life Sciences* **6**(2):1–10.

- Ajiboye TO, Ahmad FM, Daisi AO, Yahaya AA, Ibitoye OB, Muritala HF & Sunmonu TO. 2017. Hepatoprotective potential of *Phyllanthus muellarianus* leaf extract: studies on hepatic, oxidative stress, and inflammatory biomarkers. *Pharmaceutical biology* **55** (1): 162-172.
- Akbari M, Shayani-Jam H, Yaftian MR, Parinejad M. 2018. Electrochemical oxidation of acetaminophen in the presence of diclofenac and piroxicam - Synthesis of new derivatives and kinetic investigation of toxic quinone imine/drugs interactions. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **827**: 160-166.
- Akharaiyi RC, Dina AO. 2018. Antimicrobial activities, antioxidant and phytochemical analysis of methanol and aqueous leaf extract of *Phyllanthus muellerianus* (Kuntz) Exell. *International Journal of Pharmacy Research & Technology* **8**: 29-39.
- Akinpelu AD, Awotorebo TO, Agunbiade OM, Aiyegoro AO, and Okoh IA. 2011. Anti-Vibrio and preliminary phytochemical characteristics of crude methanolic extracts of the leaves of *Dialium guineense* (Wild). *Journal of Medicinal Plants Research* **5**(11): 2398-2404.
- Akumu EO. 2007. In-vitro antimalarial activity of *Lantana camara* isolates on chloroquine resistant (W-2) *Plasmodium falciparum* parasite clones. PhD thesis - School of Biological and Physical Sciences-Moi University: Nairobi, Kenya: IV.
- Al Haidari RA. 2018. A review of traditional uses, phytochemicals and bioactivities of the genus Hypoestes. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* **15** (3): 1-17.
- Alaekwe IO, Ajiwe VIE, Ajiwe AC & Aningo GN. 2015. Phytochemical and Anti – Microbial Screening of the Aerial Parts of *Eleusine indica*. *International Journal of Pure & Applied Bioscience* **3** (1): 257-264.
- Alaje DO, owolabi KT, Olakunle TP, Oluoti OJ, Adetuberu IA. 2014. Nutritional, minerals and phytochemical composition of *Garcinia cola* [Bitter cola] and *Aframomum melegueta* [Alligator pepper]. *Journal of environmental science, toxicology and food technology* **8**(1): 86-91.
- Alemu A, Shiferaw Y, Addis Z, Mathewos B, Birhan W. 2013. Effect of malaria on HIV/AIDS transmission and progression. *Parasites and Vectors* **6**: 2–9.
- Ali F, Naz F, Jyoti S, Siddique YH. 2014. Protective Effect of Apigenin against N-Nitrosodiethylamine (NDEA)-Induced Hepatotoxicity in Albino Rats. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* **767**: 13–20.
- Ali H, König GM, Khalid SA, Wright AD, Kaminsky R. 2002. Evaluation of selected Sudanese medicinal plants for their in vitro activity against hemoflagellates, selected bacteria, HIV-1-RT and tyrosine kinase inhibitory, and for cytotoxicity. *Journal of Ethnopharmacology* **83**: 219-228.
- Ali M, Ansari SH, Ahmad S, Sanobar S, Hussain A, Khan SA, Alam S, Ahmad F, Hakeem KR. 2019. Phytochemical and pharmacological approaches of traditional alternate *Cassia occidentalis* L. *Plant and Human Health* **3**: 321–341.
- Ali NES, Awad Elkarim AM, Fageer ASM, Nour AAM. 2012. Physicochemical characteristics of some Acacia gums. *International Journal of Agricultural Research* **7**: 406-413.
- Ali SA, Sharief NH, Mohamed YS. 2019. Hepatoprotective activity of some medicinal plants in Sudan. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* **2019**: 2196315. doi: 10.1155/2019/2196315.
- Allegra M. 2019. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Plants Extract. *Antioxidants* (Basel). **8**(11):549.
- Al-Musayeib NM, Mothana RA, An Matheussen, Cos P, Maes L. 2012. In vitro antiplasmodial, antileishmanial and antitrypanosomal activities of selected medicinal plants used in the traditional Arabian Peninsular region. *BMC Complementary and Alternative Medicine* **12**:49.
- Al-Rehaily AJ, Yousaf M, Ahmad MS, Samoylenko V, Li X-C, Muhammad I, Tahi KEHE. 2015. Chemical and biological study of *Flueggea virosa* native to Saudi Arabia. *Chemistry of Natural Compounds* **51**(1): 187-188.
- Alrekabi DG, Hamad MN. 2018. Phytochemical Investigation of *Sonchus Oleraceus* (Family: Asteraceae) Cultivated in Iraq, isolation, and identification of quercetin and apigenin. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **10**(9): 2242-2248.
- Al-Snafi AE. 2017. Pharmacology and therapeutic potential of *Euphorbia hirta* (Syn: *Euphorbia pilulifera*) - A review. *IOSR Journal of Pharmacy* **7**(3): 7-20.
- Amir A, Cheong FW, Ryan De Silva J, Wee J, Liew K, Lau YL. 2018. Infection and Drug Resistance Dovepress *Plasmodium knowlesi* malaria: current research perspectives. *Infection and Drug Resistance* **11**: 1145–1155.
- Amuri B, Maseho M, Simbi L, Duez P, Byanga K. 2018. Ethnobotanical survey of herbs used in the management of diabetes mellitus in Southern Katanga Area/DR Congo. *The Pan African Medical Journal* **30**:218.
- Amusengeri A, Tata RB, Bishop ÖT. 2020. Understanding the pyrimethamine drug resistance mechanism via combined molecular dynamics and dynamic residue network analysis. *Molecules* **25**: 1–24.

- Andrade-Neto VF, Brandao MG, Oliveira FQ, Casali VW, Njaine B, Zalis MG, Oliveira LA, Krettli AU. 2004. Antimalarial activity of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) ethanol extracts from wild plants collected in various localities or plants cultivated in humus soil. *Phytotherapy Research* **18**:634–639.
- Ang AMG, Enot MM, Baltazar GJD, Alinapon CV, Buncales EO, Barbosa GB. 2019. Antioxidant and cytotoxic activity of the leaf ethanolic extracts of *Tithonia diversifolia* & *Gliricidia sepium* from Bukidnon, Philippines. *Asian Journal of Biological and Life Sciences* **8**(1): 8-15.
- Anisuzzaman M, Rahman AHMM, Harun-Or-Rashid M, Naderuzzaman ATM & Islam AKMR. 2007. An Ethnobotanical Study of Madhupur, Tangail. *Journal of Applied Sciences Research* **3**(7): 519-530.
- Anjana GV, Priya D, Srimathi R, Shantha KB. 2018. A review on medical advantages and chemical constituents of *Carica papaya* LINN. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* **11**(9): 53-57.
- Ankrah N-A, Nyarko AK, Addo PGA, Ofosuhene M, Dzokoto C, Marley E, Addae MM, Ekuban FA. 2003. Evaluation of efficacy and safety of an herbal medicine used for the treatment of malaria. *Phytotherapy Research* **17**: 697–701.
- Ansong D, Seydel KB, Taylor TE. 2020. Malaria. In: Ryan ET, Hill DR, Endy TP, eds. Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases (Tenth Edition). Philadelphia, USA: Elsevier Inc. All, 734–754.
- Antony HA, Parija SC. 2016. Antimalarial drug resistance: An overview. *Tropical Parasitology* **6**(1): 30–41.
- Anywar G, Kakudidi E, Byamukama R, Mukonzo J, Shubert A & Oryem-Origa H. 2019. Indigenous traditional knowledge of medicinal plants used by herbalists in treating opportunistic infections among people living with HIV/AIDS in Uganda. *Journal of Ethnopharmacology* **11**:22-25.
- Ararat-Sarria M, Prado CC, Camargo M, Ospina LT, Camargo PA, Curtidor H, Patarroyo MA. 2020. Sexual forms obtained in a continuous in vitro cultured Colombian strain of *Plasmodium falciparum* (FCB2). *Malaria Journal* **19**: 1–13.
- Arias MH, Deharo E, Valentin A, Garavito G. 2017. Adaptation and optimization of a fluorescence-based assay for in vivo antimalarial drug screening. *Parasitology Research* **116**: 1955–1962.
- Arige SS, Arige SD, Rao AL. 2017. A Review on hepatoprotective activity. *International journal of current Research* **9**(6): 51876-51881.
- Arisue N, Hashimoto T, Kawai S, Honma H, Kume K, Horii T. 2019. Apicoplast phylogeny reveals the position of *Plasmodium vivax* basal to the Asian primate malaria parasite clade. *Scientific Reports* **9**: 1–9.
- Arsule CS & Sable KV. 2017. Preliminary Phytochemical Analysis of *Euphorbia hirta* Linn. Leaves. *International Journal of Life Sciences* **5** (4): 746-748.
- Artanti N, Udin LZ, Hanafi M, Jamilah Kurniasih IR, Primahana G, Anita Y, Sundowo A, Kandace YS. 2017. Bioactivities examination of Cinchona leaves ethanol extracts. *AIP Conference Proceedings* **1803** (1): 1-6.
- Asase A, Akweteyea GA, Achel DG. 2010. Ethnopharmacological use of herbal remedies for the treatment of malaria in the Dangme West District of Ghana. *Journal of Ethnopharmacology* **129**: 367–376.
- Ashidi JS, Houghton PJ, Hylands PJ, Efferth T. 2010. Ethnobotanical survey and cytotoxicity testing of plants of South-western Nigeria used to treat cancer, with isolation of cytotoxic constituents from *Cajanus cajan* Millsp. leaves. *Journal of Ethnopharmacology* **128**: 501–512.
- Ashley E A, Phyto AP. 2018. Drugs in development for Malaria. *Drugs* **78**: 861–879.
- Asong JA, Amoo SO, McGaw LJ, Nkadimeng SM, Aremu AO, Otang-Mbeng W. 2019. Antimicrobial activity, antioxidant potential, cytotoxicity, and phytochemical profiling of four plants locally used against skin diseases. *Plants (Basel)*. **8**(9):350.
- Atawodi SE. 2005. Comparative in vitro trypanocidal activities of petroleum ether, chloroform, methanol and aqueous extracts of some Nigerian savannah plants. *African Journal of Biotechnology* **4** (2):177-182.
- Atindehou KK, Schmid C, Brun R, Koné MW, Traore D. 2004. Antitrypanosomal and antiplasmodial activity of medicinal plants from Côte d'Ivoire. *Journal of Ethnopharmacology* **90**: 221–227.
- Augustino S, Hall JB, Makonda FBS & Ishengoma RC. 2011. Medicinal Resources of the Miombo woodlands of Urumwa, Tanzania: Plants and its uses. *Journal of Medicinal Plants Research* **5**(27): 6352-6372.
- Aung NM, Nyein PP, Kyi MM, Hanson J. 2020. Bacterial Coinfection in adults with severe Malaria. *Clinical Infectious Diseases* [ciaa732](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa732), <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa732> .
- Avana-Tientcheu M, Sime C, Tsobou R, Tchoundjeu Z. 2019. Diversity, ethnobotanical potential and sustainability assessment of plants used by traditional healers to treat cancer in boyo division, North-West Region, Cameroon. *European Journal of Medicinal Plants* **27**: 1–22.
- Awandare GA, Nyarko PB, Aniweh Y, Ayivor-Djanie R, Stoute JA. 2018. *Plasmodium falciparum* strains spontaneously switch invasion phenotype in suspension culture. *Scientific Reports* **8**: 1–10.
- Awe SO, Olajide OA, Oladiran OO, Makinde JM. 1998. Antiplasmodial and antipyretic screening of *Mangifera indica* extract. *Phytotherapy Research* **12**(6):437–438.

- Ayoade GW, Olusi TA, Amoo IA, Eka-ete G-AE. 2014. Composition of some traditional malaria remedies and their antiplasmodial effects on (*Plasmodium berghei*). *International Journal of Scientific and Research Publications* **4**(3): 1-8.
- Azab M. 2013. An interview with Dr. Magda Azab. *Tropical Parasitology* **3**: 170.
- Azarmehr N, Afshar P, Moradi M, Sadeghi H, Sadeghi H, Alipoor B, Khalvati B, Barmoudeh Z, Abbaszadeh-Goudarzi K, Doustimotlagh AH, Doustimotlagh AH. 2019. Hepatoprotective and antioxidant activity of watercress extract on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Heliyon* **5**(7): e02072.
- Azevedo R, Mendes AM, Prudêncio M. 2020. The Impact of Antiretroviral Therapy on malaria parasite transmission. *Frontiers in Microbiology* **10**: 1–9.
- Baah MK, Mensah A, Asante-Kwatia E, Amponsah IK, Forkuo AD, Harley BK, Adjei S. 2020. In vivo antiplasmodial activity of different solvent extracts of *Myrianthus libericus* stem bark and its constituents in *Plasmodium berghei*-infected mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2020**: 1-10.
- Badejo JA, Abiodun OO, Akinola O, Happi CT, Sowunmi A, Gbotosho GO. 2014. Interaction between rifampicin, amodiaquine and artemether in mice infected with chloroquine resistant *Plasmodium berghei*. *Malaria Journal* **13**: 1–6.
- Baek SC, Lee HW, Ryu HW, Kang M-G, Park D, Kim SH, Cho M-L, S-R Oh, Kim H. 2018. Selective inhibition of monoamine oxidase A by hispidol. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **28**(4): 584–588.
- Bajpai O, Pandey J, Chaudhary LB. 2016. Ethnomedicinal Uses of Tree Species by Tharu Tribes in the Himalayan Terai Region of India. *Research Journal of Medicinal Plant* **10** (1): 19-41.
- Bakari A, Mwamba M, Lumbu S, Duez P, Kahumba B. 2018. Ethnobotanical survey of herbs used in the management of diabetes mellitus in Southern Katanga Area/DR Congo. *The Pan African Medical Journal*. **30** :218.
- Bakari AS. 2015. Etude ethnobotanique, chimique et activité biologique de plantes utilisées contre le diabète en médecine traditionnelle congolaise. PhD Thesis, Université de Lubumbashi, Lubumbashi, RD Congo.
- Balagizi I, Kambale F, Ratti E. 2007. Les plantes médicinales du Bushi. Gênes, Italie : Emiliani (Ed). Rapallo.
- Balagizi IK, Mapatano MS, Cihyoka MA. 2005. Lexique et recueil des quelques pratiques en ethnopharmacopée agrovétérinaire du Kivu (2<sup>e</sup> ed). Bukavu, RDC : Centre de Valorisation des Pratiques et Savoirs Locaux.
- Ballhom DJ. 2011. Cyanogenic glycosides in nuts and seeds. In Preedy VR, Watson RR, Patel VB. (ed): Nuts & Seeds in Health and Disease Prevention (1st ed.). London, UK: Academic Press-Elsevier.
- Balouiri M, Sadiki M, Ibsouda SK. 2016. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis* **6**: 71–79.
- Baluku JB, Nassozi S, Gyagenda B, Namanda M, Andia-Biraro I, Worodria W, Byakika-Kibwika P. 2019. Prevalence of Malaria and TB coinfection at a national tuberculosis treatment centre in Uganda. *Journal of Tropical Medicine* **2019**:1-7.
- Bandibabone J, Muhigwa JBB, Agramonte NM, Zawadi B, Ombeni L, Corredor-Medina C, Lawrence GG, Chimanuka B, Irish SR. 2018. Identification of Anopheles species in Sud Kivu, Democratic Republic of Congo, using molecular tools. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **112**: 405–407.
- Baniecki ML, Wirth DF, Clardy J. 2007. High-throughput *Plasmodium falciparum* growth assay for malaria drug discovery. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **51**: 716–723.
- Bapela MJ, Meyer JJM, Kaiser M. 2014. In vitro antiplasmodial screening of ethnopharmacologically selected South African plant species used for the treatment of malaria. *Journal of Ethnopharmacology* **156**: 370–373.
- Bartels H, Bohmer M & Heierli C. 1972. Serum creatinine determination without protein precipitation. *Clinica Chimica Acta* **37**: 193-193.
- Bartoloni A, Zammarchi L. 2012. Clinical aspects of uncomplicated and severe malaria. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* **4**: 1–10.
- Basabose A. 2002. Diet composition of chimpanzees inhabiting the Montane forest of Kahuzi, Democratic Republic of Congo. *American Journal of Primatology* **58**: 1–21.
- Bashige C, Bakari AS, Okusa NP, Kahumba BJ, Lumbu SJ. 2020a. Potential nutrition of leaves and fruits of *Dialium angolense* Welw ex Oliv (Fabaceae) an antimalarial plant from the Eastern of DR Congo. *International Journal of Advanced Research* **8** (06): 336-345.
- Bashige C, Bakari AS, Okusa NP, Lumbu SJ. 2020b. Self-medication with antimalarials drugs in Lubumbashi city (DR Congo). *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences* **12**: 7–20.
- Bashige CV, Bakari AS, Numbi IE, Kalonda ME, Okusa NP, Kahumba BJ, Lumbu SJB. 2018. Criblage Phytochimique et activité antimicrobienne de sept fleurs comestibles utilisées en médecine traditionnelle à Lubumbashi (RDC). *Journal of Applied Biosciences* **124**: 12455-12467.

- Bashige CV, Many MH, Bakari SA, Sangwa KG, Kahumba BJ, Duez P, Lumbu S J-B. 2015. Prévalence et caractéristiques de l'automédication chez les étudiants de 18 à 35 ans résidant au Campus de la Kasapa de l'Université de Lubumbashi. *Pan African Medical Journal*. **21**: 77-107.
- Bashige-Chiribagula V, Bakari-Amuri S, Mbuyi-Kalonji S, Kahumba-Byanga J, Duez P, Lumbu-Simbi JB. 2017a. Étude ethnobotanique, biologique et chimique de plantes réputées anti cariogènes à Lubumbashi – RD Congo. *Phytothérapie* DOI : 10.1007/s10298-017-1152-x
- Bashige-Chiribagula V, Bakari-Amuri S, Mbuyi-Kalonji S, Kahumba-Byanga J, Duez P & Lumbu-Simbi JB. 2017b. Étude ethnobotanique, phytochimique et évaluation de l'activité antiplasmodiale de 13 plantes réputées antipaludéennes dans la commune de la Kenya (Lubumbashi, RDC). *Phytothérapie*. DOI :10.1007/s10298-017-1152-x.
- Basu A, Das AS, Majumder M & Mukhopadhyay R. 2016. Antiatherogenic roles of dietary flavonoids chrysin, quercetin, and luteolin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* **10**(10): 1-8.
- Basuki S, Risamasu PM, Ariami P, Riyanto S. 2018. Origins and spread of novel genetic variants of sulfadoxine – pyrimethamine resistance in *Plasmodium falciparum* isolates in Indonesia. *Malaria Journal* **17**: 1–14.
- Batista PLG, Petacci F, Fernandes JB, Corrêa AG, Vieira PC, da Silva MFGF & Malaspina O. 2002. Biological activity of astilbin from *Dimorphandra mollis* against *Anticarsia gemmatalis* and *Spodoptera frugiperda*. *Pest Management Science* **58**(5):503-7.
- Batista R, De Jesus Silva Júnior A, De Oliveira AB. 2009. Plant-derived antimalarial agents : New leads and efficient phytomedicines. part II. non-alkaloidal natural products. *Molecules* **14**: 3037–3072.
- Bavhure B, Borive M, Kadima J. 2015. Haematic and hepatoprotective potentials of *Hypoestes triflora* aqueous leaf extract in Guinea-pigs. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **5**(9): 3726-3732.
- Bayih AG, Debnath A, Mitre E, Huston CD, Laleu B, Leroy D, Blasco B, Campo B, Wells TNC, Willis PA, et al. 2017. Susceptibility testing of medically important parasites. *Clinical Microbiology Reviews* **30**: 647–669.
- Beaufay C, Bero J, Quetin-leclercq J. 2018. Antimalarial terpenic compounds isolated from plants used in traditional medicine (2010 – July 2016). In: Méryllon J-M, Riviere C, eds. *Natural Antimicrobial Agents*. Springer, Cham, 247–268.
- Becker K, Tilley L, Vennerstrom JL, Roberts D, Rogerson S, Ginsburg H. 2004. Oxidative stress in malaria parasite-infected erythrocytes: host-parasite interactions. *International journal for parasitology* **34**: 163-189.
- Begashawu T, Tariku Y & Bacha K. 2016. Antibacterial activity of selected medicinal plants used in South-western Ethiopia. *African Journal of Microbiology Research* **10**(46): 1961-1972.
- Bekhechi C, Attik-Bekkara F, Abdelouhib DE. 2008. Composition et activité antimicrobienne des huiles essentielles de *Origanum glandulosum* d'Algérie. *Phytothérapie* **6** : 153-9.
- Bekono BD, Ntie-Kang F, Onguéné PA, Lifongo LL, Sippl W, Fester K, Owono LCO. 2020. The potential of anti-malarial compound derived from African medicinal plants : A review of pharmacological evaluations from 2013 to 2019. *Malaria Journal* **19**: 1–35.
- Beldjoudi N, Mambu L, Labared M, Grellier P, Ramanitrahambola D, Rasoanaivo P, Martin MT, Frappier F. 2003. Flavonoids from *Dalbergia louvelii* and their antiplasmodial activity. *Journal Natural Product*. **66**: 1447-1450.
- Bele AA, Jadhav VM, Kadam VJ. 2010. Potential of Tanins: A Review. *Asian Journal of Plant Sciences* **9**: 209-214.
- Bell GJ, Loop M, Topazian HM, Hudgens M, Mvalo T, Juliano JJ, Kamthunzi P, Tegha G, Mofolo I, Hoffman I, et al. 2020. Case reduction and cost-effectiveness of the RTS, S / AS01 malaria vaccine alongside bed nets in Lilongwe, Malawi. *Vaccine* **38**: 4079–4087.
- Benoit-Vical F, Valentin A, Da B, Dakuyo Z, Descamps L, Mallié M. 2003. N'Dribala (*Cochlospermum planchonii*) versus chloroquine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Journal of Ethnopharmacology* **89**: 111–114.
- Bergmann-Leitner ES, Duncan EH, Burge JR, Spring M, Angov E. 2008. Miniaturization of a High-throughput pLDH-based *Plasmodium falciparum* growth inhibition assay for small volume samples from preclinical and clinical vaccine trials. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **78**: 468–471.
- Beri D, Balan B, Tatu U. 2018. Commit, hide and escape: The story of *Plasmodium* gametocytes. *Parasitology* **145**: 1772–1782.
- Bero J, Frédéric M, Quetin-Leclercq J. 2009a. Antimalarial compounds isolated from plants used in traditional medicine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. **61**(11): 1401-33.
- Bero J, Ganfona H, Jonville M-C, Frédéric M, Gbaguidi F, DeMol P, Moudachirou M, Quetin-Leclercq J. 2009b. In vitro antiplasmodial activity of plants used in Benin in traditional medicine to treat malaria. *Journal of Ethnopharmacology* **122**: 439–444.

- Bero J, Quetin-Leclercq J. 2011. Natural Products Published in 2009 from plants traditionally used to treat malaria. *Planta Medica* **77** : 631–640.
- Berry A, Iriart X, Magnaval J-F. 2009. Nouvelles méthodes de diagnostic du paludisme. *Revue Francophone Des Laboratoires* **2009**: 65-70.
- Betti JL, Iponga DM, Yongo OD, Mbomio DO, Yobo CM, Ngoy A. 2013. Ethnobotanical study of medicinal plants of the Ipassa- Makokou Biosphere Reserve, Gabon: Plants used for treating malaria. *Journal of Medicinal Plants Research*. **7**(31): 2300-18.
- Bhakuni RS, Jain DC, Sharma RP & Kumar S. 2001. Secondary metabolites of *Artemisia annua* and their biological activity. *Current Science* **80**(1):35-48.
- Bhat RB, Etejere EO, Oladip VT. 1990. Ethnobotanical Studies from Central Nigeria. *Economic Botany* **44**(3):382-390.
- Bhattacharya A, Tiwari P, Sahu PK & Kumar S. 2018. A Review of the Phytochemical and Pharmacological Characteristics of *Moringa oleifera*. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* **10**(4): 181–191.
- Bhavani T, Ram Mohan R, Mounica C, Nyamisha J, Gopi Krishna A, Prabhavathi P, Ramasubramania RR, Harinadha BK. 2019. Phytochemical screening & antimicrobial activity of *Ocimum gratissimum* review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* **8**(2): 76-79.
- Biamonte MA, Wanner J, Roch KG Le. 2013. Recent advances in malaria drug discovery. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **23**: 2829–2843.
- Bickii J, Njifutie N, Ayafor Foyere J, Basco LK, Ringwald P. 2000. In vitro antimalarial activity of limonoids from *Khaya grandifoliola* C.D.C. (Meliaceae). *Journal of Ethnopharmacology* **69**: 27–33.
- Bigira V, Kapisi J, Clark TD, Kinara S, Mwangwa F, Muhindo MK, Osterbauer B, Aweeka FT, Huang L, Achan J, et al. 2015. Protective efficacy and safety of three antimalarial regimens for the prevention of malaria in young Ugandan children: A randomized controlled trial. *PLoS Medicine* **11**(8):e1001689.
- Bihonegn T, Giday M, Yimer G, Animut A & Sisay M. 2019. Antimalarial activity of hydromethanolic extract and its solvent fractions of *Vernonia amygdalina* leaves in mice infected with *Plasmodium berghei*. *SAGE Open Medicine* **7**:1-10.
- Bilia A, Lazari D, Messori L, Taglioli V, Temperini C, Vincieri F. 2002. Simple and rapid physico-chemical methods to examine action of antimalarial drugs with hemin: Its application to *Artemisia annua* constituents. *Life Science* **70**: 769–778.
- Bilia AR, Sannell AR, Vincieri FF, Messori L, Casini A, Gabbiani C, Severini C, Majori G. 2008. Antiplasmodial effects of a few selected natural flavonoids and their modulation of artemisinin activity. *Natural Product Communications* **3** (12): 1999 – 2002.
- Birget PLG, Greischar M, Reece SE. 2017. Altered life history strategies protect malaria parasites against drugs. *Evolutionary Applications* **11**: 442-445.
- Birhanie M, Tessema B, Ferede G, Endris M, Enawgaw B. 2014. Malaria, typhoid fever, and their coinfection among febrile patients at a rural health center in Northwest Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *Advances in Medicine* **2014**: 1–8.
- Bishikwabo C. 1980. Le Bushi au XIXe siècle : un peuple, sept royaumes. In: *Revue française d'histoire d'outre-mer*, (tome 67, n°246-247, 1er et 2e trimestres): 89-98doi : <https://doi.org/10.3406/outre.1980.2238> .
- Bisht BS & Kumar A. 2019. Terpenoid composition of *Chenopodium ambrosioides* L. and its Antimicrobial activity from Uttarakhand Himalaya of India. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* **9**(4-A): 612-617.
- Bisimwa N, Mugangu C, Mambo B, Bagalwa M. 2014. Prise en charge et coût des soins d'un épisode du paludisme dans la zone de santé de Miti- Murhesa, République Démocratique du Congo. *International journal of innovation and Applied studies* **8**: 920-926.
- Biswas K, Chattopadhyay I, Banerjee RK, Bandyopadhyay U. 2002. Biological activities and medicinal properties of neem (*Azadirachta indica*). *Current Science* **82**: 1336-1345.
- Biyiti LF, Meko'o DJL, Tamze V, Amvam Zollo PH. 2004. Recherche de l'activité antibactérienne de quatre plantes médicinales camerounaises. *Pharmacie Médicale Traditionnelle Africaine* **13**:11-20.
- Bizuayehu B, Garedew B. 2018. A review on the ethnobotanical study of medicinal plants used for the treatment of gonorrhoea disease in Ethiopia. *Indian Journal of Natural Products and Resources* **9**(3): 183-193.
- Björnsson ES. 2016. Hepatotoxicity by Drugs: The most common implicated agents. *International Journal of Molecular Sciences*. **17**(2): 224.
- Boadu A, Singh S, Karpoomath R, Nlooto M. 2019. Review on ethnomedicinal uses, phytochemical constituents and pharmacological evidence on leaf extract of *Persea americana* and *Vernonia amygdalina* of the African continent - a review. *Indian drugs* **56**(1): 7-24.
- Boakye YD, Agyare C, Abotsi WKM, Ayande PG, Ossei PPS. 2016. Anti-inflammatory activity of aqueous leaf extract of *Phyllanthus muellerianus* (Kuntze) Exell. and its major constituent, geraniin. *Journal of Ethnopharmacology* **187**: 17–27.

- Boggild AK, Parise ME, Lewis LS, Kain KC. 2007. Atovaquone-Proguanil: Report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis (ii). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. **76** (2): 208–223.
- Bohle DS & Helms JB. 1993. Synthesis of  $\beta$ -Hematin by dehydrohalogenation of hemin. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **193** (2): 504–508.
- Bondjengo N, Kitengie G, Musibono D, Lubini C, Hohmann G & Fruth, B. 2017. Presence of Alkaloids and Cyanogenic Glycosides in Fruits Consumed by Sympatric Bonobos and the Nkundo People at LuiKotale/Salonga National Park, Democratic Republic of Congo, and Its Relationship to Food Choice. *African Primates* **12**: 9-22.
- Bonkian LN, Yerbanga RS, Koama B, Soma A, Cisse M, Valea I, Tinto H, Ouedraogo JB, Guigemde TR, Coulibaly MT. 2018. In Vivo antiplasmodial activity of two sahelian plant extracts on *Plasmodium berghei* ANKA Infected NMRI mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2018**: 1-4.
- Bouchaud O, Doumbo O, Gaye O, Mbacham W, Ogutu B, Soumare M, Talisuna A. 2008. Mémento thérapeutique du paludisme en Afrique 1ère édition. Paris, France: IMEA.
- Boucherle B, Peuchmaur M, Boumendjel A, Haudecoeur R. 2017. Occurrences, biosynthesis, and properties of auronones as high-end evolutionary products. *Phytochemistry* **142**: 92–111.
- Brainard J, D’hondt R, Ali E, Van den Bergh R, De Weggheleire A, Baudot Y, Patigny F, Lambert V, Zachariah R, Maes P, *et al.* 2018. Typhoid fever outbreak in the Democratic Republic of Congo: Case control and ecological study. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **12**: 1–17.
- Brandon-Warner E, Schrum LW, Schmidt CM, McKillop IH. 2012. Rodent Models of Alcoholic Liver Disease: Of mice and men. *Alcohol*. **46**(8): 715–725.
- Brazeau NF, Mitchell CL, Morgan AP, Deutsch-feldman M, John O, Thwai KL, Waltmann A, Emch M, Gartner V, Redelings B, *et al.* 2020. The Epidemiology of *Plasmodium vivax* among adults in the Democratic Republic of the Congo: A Nationally-Representative, Cross-Sectional Survey. *medRxiv*: 1–16.
- Bridgeman CJ, Nguyen TU, Kishore V. 2018. Anticancer efficacy of tannic acid is dependent on the stiffness of the underlying matrix. *Journal of Biomaterials Science* **29**(4):412-427.
- Brodowska KM. 2017. Natural flavonoids\_ classification, potential role, and application of flavonoid analogues. *European Journal of Biological Research* **7**: 108–123.
- Brown GD. 2010. The Biosynthesis of Artemisinin (Qinghaosu) and the Phytochemistry of *Artemisia annua* L. (Qinghao). *Molecules* **15** : 7603-7698.
- Bruneton J. 2009. Pharmacognosie, Phytochimie et Plantes médicinales (4ème éd). Paris, France: TEC& DOC, 56-78; 154-198.
- Bugyei K, Boye G, Addy M. 2011. Clinical efficacy of a tea-bag formulation of *Cryptolepis sanguinolenta* root in the treatment of acute uncomplicated *Falciparum malaria*. *Ghana Medical Journal* **44**: 1–7.
- Bulugahapitiya VP, Rathnaweera TN, Wijayarathne WMDGB and Manawadu HC. 2020. Cytotoxicity and antimicrobial activity of *Dialium ovoideum* thwaites, an endemic plant in Sri Lanka. *Asian Journal of Medical and Biological Research* **6** (2): 316-320.
- Bunalema L, Kirimuhuzya C, Tabuti JRS, Waako P, Magadula JJ, Otieno N, Orodho JA, Okemo P. 2011. The efficacy of the crude root bark extracts of *Erythrina abyssinica* on rifampicin resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *African Health Sciences* **11**: 587-593.
- Burrows JN, Duparc S, Gutteridge WE, Hooft Van Huijsduijnen R, Kaszubska W, Macintyre F, Mazzuri S, Möhrle JJ, Wells TNC. 2017. New developments in anti-malarial target candidate and product profiles. *Malaria Journal* **16**: 1–29.
- Buwa CC, Mahajan UB, Patil CR & Goyal SN. 2015. Apigenin attenuates  $\beta$ -receptor-stimulated myocardial injury via safeguarding cardiac functions and escalation of antioxidant defence system. *Cardiovascular Toxicology* **16**: 286–297.
- Bvenura C, Afolayan A. 2014. Ethnobotanical survey of wild vegetables in Mbashe and Nkonkobe municipalities, Eastern Cape Province, South Africa. *Acta Botanica Gallica: Botany Letters* **16**: 189–199.
- Byeon CJ, Ahn J Bin, Jang SW, Lee S-E, Choi J-S, Park J-S. 2019. Recent formulation approaches to oral delivery of herbal medicines. *Journal of Pharmaceutical Investigation* **49**: 17–26.
- Bylka W & Kowalewski Z. 1997. Flavonoids in *Chenopodium album* L and *Chenopodium opulifolium* L. *Herba Polonica* **43** (3): 208-2013.
- Campo B, Vandal O, Wesche DL, Burrows JN. 2015. Killing the hypnozoite – drug discovery approaches to prevent relapse in *Plasmodium vivax*. *Pathogens and Global Health* **109**: 107–122.
- Campos MLO, Shiue de Hsie B, Granja JAA, Correia RM, Silva d’Almeida-Cortez J, Pompelli MF. 2012. Photosynthesis and antioxidant activity in *Jatropha curcas* L. under salt stress. *Brazilian. Journal of Plant Physiology*. **24**(1): 55-67.

- Canales NA, Gress Hansen TN, Cornett C, Walker K, Driver F, Antonelli A, Maldonado C, Nesbitt M, Barnes CJ, Rønsted N. 2020. Historical chemical annotations of Cinchona bark collections are comparable to results from current day high-pressure liquid chromatography technologies. *Journal of Ethnopharmacology* **249**: 112375.
- Caquet R, Bru A. 2008. Guide Infirmier des examens de laboratoire. Pondichery, Inde : Masson Elsevier : 159, 225,330.
- Cardozo de Farias J, Rodríguez MGD, Borges dos Santos MH, Silva BBL, Filho ICF, Solange MF, Roseli FMB, Roberto RSP. 2019. Medicinal flora cultivated in backyards of a community in Northeast Brazil. *Ethnobotany Research & Applications* **18**:28.
- Carvalho A, Pinto CMA. 2017. A delay fractional order model for the co-infection of malaria and HIV/AIDS. *International Journal of Dynamics and Control* **5**: 168–186.
- Catarino S, Duarte MC, Costa E, Carrero PG, Romeiras MM. 2019. Conservation and sustainable use of the medicinal Leguminosae plants from Angola. *Peer Journal* **7**: e6736.
- Celestina Oluranti A, Oguejiofor Michael U, Chinenye Jane U-O, Anoka Ayembe N. 2012. Ethno botanical studies of medicinal plants used in the management of Peptic ulcer disease in Sokoto State, North Western Nigeria. *International Research Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2**: 225–230.
- Celiktas OY, Hames Kocabas EE, Bedir E, Sukan FV, Ozek T, Baser KHC. 2007. Antimicrobial activities of methanol extracts and essential oils of *Rosmarinus officinalis* L., depending on location and seasonal variations. *Food Chemistry* **100**(2): 553-9.
- Cen M, Ruan J, Huang L, Zhang Z, Yu N, Zhang Y, Xuange Cheng, Xiong X, Wang G, Zang L & Wang, S. 2015. Simultaneous determination of thirteen flavonoids from Xiaobuxin-Tang extract using high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **115**: 214–224.
- Cenić-Milošević D, Tambur Z, Bokonjić D, Ivančajić S, Stanojković T, Grozdanić N, Zorica J. 2013. Antiproliferative effects of some medicinal plants on hela cells. *Archives of Biological Sciences* **65** (1): 65-70.
- Chagas-Paula DA, Oliveira RB, Rocha BA & Da Costa FB. 2012. Ethnobotany, chemistry, and biological activities of the genus *Tithonia* (Asteraceae). *Chemistry & Biodiversity* **9**(2): 210–235.
- Chan LY, Teo JDW, Tan KSW, Sou K, Kwan WL, Lee CLK. 2018. Near infrared fluorophore-tagged chloroquine in *Plasmodium falciparum* diagnostic imaging. *Molecules* **23**: 1–13.
- Chaney AL, Marbach EP. 1962. Modified reagents for the determination of urea and ammonia. *Clinical Chemistry* **8**: 130-132.
- Chao C-H, Cheng J-C, Shen D-Y & Wu T-S. 2014. Anti-Hepatitis C Virus Diterpenes from the Roots of *Flueggea virosa*. *Journal of Natural Products* **77**(1): 22–28.
- Charman SA, Arbe-Barnes S, Bathurst IC, Brund R, Campbella M, Charmana WN, Chiua FCK, Chollet J, Craft JC, Creeka DJ, *et al.* 2011. Synthetic ozonide drug candidate OZ439 offers new hope for a single-dose cure of uncomplicated malaria. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **108**(11): 4400–4405.
- Chatterjee S, Chatterjee SN, Karmakar S. 2012. Evaluation of the role of *Cassia occidentalis* extracts as antimicrobial agents. *Journal of Pure and Applied Microbiology* **6**: 1433-1436.
- Chaudhari SK, Arshad M, Ahmed E, Mustafa G, Fatima S, Akhtar S, Amjad MS. 2013. Ethnobotanical evaluation of grasses from Thal Desert, PAKISTAN. *Archives Des Sciences* **66**(5): 248-255.
- Chavez D, Chai H-B, Chagwedera TE, Gao Q, Farnsworth NR, Cordell GA, Pezzuto JM, Kinghorn AD. 2001. Novel stilbenes isolated from the root bark of *Ekebergia benguelensis*. *Tetrahedron Letters* **42**(22): 3685–3688.
- Chen C, Lin B, Qi L, He SJ, Zheng H. 2019. Protective Effects of Salidroside on Lead Acetate-induced Oxidative Stress and Hepatotoxicity in Sprague-Dawley Rats. *Biological Trace Element Research* **191**: 426–434.
- Cheng G-G, Cai X-H, Zhang B-H, Li Y, Gu J, Bao M-F, Liu Y-P, Luo X-D. 2014. Cinchona Alkaloids from *Cinchona succirubra* and *Cinchona ledgeriana*. *Planta Med* **80**(2-3): 223-230.
- Chenniappan K, Kadarkarai M. 2010. In vitro antimalarial activity of traditionally used Western Ghats plants from India and their interactions with chloroquine against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. *Parasitology Research* **107**: 1351–1364.
- Chianese G, Yerbanga S, Lucantoni L, Habluetze A, Basilico N, Taramelli D, Fattorusso E, Tagliatalata-Scafati O. 2010. Antiplasmodial Triterpenoids from the Fruits of Neem, *Azadirachta indica*. *Journal of Natural Product*. **73**: 1448–1452.
- Chifundera K. 1987. Antivenomous plants used in the Zairean pharmacopoeia. *African Study Monographs* **7**: 21–35.
- Chifundera K. 1998. Livestock diseases and the traditional medicine in the Bushi area, Kivu province, Democratic Republic of Congo. *African Study Monographs* **19**(1): 13-33.

- Chifundera K. 2001. Contribution to the inventory of medicinal plants from the Bushi area, South Kivu Province, Democratic Republic of Congo. *Fitoterapia* **72**: 351–368.
- Chingwaru C, Bagar T, Chingwaru W. 2020. Aqueous extracts of *Flacourtia indica*, *Swartzia madagascariensis* and *Ximenia caffra* are strong antibacterial agents against *Shigella* spp., *Salmonella typhi* and *Escherichia coli* O15. *South African Journal of Botany* **128**: 119-127.
- Chinsembu KC & Hedimb M. 2010. An ethnobotanical survey of plants used to manage HIV/AIDS opportunistic infections in Katima Mulilo, Caprivi region, Namibia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* **6**:25.
- Chinsembu KC. 2015. Plants as antimalarial agents in Sub-Saharan Africa. *Acta Tropica* **152**: 32–48.
- Chinsembu KC. 2016. Ethnobotanical study of plants used in the management of HIV/AIDS-Related Diseases in Livingstone, Southern Province, Zambia. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*: 1-12 <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4238625>
- Chiu Y-J, Chou S-C, Chiu C-S, Kao C-P, Wu K-C, Chen C-J, Tsai J-C, Peng W-H. 2018. Hepatoprotective effect of the ethanol extract of *Polygonum orientale* on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. *Journal of Food and Drug Analysis* **26**(1): 369–379.
- Choi JS, Islam MN, Ali MY, Kim EJ, Kim YM, Jung HA. 2014. Effects of C-Glycosylation on anti-diabetic, anti-alzheimer's disease and anti-inflammatory potential of apigenin. *Food and Chemical Toxicology* **64**: 27–33.
- Chomba C, Nyirenda V, Silengo M. 2013. Selective use patterns of woody plant species by local communities in Mumbwa Game Management Area: A prerequisite for effective management of woodland resources and benefit sharing. *Open Journal of Ecology* **3** (2013): 532-550.
- Chowdhury F, Chisti MJ, Khan AH, Chowdhury MA & Pietroni MAC. 2010. *Salmonella Typhi* and *Plasmodium falciparum* Co-infection in a 12-year old girl with haemoglobin E Trait from a non-malarious area in Bangladesh. *Journal of Health, Population and Nutrition* **28**(5): 529–531.
- Christopher J, Murray L, Rosenfeld M, Stephen S, Lim L, Kathryn G, Andrews A, Kyle J, Foreman F, Diana H, et al. 2010. Global malaria mortality between 1980 and 2010: A systematic analysis. *Lancet* **379**: 413 – 431.
- Chugh M, Scheurer C, Sax S, Bilslund E, Van Schalkwyk DA, Wicht KJ, Hofmann N, Sharma A, Bashyam S, Singh S, et al. 2015. Identification and deconvolution of cross-resistance signals from antimalarial compounds using multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **59**: 1110–1118.
- Church RJ, Watkins PB. 2018. Serum biomarkers of drug-induced liver injury: current status and future directions. *Journal of Digestive Diseases*. **20**(1):2-10.
- Cimanga K, Bruyne TD, Pieters L & Vlietinck AJ. 1997. In vitro and in vivo antiplasmodial activity of cryptolepine and related alkaloids from *Cryptolepis sanguinolenta*. *Journal of Natural Product* **60**: 688–691.
- Cimanga RK, Nsaka SL, Tshodi ME, Mbamu BM, Kikweta CM, Makila FB-M, Cos P, Maes L, Vlietinck AJ, Vassiliki Exarchou et al. 2019. In vitro and in vivo antiplasmodial activity of extracts and isolated constituents of *Alstonia congensis* root bark. *Journal of Ethnopharmacology* **242**(2020):111736.
- Cimanga RK, Tona L, Luyindula N, Mesia K, Lusakibanza M, Musuamba CT, Apers S, De Bruyne T, Van Miert S, Hermans N, Totté J, Pieters L, Vlietinck AJ. 2004. In vitro antiplasmodial activity of callus culture extracts and fractions from fresh apical stems of *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae): part 2. *Journal of Ethnopharmacology* **95**(2-3):399-404.
- Clarkson C, Maharaj V, Crouch N, Grace O, Pillay P, Matsabisa, MG, Bhagwandin N, Smith P, Folb P. 2004. In vitro antiplasmodial activity of medicinal plants native to or naturalised in South Africa. *Journal of Ethnopharmacology* **92**: 177–191.
- Clarkson C, Maharaj VJ, Crouch NR, Grace OM, Pillay P, Matsabisa MG, Bhagwandin N, Smith PJ, Folb PI. 2004. In vitro antiplasmodial activity of medicinal plants native to or naturalised in South Africa. *Journal of Ethnopharmacology* **92**(2-3):177–191.
- Clavin M, Cazorla S, Spina R, Sosa MA, Malchiodi E, Martino V, Frank F, Muschiatti L, Buenos U De, Facultad A, et al. 2016. Antiprotozoal activity of flavonoids from *Eupatorium arnottianum*. *Journal of Parasitic Disease Diagnosis and Therapy* **2**: 1–6.
- Coelho C, Doritchamou J, Zaidi I, Duffy P. 2017. Advances in malaria vaccine development: report from the 2017 malaria vaccine symposium. *NPJ Vaccines* **2**: 1–3.
- Cohen J, Powderly W, Opal S. 2016. Infectious Diseases- (4<sup>th</sup> ed) Antimalarial drugs. Elsevier <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6285-8.00274-4> .
- Colombo R, Lancas FM & Yariwake JH. 2006. Determination of flavonoids in cultivated sugarcane leaves, bagasse, juice and in transgenic sugarcane by liquid chromatography-UV detection. *Journal of Chromatography A* **1103**:118-124.

- Commune de Bagira : CB. 2014. Rapport annuel 2013 de la commune de Bagira. Commune de Bagira-Urbanisme et Habitat: Bukavu, RD Congo: 6,12.
- Connolly JD, Hill RA. 2000. Triterpenoids. *Natural Product Reports* **17**: 463–482.
- Coslédan F, Fraisse L, Pellet A, Guillou F, Mordmüller B, Kremsner PG, Moreno A, Mazier D, Maffrand JP, Meunier B. 2008. Selection of a trioxaquine as an antimalarial drug candidate. *PNAS* **105**: 17579–17584.
- Cousins D, Huffman MA. 2002. Medicinal properties in the diet of gorillas: an ethno-pharmacological evaluation. *African Study Monographs* **23**: 65–89.
- Cowell AN, Winzeler EA. 2019. The genomic architecture of antimalarial drug resistance. *Briefings in Functional Genomics*, **18**: 314–328.
- Crutcher JM, Hoffman SL. 1996. Malaria. In: Medical Microbiology, 4<sup>th</sup> ed. Galveston: University of Texas Medical Branch at Galveston, 652.
- Cui L, Mharakurwa S, Ndiaye D, Rathod PK, Rosenthal PJ. 2015. Antimalarial drug resistance: Literature review and activities and findings of the ICEMR network. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **93**: 57–68.
- Cumming JN, Ploypradith P & Posner GH 1997. Antimalarial activity of artemisinin (qinghaosu) and related trioxanes: mechanism(s) of action. *Advances in Pharmacology*. **37**: 253–97.
- Cuyckens F, Claeys M. 2004. Mass spectrometry in the structural analysis of flavonoids. *Journal of Mass Spectrometry* **39**(4):1-15.
- Cysne DN, Fortes TS, Reis AS, de Paulo Ribeiro B, dos Santos Ferreira A, do Amaral FMM, Guerra RNM, Marinho CRF, Nicolette R, Nascimento FRF. 2016. Antimalarial potential of leaves of *Chenopodium ambrosioides* L. *Parasitology Research* **115**(11): 4327–4334.
- Czechowski T, Rinaldi MA, Famodimu MT, Veelen M Van, Larson TR, Winzer T, Rathbone DA, Harvey D, Horrocks P, Graham IA, et al. 2019. Flavonoid versus artemisinin anti-malarial activity in *Artemisia annua* whole-leaf extracts. *Frontiers in Plant Science* **10**: 1–11.
- D'Alessandro S, Corbett Y, Ilboudo DP, Misiano P, Dahiya N, Abay SM, Habluetzel A, Grande R, Gismondo MR, Dechering KJ, et al. 2015. Salinomycin and other ionophores as a new class of antimalarial drugs with transmission-blocking activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **59**: 5135–5144.
- D'Mello P, Rana M. 2010. Hepatoprotective activity of *Psidium guajava* extract and its phospholipid complex in paracetamol induced hepatic damage in rats. *International Journal of Phytomedicine* **2**: 85-93.
- Dabo NT, Ofori M, Edo D, Nyarko AK, Bimi L. 2016. In vivo anti-malarial potentials of some plants extract on ICR-mice, *Mus musculus*. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences* **9**(1): 53 – 61.
- Dahake R, Roy S, Deepak Patil, Rajopadhye S, Chowdhary A, Deshmukh RA. 2013. Potential Anti-HIV Activity of *Jatropha curcas* Linn. leaf extracts. *Journal of Inorganic Biochemistry* **5**(7): 160-165.
- Daing MI, Pathak AK, Bhat MA, Sharma RK & Zargar MA. 2017. In vitro Antioxidant and antibacterial efficacy of condensed tanins containing tree leaves extract of Jammu Province. *Journal of Animal Research* **7**(1):165-174.
- Daly DC, Beck HT.1996. Collecting bulk specimens: methods and environmental precautions. In: Alexiades M (éd) Selected Guidelines for ethnobotanical Research: A field Manual. Bronx, NY: New York Botanical Garden: 147-164.
- Damian-Reyna AA, González-Hernández JC, Ayala-Zavala JF, Penagos CJC, Maya-Yescas R & Chávez-Parga MC. 2018. Antioxidant capacity and food pathogenic bacteria inhibition of *Citrus limetta* and *Citrus reticulata*. In Sajid M & Amanullah, IntechOpen (ed): Citrus - Health Benefits and Production Technology -e-book London, UK, DOI: 10.5772/intechopen.79253.
- Danladi S, Idris MA, Umar II.2018. Review on pharmacological activities and phytochemical constituents of *Phyllanthus niruri* (Amarus). *The Journal of Phytopharmacology* **7**(3): 341-348.
- Danthu C. 2018. Le paludisme, une symptomatologie aspécifique. *Actualités Pharmaceutiques* **57**: 21–24.
- Danton O, Somboro A, Fofana B, Diallo D, Sidibé L, Rubat-coudert C, Marchand F, Eschalier A, Ducki S, Chalard P. 2019. Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of pain conditions in Mali. *Journal of Herbal Medicine*: 100271.
- Das S, Mahapatra SK, Tripathy S, Chattopadhyay S, Dash SK, Mandal D, Das B, Hati AK, Roy S. 2014. Double Mutation in the pfmdr1 Gene Is Associated with Emergence of Chloroquine-Resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Eastern India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **58**: 5909–5915.
- Das S. 2012. *Artemisia Annu*a (Qinghao): A Pharmacological review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Ans Research* **3**(2): 4573-4577.
- Daskum AM, Godly C, Qadeer MA& Ling LY. 2019. Effect of *Senna occidentalis* (Fabaceae) leaves extract on the formation of  $\beta$ -hematin and evaluation of in vitro antimalarial activity. *International Journal of Herbal Medicine* **7**(3): 46-51.

- Daskum AM, Godly C, Qadeer MA. 2019. Effect of *Senna occidentalis* (Fabaceae) leaves extract on the formation of  $\beta$  - hematin and evaluation of in vitro antimalarial activity. *International Journal of Herbal Medicine* **7**: 46-51.
- David AVA, Arulmoli R, Parasuraman S. 2016. Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacognosy Reviews* **10**(20): 84–89.
- David B, Wolfender JL, Dias DA. 2015. The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends. *Phytochemistry Reviews* **14**: 299–315.
- De Melo GO, Muzitano MF, Legora-Machado A, Almeida TA, De Oliveira DB, Kaiser CR, Koatz VL G, Costa SS. 2005. C-Glycosylflavones from the aerial parts of *Eleusine indica* inhibit lps-induced mouse lung inflammation. *Planta Medica* **71**(4): 362-363.
- De Villiers KA, Marques HM, Egan TJ. 2008. The crystal structure of halofantrine-ferritroporphyrin IX and the mechanism of action of arylmethanol antimalarials. *Journal of Inorganic Biochemistry* **102** (8): 1660–7.
- De Wet H, Nkwanyana MN, Van Vuuren SF. 2010. Medicinal plants used for the treatment of diarrhoea in northern Maputaland, KwaZulu-Natal Province, South Africa. *Journal of Ethnopharmacology* **130**: 284–28.
- De Wet H, Nzama VN, Van Vuuren SF. 2012. Medicinal plants used for the treatment of sexually transmitted infections by lay people in northern Maputaland, KwaZulu–Natal Province, South Africa. *South African Journal of Botany* **78** :12 – 20.
- Defour G. 1994. Plantes médicinales traditionnelles au Kivu (République du Zaïre). Bukavu, RDC : Editions Bandari.
- Defour G. 1995. Eléments d'identification de 400 plantes médicinales et vétérinaires du Bushi. Bukavu, RDC : Editions Bandari.
- Deharo E, Bourdy G, Quenevo C, Muñoz V, Ruiz G, Sauvain M. 2001. A search for natural bioactive compounds in Bolivia through a multidisciplinary approach. Part V. Evaluation of the antimalarial activity of plants used by the Tacana Indians. *Journal of Ethnopharmacology* **77**(1): 91–98.
- Delhaes L, Lazaro JE, Gay F, Thellier M & Danis M. 1999. The microculture tetrazolium assay (MTA): another colorimetric method of testing *Plasmodium falciparum* chemosensitivity. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* **93**(1): 31-40.
- Delmas-Beauvieux MC, Peuchant E, Dumon MF, Receveur MC, Le Bras M, Clerc M. 1995. Relationship between red blood cell antioxidant enzymatic system status and lipoperoxidation during the acute phase of malaria. *Clinical biochemistry* **28**: 163-169.
- Dembitsky SI, Hanus LO. 2008. Ascaridole and related peroxides from the genus *Chenopodium*. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, *Czechoslovakia* **152** (2): 209-215.
- Dennis ASM, Lehane AM, Ridgway MC, Holleran JP, Kirka K. 2018. Cell Swelling induced by the antimalarial KAE609 (Cipargamin) and other PfATP4-associated antimalarials. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **62**: 1–10.
- Dénou A, Togola A, Inngjerdigen KT, Zhang B, Ahmed A, Dafam DG, Aguiyi JC, Sanogo R, Diallo D. 2019. Immunomodulatory activities of polysaccharides isolated from plants used as antimalarial in Mali. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy* **11**: 35–42.
- Desai A V., Kangralkar VA, Patil SS, Patil VM. 2017. Phytochemical Investigation of *Eleusine Indica* for in-vivo anti-hypertensive activity. *International Journal of Innovative Science and Research Technology* **2**: 405–416.
- Desai AV, Patil VM, Patil SS, Yeligar VC, Pati SV. 2017. Phytochemical investigation of *Eleusine indica* for in-vivo diuretic and in-vitro anti-urolithiatic activity. *World Journal of Pharmaceutical Research* **6** (8): 1292-1304.
- Desjardins RE, Canfield CJ, Haynes JD, Chulay JD. 1979. Quantitative activity semiautomated technique. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **16**: 710–718.
- Desoubeaux G, Chandenier J. 2017. Diagnostic biologique du paludisme d'importation. *Revue Francophone des Laboratoires* **2017**: 34–43.
- Devkar R, Lagu K, Thadani J, Shirsath K. 2018. *Cuminum cyminum* methanolic extract prevents oxidative modification of low-density lipoproteins: Preliminary evidence on its anti-atherosclerotic potential. *The Journal of Phytopharmacology* **7** : 79–83.
- DeWildeman E. 1936. Distribution des saponines dans le règne végétal. Bruxelles, Belgique: Institut Royal Colonial Belge.
- Diagana TT. 2015. Supporting malaria elimination with 21st century antimalarial agent drug discovery. *Drug Discovery Today* **1637**: 1–6.
- Diarra N, Klooster C, Togola A, Diallo D, Willcox M & Jong J. 2015. Ethnobotanical study of plants used against malaria in Sélingué subdistrict, Mali. *Journal of Ethnopharmacology* **166**: 352–360.

- Diaz P, Jeong SC, Lee S, Khoo C, Koyyalamudi SR. 2012. Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants and fungi containing phenolic and flavonoid compounds. *Chinese Medicine* **7**(1):26.
- Dibessa TT, Engidawork E, Nedi T, Teklehaymanot T. 2020. Antimalarial activity of the aqueous extract of the latex of *Aloe pirottae* Berger. (Aloaceae) against *Plasmodium berghei* in mice. *Journal of Ethnopharmacology* **255**: 112763.
- Dibong S, Mpondo E, Ngoye A, Kwin Marie F. 2011b. Plantes médicinales utilisées par les populations Bassa de la région de Douala au Cameroun. *International Journal of Biological and Chemical Sciences* **5**: 1105-1117.
- Dibong S, Mpondo M, Ngoye A, Kwin, MMF B. 2011a. Ethnobotanique et phytomédecine des plantes médicinales de Douala, Cameroun. *Journal of Applied Biosciences* **37**: 2496–2507.
- Diop A, Camara M, Seck A, Dieng A, Diop A, Fall A, Diop CIK, Boiro D, Diouf NJB, Sene I. 2018. Antibiotic susceptibility profile of *Streptococcus pneumoniae* isolated from acute respiratory infection in Dakar: a cross sectional study. *Microbiologia Medica* **33**: 7862.
- Diretto G, Jin X, Capell T, Zhu C, Gomez-Gomez L. 2019. Differential accumulation of pelargonidin glycosides in petals at three different developmental stages of the orange-flowered gentian (*Gentiana lutea* L. var. *aurantiaca*). *PLoS ONE* **14**(2): e0212062.
- Diukendjieva A, Alov P, Tsakovska I, Pencheva T, Richarz A, Kren V, Croninb MTD, Pajeva I. 2018. In vitro and in silico studies of the membrane permeability of natural flavonoids from *Silybum marianum* (L.) Gaertn. and their derivatives. *Phytomedicine*. **53**: 79-85.
- Djova SV, Nyegue MA, Messi AN, Afagnigni AD & Etoa F-X. 2019. Phytochemical Study of aqueous extract of *Ochna schweinfurthiana* F. Hoffm powder bark and evaluation of their anti-inflammatory, cytotoxic and genotoxic properties. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*: 1-8 <https://doi.org/10.1155/2019/8908343>
- Dohou N, Yamni K, Tahrouch S, Idrissi LM, Badoc A, Gmira N. 2003. Screening phytochimique d'une plante endémique Ibéro-Marocaine, *Thymelaea lythroides*. *Bulletin de la Société de pharmacie de Bordeaux* **142** : 61-78.
- Doka IG, Yagi SM. 2009. Ethnobotanical Survey of Medicinal Plants in West Kordofan (Western Sudan). *Ethnobotanical Leaflets* **13**: 1409–1416.
- Dokunmu TM, Oyelade IF, Ogunlana OO, Bello OA, Ezekiel OM & Oladele FW. 2018. Hepatoprotective potential and histological studies of effects of *Celosia Argentea* L. on Paracetamol-Induced Liver Damage. *Covenant Journal of Physical & Life Sciences* **6**(1): 8-19.
- Dolatkahi M, Dolatkahi A, Nejad J. 2014. Ethnobotanical study of medicinal plants used in Arjan –Parishan protected area in Fars Province of Iran. *Avicenna J Phytomed* **4**: 402–412.
- Dong Y, Wittlin S, Sriraghavan K, Chollet J, Charman SA, Charman WN, Scheurer C, Urwyler H, Tomas JS, Snyder C, et al. 2010. The structure - Activity relationship of the antimalarial ozonide arterolane (OZ277). *Journal of Medicinal Chemistry* **53**: 481–491.
- Dorcas W, Emilliene E, Estella TF, Joseph EAN, Kavin N, Jaggernath J, Timothy W, Ngo NV, Therese AOM, Ntungwen FC. 2019. An Overview of herbal traditional eye care practices and the development of eye health promotion strategies in Cameroon. *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences* **2**: 1–16.
- Doughari JH. 2006. Antimicrobial Activity of *Tamarindus indica* Linn. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* **5**(2): 597-603.
- Dragstedt A, Lang B. 1957. Etude de la toxicité par administration unique d'un nouveau médicament. *Annales Pharmaceutiques français* **1** : 11.
- Druilhe P, Moreno A, Blanc C, Bresseur PH, Jacquier P. 2001. A colorimetric in vitro drug sensitivity assay for *Plasmodium falciparum* based on a highly sensitive double-site lactate dehydrogenase antigen-capture enzyme-linked immunosorbent assay. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **64**: 233–241.
- Du K, Ramachandran A, Jaeschke H. 2016. Oxidative stress during acetaminophen hepatotoxicity: Sources, pathophysiological role, and therapeutic potential. *Redox Biology* **10**: 148–156.
- Duker-eshun G, Jaroszewski JW, Asomaning WA, Oppong-boachie F, Christensen SB. 2004. Antiplasmodial Constituents of *Cajanus cajan*. *Phytotherapy Research* **130**: 128–130.
- Duker-Eshun G, Jaroszewski JW, Asomaning WA, Oppong-Boachie F, Olsen CE, Christensen SB. 2002. Antiplasmodial activity of labdanes from *Aframomum latifolium* and *Aframomum sceptrum*. *Planta Medica* **68**: 642–644.
- Durieux MF. 2018. Diagnostic biologique du paludisme. *Actualites Pharmaceutiques* **57**: 25–29.
- Dzotam JK, Touani FK, Kuete V. 2016. Antibacterial activities of the methanol extracts of *Canarium schweinfurthii* and four other Cameroonian dietary plants against multi-drug resistant Gram-negative bacteria. *Saudi Journal Biological Science*. **23**(5): 565–570.

- Dzoyem JP, Melong R, Tsamo AT, Tchinda AT, Kapche DGWF, Ngadjui BT, McGaw LJ & Eloff JN. 2017. Cytotoxicity, antimicrobial and antioxidant activity of eight compounds isolated from *Entada abyssinica* (Fabaceae). *BMC Research Notes* **10** (118): 1-6.
- Eaton JE, Vuppalachchi R, Reddy R, Sathapathy S, Ali B, Kamath PS. 2019. Liver Injury in Patients with cholestatic liver disease treated with obeticholic acid. *Hepatology* **71**(4): 1511-1514.
- Eckstein-Ludwig U, Webb RJ, Van Goethem IDA, East JM, Lee AG, Kimura M, O'Neill PM, Bray PG, Ward SA & Krishna S. 2003. Artemisinin target the SERCA of *Plasmodium falciparum*. *Nature* **424**:7-961.
- Ediriweera MK, Tennekoon KH & Samarakoon SR. 2017. A Review on Ethnopharmacological applications, pharmacological activities, and bioactive compounds of *Mangifera indica* (Mango). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* <https://doi.org/10.1155/2017/6949835>
- Eftekhari A, Ahmadian E, Panahi-Azar V, Hosseini H, Tabibiazar M, Maleki Dizaj S. 2017. Hepatoprotective and free radical scavenging actions of quercetin nanoparticles on aflatoxin B1-induced liver damage: in vitro/in vivo studies. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* **46**(2):411-420.
- Eid A, Jaradat N, Elmarzugi N. 2017. A Review of chemical constituents and traditional usage of Neem plant (*Azadirachta Indica*). *Palestinian Medical and Pharmaceutical Journal* **2**: 75-81.
- Ekland EH, Fidock DA. 2008. In vitro evaluations of antimalarial drugs and their relevance to clinical outcomes. *International Journal of Parasitology*. **38**: 743-747.
- Ekpenyong CE, Akpan EE, Daniel NE. 2014. Phytochemical constituents, therapeutic applications, and toxicological profile of *Cymbopogon citratus* Stapf (DC) Leaf Extract. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* **3** (1): 133-141.
- El Tahir A, Satti GMH, Khalid SA.1999. Antiplasmodial activity of selected Sudanese medicinal plants with emphasis on *Maytenus senegalensis* (Lam.) Exell. *Journal of Ethnopharmacology* **64**: 227-233.
- Elford BC, Roberts MF, Phillipson JD, Wilson RJ. (1987). Potentiation of the antimalarial activity of Qinghaosu by methoxylated flavones. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **81**: 434-436.
- El-Gammal AA, Mansour RM.1986. Antimicrobial activities of some flavonoid compounds. *Zentralbl Mikrobiol.* **141**(7):561-5.
- El-Shaibany A, Al-Habori M, Al-Massarani S, El-Gamal A, Al-Ajami A, Al-Adhl A. 2016. Hepatoprotective effect of *Pandanus odoratissimus* L inflorescence extracts in acetaminophen-treated guinea pigs. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* **15**: 259-266.
- Elufioye TO, Agbedahunsi JM. 2004. Antimalarial activities of *Tithonia diversifolia* (Asteraceae) and *Crossopteryx febrifuga* (Rubiaceae) on mice in vivo. *Journal of Ethnopharmacology* **93**:167-171.
- Elufioye TO, Bamgbose OM, Alabi SO. 2016. Evaluation of antioxidant and antiacne activity of *Psorospermum febrifugum* (Spach) and *Psorospermum corymbiferum* (Hochr.). *British Journal of Pharmaceutical and Medical Research* **12**: 1-10.
- Epifano F, Fiorito S & Genovese S. 2013. Phytochemistry and pharmacognosy of the genus *Psorospermum*. *Phytochemistry Reviews* **12**(4): 673-684.
- Erel O, Kocyigit A, Avci S, Aktepe N, Bulut V. 1997. Oxidative stress and antioxidative status of plasma and erythrocytes in patients with *Vivax malaria*. *Clinical biochemistry* **30**: 631-639.
- Erlwanger KH, Ibrahim KG. 2017. Aspalathin a unique phytochemical from the South African rooibos plant (*Aspalathus linearis*): A mini Review. *Journal of African Association of Physiological Sciences* **5** (1): 1-6.
- Esso-Tsar A-A, Kakoma B, Adangou E, Batawila K, Kpérkouma W, Marra D, Hodabalo P, Koffi A. 2019. Ethnobotanical survey of medicinal plants in Atakpamé, city of plateau region in Togo. *European Journal of Medicinal Plants* **29**(2): 1-15.
- Etame-Loe G, Dibong Siegfried D, Yinyang J, Elimbi M, Ngoule CC, Kidik Pouka C, Ngene JP, Tankeu SE, Okalla EC, Ngaba GP, Nda M JP, Nnanga NE. 2018. Étude de la toxicité aiguë et subaiguë de l'extrait au vin de palme des rhizomes de *Curcuma longa* Linn. *Journal of Applied Biosciences* **132**: 13452 - 13460.
- Exarchou V, Fiamegos YC, van Beek TA, Nanos C, Vervoort J. 2005. Hyphenated chromatographic techniques for the rapid screening and identification of antioxidants in methanolic extracts of pharmaceutically used plants. *Journal of Chromatography A*. **12**(1-2): 293-302.
- Exell A, Wild H. 2007. Flora Zambesiaca: Mozambique, Federation of Rhodesia and Nyasaland, Bechuanaland Protectorate. Kew London: UK **3**(2): 117-118.
- Fabre N, Rustan I, Hoffmann E, Quetin-Leclercq J. 2001. Determination of flavone, flavonol, and flavanone aglycones by negative ion liquid chromatography Electrospray Ion Trap Mass Spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* **12**:707-715.
- Fahmy NM, Al-Sayed E, El-Shazly M & Nasser Singa A. 2019. Alkaloids of genus *Erythrina*: An updated review. *Natural Product Research* **12** (1): 1-22.

- Fahmy NM, Al-Sayed E, El-Shazly M, Singa AN. 2018. Comprehensive review on flavonoids biological activities of Erythrina plant species. *Industrial Crops and Products* **123**: 500–538.
- Fang Y, Cao W, Xia M, Pan S, Xu X. 2017. Study of Structure and Permeability Relationship of Flavonoids in Caco-2 Cells. *Nutrients* **9** (12) : 1301.
- Favier A. 2003. Le stress oxydant-Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité chimique* **11**: 108-115.
- Fenetahun Y, Eshetu G. 2017. A review on ethnobotanical studies of medicinal plants use by agro-pastoral communities in, Ethiopia. *Journal of Medicinal Plants Studies* **5**(1): 33-44.
- Fentahun S, Makonnen E, Awas T, Giday M. 2017. In vivo antimalarial activity of crude extracts and solvent fractions of leaves of *Strychnos mitis* in *Plasmodium berghei* infected mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine* **17**(13):1-12.
- Fernandes SR, Barreiros L, Oliveira RF, Cruz A, Prudêncio C, Oliveira AI, Pinho C, Santos N, Morgado, J. 2019. Chemistry, bioactivities, extraction, and analysis of azadirachtin: State-of-the-art. *Fitoterapia*. **134**: 141-150.
- Fernández-Álvaro E, Hong WD, Nixon GL, O'Neill PM, Calderón F. 2016. Antimalarial chemotherapy: natural product inspired development of preclinical and clinical candidates with diverse mechanisms of action. *Journal of Medicinal Chemistry* **59**: 5587–5603.
- Ferrari G, Ntuku HM, Schmidlin S, Diboulo E, Tshetu AK, Lengeler C. 2016. A malaria risk map of Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Malaria Journal* **1**: 1–16.
- Ferreira JFS, Luthria DL, Sasaki T, Heyerick A. 2010. Flavonoids from *Artemisia annua* L. As antioxidants and their potential synergism with artemisinin against malaria and cancer. *Molecules* **15**: 3135–3170.
- Fidock DA, Rosenthal PJ, Croft SL, Brun R & Nwaka S. 2004. Antimalarial drug discovery: efficacy models for compound screening. *Nature* **3**: 509–520.
- Firenzuoli F, Gori L. 2007. Herbal medicine today: clinical and research issues computational and applied *Mathematics* **4**(1): 37-40.
- Flannery EL, Chatterjee AK, Winzeler EA. 2013. Antimalarial drug discovery: approaches and progress towards new medicines. *Nature Reviews Microbiology* **11**: 849–862.
- Foguim FT, Bogreau H, Gendrot M, Mosnier J, Fonta I, Benoit N, Amalvict R, Madamet M, Wein S, Pradines B. 2020. Prevalence of mutations in the *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter, PfCRT, and association with ex vivo susceptibility to common anti - malarial drugs against African *Plasmodium falciparum* isolates. *Malaria Journal* **19**: 1–9.
- Fouché G, Eloff JN, Wellington K. 2017. Evaluation of South African plants with acaricide activity against Ticks. *International Scholarly and Scientific Research & Innovation* **11**(6): 386-390.
- Fougere É, Faucher J-F. 2018. Traitement et prophylaxie du paludisme en pratique. *Actualités pharmaceutiques* **15**: 36–39.
- Francis J, Barnes KI, Workman L, Kredo T, Vestergaard LS, Hoglund RM, Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Walimbwa SI, Chijioke-Nwauche I, et al. 2020. An individual participant data population pharmacokinetic meta-analysis of drug-drug interactions between lumefantrine and commonly used antiretroviral treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **64**: 1–42.
- Francis SE, Sullivan DJ, Goldberg DE. 1997. Hemoglobin metabolism in the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Annual Review of Microbiology* **51**: 97–123.
- Frazão-Moreira A. 2016. The symbolic efficacy of medicinal plants: practices, knowledge, and religious beliefs amongst the Nalu healers of Guinea-Bissau. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* **12**:24.
- Frédéric M, De Pauw M-C, Prosperi C, Tits M, Brandt V, Penelle J, Hayette M-P, DeMol P & Angenot L. 2001a. Strychnogucines A and B, two new antiplasmodial bisindole alkaloids from *Strychnos icaia*. *Journal of Natural Product* **64**: 12-16.
- Frédéric M, Hayette MP, Tits M, De Mol P & Angenot L. 2001b. Reversal of chloroquine and mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum* by the two monoindole alkaloids, icajine and isoretuline. *Planta Medica* **67**(6): 523-527.
- Frédéric M, Hayette M-P. 2000. Reversal of chloroquine and mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum* by the two monoindole alkaloids, icajine and isoretuline. *Planta Medica* **2**: 523–527.
- Freire RT, Bero J, Beaufay C, Selegato DM, Coqueiro A, Choi YH. 2019. Identification of antiplasmodial triterpenes from Keetia species using NMR-based metabolic profiling. *Metabolomics* **15**:27.
- Fried M, Duffy PE. 2017. Malaria during pregnancy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* **7**: 1–24.
- Friedman R, Caflisch A 2009. Discovery of plasmepsin inhibitors by fragment-based docking and consensus scoring. *Chem Med Chem*. **4**(8): 1317 26.
- Fry M, Pudnery M. 1992. Site of action of the antimalarial hydroxynaphthoquinone, 2 – [Trans-4-(4-chlorophenyl) cyclohexyl]-3- hydroxy- 1-4-naphthoquinone (566C 80). *Biochemical Pharmacology* **43**: 1545 – 1553.

- Fu MS, Zhu BJ, Luo DW. 2014. Apigenin Prevents TNF- $\alpha$  induced apoptosis of primary rat retinal ganglion cells. *Cellular and Molecular Biology* **60**: 37.
- Ganesh D, Fuehrer H, Starzengrüber P, Swoboda P, Khan WA, Reismann JA, Mueller MS, Chiba P, Noedl H. 2012. Antiplasmodial activity of flavonol quercetin and its analogues in *Plasmodium falciparum*: evidence from clinical isolates in Bangladesh and standardized parasite clones. *Parasitology Research* **110**: 2289–2295.
- Ganeshpurkar A, Saluj AK. 2017. The pharmacological potential of rutin. *Saudi Pharmaceutical Journal* **25**: 149–164.
- Gao Y, Fang L, Wang X, Lan R, Wang M, Du G, Guan W, Liu J, Brennan M, Guo H, Brennan C, Zha H. 2019. Antioxidant activity evaluation of dietary flavonoid hyperoside using *saccharomyces cerevisiae* as a model. *Molecule* **24**: 788.
- Gardner MJ, Hall N, Fung E, White O, Berriman M, Richard W, Carlton JM, Pain A, Nelson KE, Bowman S, et al. 2013. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature* **419**: 3–9.
- Gathirwa JW, Rukunga GM, Njagi ENM, Omar SA, Guantai AN, Muthaura CN, Mwitari Peter G, Kimani CW, Kirira PG, Tolo FM, Ndunda TN, Ndiege IO. 2007. In vitro anti-plasmodial and in vivo anti-malarial activity of some plants traditionally used for the treatment of malaria by the Meru community in Kenya. *Journal of Natural Medicines* **61**(3):261–268.
- Ge L, Li J, Wan H, Zhang K, Wu W, Zou X., Wu S, Zhou B, Tian Zeng JX. 2018. Novel flavonoids from *Lonicera japonica* flower buds and validation of their anti-hepatoma and hepatoprotective activity in vitro studies. *Industrial Crops and Products* **125**(2018):114–122.
- Geetha BS, Mathew BC. 1994. Hypoglycemic effects of leucodelphinidin derivative isolated from *Ficus bengalensis* L. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* **38**(3): 220-222.
- Geohagen BC, Korsharsky B, Vydyanatha A, Nordstroem L, LoPachin RM. 2018. Phloretin cytoprotection and toxicity. *Chemico-Biological Interactions* **296**(2018): 117–123.
- Gero AM, Dunn CG, Brown DM, Pulenthiran K, Gorovits EL, Bakos T, Weis AL. 2003. New malaria chemotherapy developed by utilization of a unique parasite transport system. *Current Pharmaceutical Design* **9** (11): 867-877.
- Gessler MC, Msuya DE, Nkunya MHH, Mwasumbi LB, Schär A, Heinrich M, Tanner M. 1995. Traditional healers in Tanzania: the treatment of malaria with plant remedies. *Journal of Ethnopharmacology* **48**: 131-144.
- Gessler MC, Tanner M, Chollet J, Nkunya MHH, Heinrich M. 1994. Tanzanian medicinal plants used traditionally for the treatment of malaria: in vivo antimalarial and in vitro cytotoxic activities. *Phytotherapy research*. **9**: 504-508.
- Giannangelo C, Stingelin L, Yang T, Tilley L, Charman SA, Creek DJ. 2018. Parasite-Mediated degradation of synthetic ozonide antimalarials impacts in vitro antimalarial activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **62**: 1–14.
- Gidwani BK, Bhargava S, Rao SP, Majoomdar A, Pawar DP, Alaspure RN. 2009. Analgesic, anti-inflammatory and anti-hemorrhoidal activity of aqueous extract of *Lantana Camara* Linn. *Research Journal of Pharmacy and Technology* **2**(2): 378-381.
- Giraud C, Puy H, Gouya L, Callanquin M, Deybac J-C. 2002. Hémine humaine dans le traitement des crises aiguës de porphyries hépatiques. *Dossier du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament* **23**(1) : 45-73.
- Giustarini D, Dalle-Donne I, Tsikas D & Rossi R. 2009. Oxidative stress and human diseases: Origin, link measurement, mechanisms, and biomarkers. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Science* **46**(5-6): 241–281.
- Global Burden of Disease: GBD (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* **396**(10258): 1204–1222. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30925-9.
- Global Malaria Program G. 2018. Artemisinin resistance and artemisinin-based combination therapy efficacy. Geneva, Switzerland: WHO Press.
- Gnaléi RM, Bahi C, Gui PA, Tiekpa WJ, Coulibaly A. 2019. Phytochemical composition and cardioprotective activities of the total aqueous extract of *Phyllanthus muellerianus* leaves in diabetic rats. *The Journal of Phytopharmacology* **8**(4): 203-209.
- Goffin E, Da Cunha AP, Ziemons E, Tits M, Angenot L, Frederich M. 2003. Quantification of tagitinin C in *Tithonia diversifolia* by reversed phase high-performance liquid chromatography. *Phytochemical Analysis* **14** : 378–380.
- Goffin E, Ziemons E, De Mol P, de Madureira M C, Martins AP, da Cunha AP, Philippe G, Tits M, Angenot L, Frédéric M. 2002. In Vitro antiplasmodial activity of *Tithonia diversifolia* and identification of its main active constituent: Tagitinin C. *Planta Medica* **68**(6): 543-545.

- Goldberg DE, Zimmerberg J. 2020. Hardly Vacuous: The Parasitophorous vacuolar membrane of malaria parasites. *Trends in Parasitology* **36**: 138–146.
- Goldman P. 2001. Herbal Medicines today and the roots of modern pharmacology. *Annals of Internal Medicine* **135** (8): 594-600.
- Gómez-Pérez GP, van Bruggen R, Grobusch MP, Dobaño C. 2014. *Plasmodium falciparum* malaria and invasive bacterial co-infection in young African children: the dysfunctional spleen hypothesis. *Malaria Journal* **13**:335.
- Gordi T, Huong DX, Hai TN, Nguyen Thi Nieu, Michael Ashton. 2002. Artemisinin Pharmacokinetics and efficacy in uncomplicated-malaria patients treated with two different dosage regimens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **46**(4): 1026–1031.
- Govindarajan M, Sivakumar R. 2014. Ovicidal, larvicidal and adulticidal properties of *Asparagus racemosus* (Willd.) (Family: Asparagaceae) root extracts against filariasis (*Culex quinquefasciatus*), dengue (*Aedes aegypti*) and malaria (*Anopheles stephensi*) vector mosquitoes (Diptera: Culicida. *Parasitology Research* **113**: 1435–1449.
- Gresty KJ, Gray K, Bobogare A, Wini L, Taleo G, Hii J, Cheng Q, Waters NC. 2014. Genetic mutations in *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* dihydrofolate reductase (DHFR) and dihydropteroate synthase (DHPS) in Vanuatu and Solomon Islands prior to the introduction of artemisinin combination therapy. *Malaria Journal* **13**: 1–7.
- Griffiths ML, Ndungu F, Baird KL, Muller OP, Marsh K, Newton CR. 2001. Oxidative stress and erythrocyte damage in Kenyan children with severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Britishjournal of haematology* **113**: 486-491.
- Grubben GJ. 2004. Légumes (vol 2) : de ressources végétales de l’Afrique tropicale PROTA : Wageningen, Pays-Bas : 387.
- Gu J-Q, Gills JJ, Park EJ, Mata-Greenwood E, Hawthorne ME, Chavez PIFA, Fong HHS, Mehta RG, John PM, Kinghorn AD. 2002. Sesquiterpenoids from *Tithonia diversifolia* with potential cancer chemopreventive activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **65**(4):532-536.
- Guiguemde WA, Shelat AA, Garcia-Bustos JF, Diagana T, Gamo F-J, Guy RK. 2012. Global Phenotypic Screening for Antimalarials. *Chemistry & biology* **19**: 116–129.
- Gupta J, Gupta A, Gupta AK. 2016. Flavonoids: Its working mechanism and various protective roles. *International Journal of Chemical Studies* **4**: 190–198.
- Gutiérrez RMP, Mitchell S, Solis RV. 2008. *Psidium guajava*: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology* **117**(1): 1–27.
- Ha J, Martinson R, Iwamoto SK, Nishi A. 2019. Hemoglobin E, malaria, and natural selection. *Evolution, Medicine, and Public Health* **2019**: 232–241.
- Habbu PV, Shastry RA, Mahadevan KM, Joshi H, Das SK. 2008. Hepatoprotective and antioxidant effects of *Argyrea speciosa* in rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* **5** (2): 158 – 164.
- Hadjiakhoondi A, Vatandoost H, Khanavi M, Abaee MR, Karami M. 2005. Biochemical investigation of different extracts and larvicidal activity of *Tagetes minuta* L. on *Anopheles stephensi* Larvae. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences Spring* **1**(2): 81-84.
- Halbwirth H. 2010. The creation and physiological relevance of divergent hydroxylation patterns in the flavonoid pathway. *International Journal of Molecular Sciences* **11**: 595–621.
- Haldar K, Bhattacharjee S, Safeukui I. 2018. Drug resistance in Plasmodium. *Nature Reviews Microbiology* **16**: 156–170.
- Haque U, Glass GE, Bomblies A, Hashizume M, Mitra D, Noman N, Haque W, Kabir MM, Yamamoto T, Overgaard HJ. 2013. Risk factors associated with clinical malaria episodes in Bangladesh: A longitudinal study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **88**: 727–732.
- Harbach RE. 2013. The Phylogeny and Classification of Anopheles. In: Manguin, ed. *Anopheles mosquitoes - New insights into malaria vectors*. Rijeka, Croatia: InTech, Rijeka, 2–55.
- Harborne JB, Williams CA. 2000. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* **55**: 481–504.
- Harborne JB. 1998. *Phytochemical methods: A guid to modern techniques of plants analysis* (third éd). London, UK: Chapman & Hall, 42, 60-74, 96, 129.
- Hayat M, Abbas M, Munir F, Hayat MQ, Keyani R, Amir R. 2017. Potential of plant flavonoids in pharmaceuticals and nutraceuticals. *Journal of Biomolecule and Biochemistry* **1**(1): 12-17.
- He X, Juan Y, Zhu X, Wang Q, Pang W, Qi Z, Wang M, Luo E, Parker DM, Cantorna MT, Cui L, Cao Y. 2014. Vitamin D inhibits the occurrence of experimental cerebral malaria in mice by suppressing the host inflammatory response. *The Journal of Immunology* **193**(3): 1314–1323.
- He Y, Xia Z, Yu D, Wang J, Jin L, Huang D, Yed X, Li X, Zhang, B. 2019. Hepatoprotective effects and structure-activity relationship of five flavonoids against lipopolysaccharide/d-galactosamine induced acute liver failure in mice. *International Immunopharmacology* **68** (2019): 171–178.

- Helmerson J, Vessby B, Larsson A, Bassu S. 2004. Association of type 2 diabetes with cyclooxygenase-mediated inflammation and oxidative stress in an elderly population. *Circulation* **109**(14): 1729-1734.
- Hirudkar JR, Parmar KM, Prasad RS, Sinh SK, Jogi MS, Itankar PR, Prasad SK. 2019. Quercetin a major biomarker of *Psidium guajava* L. inhibits SepA protease activity of *Shigella flexneri* in treatment of infectious diarrhoea. *Microbial Pathogenesis* **138**: 103807.
- Ho K-V, Lei Z, Sumner LW, Coggeshall MV, Hsieh H-Y, Stewart GC, Lin C-H. 2018. Identifying Antibacterial Compounds in Black Walnuts (*Juglans nigra*) Using a Metabolomics Approach. *Metabolites* **8**(4):58.
- Hochman S, Kim K. 2009. The Impact of HIV and malaria coinfection: what is known and suggested venues for further study. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* 2009: 1–8.
- Hodge HC, Sterner JH. 1943. Determination of substance acute toxicity by LD<sub>50</sub>. *American Industrial Hygiene Association* **10**: 93-96.
- Hoffman C, Mbambazela N, Sithole PBA, Morr  SA, Dubbink JH, Railton JFM, McIntyre JAF, Kock M M, Peters, RPH. 2019. Provision of sexually transmitted infection services in a mobile clinic reveals high unmet need in remote areas of South Africa: A Cross-sectional Study. *Sexually Transmitted Diseases* **46**(3): 206-212.
- Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, Geloan A, Even PC, Cervera P, Le Bouc Y. 2003. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* **421** (6619): 182-187.
- Honigsbaum M, Willcox ML. Cinchona. 2004. In: Willcox ML, Bodeker G, Rasoanaivo P, eds. Traditional medicinal plants and malaria. Washington DC, USA: Boca Raton, CRC Press: 21–41.
- Hsu Y-J, Lee T-H, Chang CL-T, Huang Y-T & Yang W-C. 2009. Anti-hyperglycemic effects and mechanism of *Bidens pilosa* water extract. *Journal of Ethnopharmacology* **122**(2):379–383.
- Huang Q, Liu X, Zhao G, Hu T, Wang Y. (2018a). Potential and challenges of tanins as an alternative to in-feed antibiotics for farm animal production. *Animal Nutrition* **4**(2):137-150.
- Huang Y, Hao J, Tian D, Wen Y, Zhao P, Chen H, Lv Y. 2018. Antidiabetic activity of a flavonoid-rich extract from *Sophora davidii* (Franch.) Skeels in KK-Ay Mice via Activation of AMP-Activated Protein Kinase. *Frontier in Pharmacology* **9**: 1–15.
- Huang Z-Q, Chen P, Su W-W, Wang Y-G, Wu H, Peng W, Li P-B. 2018b. Antioxidant activity and hepatoprotective potential of quercetin 7-Rhamnoside in vitro and in vivo. *Molecules* **23**(5):1188.
- Huffman AMD. 2002. Medicinal properties in the diet of gorillas: an ethno-pharmacological evaluation. *African Study Monographs* **23**(2): 65-89.
- Hughes R J, Croley TR, Metcalfe CD, March RE. 2001. A tandem mass spectrometric study of selected characteristic flavonoids. *International Journal of Mass Spectrometry* **1**(211): 371-385.
- Hung C-H, Chan S-H, Chu P-M, Tsai K-L. 2015. Quercetin is a potent anti-atherosclerotic compound by activation of SIRT1 signaling under ox LDL stimulation. *Molecular Nutrition & Food Research* **59**(10):1905–1917.
- Hutchings A, Scott AH, Lewis G, Cunningham AB. 1996. Zulu Medicinal Plants – An Inventory. Pietermaritzburg, South Africa: University of Natal Press.
- Ibrahim S, Yacouba S, Wenceslas BW, Constant S, Fabrice D, Soufiane S Do, Jacques Z, Armel P, Salam OA, Sanata B. 2018. Malaria and Typhoid Fever Coinfection in the Hospital University of Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. *Journal of Parasite Research* **1**: 1–7.
- Ichino C, Kiyihara H, Soonthomchareonnon N, Chuakul W, Ishiyama A, Sekiguchi H, Namatame M, Otoguro K, Yamada H. 2006. Antimalarial activity of biflavonoids from *Ochna integerrima*. *Planta medica*. **72**: 611-614.
- Idowu AO, Oyibo WA, Bhattacharyya S, Khubbar M, Mendie UE, Bumah V V, Black C, Igietseme J, Azenabor AA. 2019. Rare mutations in PfmDr1 gene of *Plasmodium falciparum* detected in clinical isolates from patients treated with anti - malarial drug in Nigeria. *Malaria Journal* **18**: 1–9.
- Ifeoma CE, Roshan K, Swati J, Adeola SO, Martins E. 2014. Identification of sitosterol glucoside palmitate in a chloroform-derived fraction of *Phyllanthus niruri* with antiplasmodial and peripheral antinociceptive properties. *Asian Pacific Journal Tropical Biomedicine* **4**(9): 707-713.
- Ileke KD. 2018. Entomocidal properties of *Monodora myristica* (Dunal, 1831) and *Conyza sumatrensis* (Retzius, 1742-1821) extracts: Studies on two dipterous insect pests *Anopheles gambiae* (Giles, 1902) and *Culex quinquefasciatus* (Say, 1823). *Brazilian Journal of Biological Sciences* **5**: 347–358.
- Iranshahi M, Rezaee R, Parhiz H, Roohbakhsh A, Soltani F. 2015. Protective effects of flavonoids against microbes and toxins: The cases of hesperidin and hesperetin. *Life Sciences* **137** :125–132.
- ISO/CEI 17025 (2005). Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais. Normes européennes et françaises. 2e Tirage. Groupe AFNOR/ADV. Paris : 30.
- Iyongo L, De Canni re C, Ulyel J, Dudu B, Bukasa K, Verheyen E, Bogaert J. 2013. Effets de lisière et sex-ratio de rongeurs forestiers dans un écosystème fragmenté en République Démocratique du Congo (Réserve de Masako, Kisangani). *Tropicicultura* **31**: 3–9.

- Jaeschke H, McGill MR, Ramachandran A. 2012. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: Lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metabolism Reviews* **44**: 88–106.
- Jafri MA, Subhani MJ, Javed K, Singh S. 1999. Hepatoprotective activity of leaves of *Cassia occidentalis* against paracetamol and ethyl alcohol intoxication in rats. *Journal of Ethnopharmacology* **66**: 355–361.
- Jain J, Jain SK, Walker LA, Tekwani BL. 2017. Inhibitors of ubiquitin E3 ligase as potential new antimalarial drug leads. *BMC Pharmacology and Toxicology* **18**: 1–10.
- Jain N, Sarwar Alam M, Kamil M, Ilyas M, Niwa M & Sakae A. 1990. Two flavonol glycosides from *Chenopodium ambrosioides*. *Phytochemistry* **29**(12): 3988–3991.
- Jansen O, Angenot L, Tits M, Nicolas JP, De Mol P, Nikiéma J-B, Frédérick M. 2010. Evaluation of 13 selected medicinal plants from Burkina Faso for their antiplasmodial properties. *Journal of Ethnopharmacology* **130**: 143–150.
- Janssen KPLTM, Mensink RP, Cox FJ, Harryvan JL, Hovenier R, Hollman PC, Katan MB. 1998. Effects of the flavonoids quercetin and apigenin on hemostasis in healthy volunteers: results from an in vitro and a dietary supplement study. *The American Journal of Clinical Nutrition* **67**: 255–262.
- Jarial R, Thakur S, Sakinah M, Zularisam AW, Sharad A, Kanwar SS, Singh L. 2016. Potent anticancer, antioxidant and antibacterial activities of isolated flavonoids from *Asplenium nidus*. *Journal of King Saud University - Science* **30**: 185–192.
- Jeffrey C. 1986. The Senecioneae in East Tropical Africa: Notes on Compositae: IV. *Kew Bulletin* **41**(4): 873–943.
- Jehani M, Pathak DM, Chaudhari A & Sharma J. 2016. Antifungal activity of bioagents against *Macrophomina Phaseolina* (Tassi) Goid. Causing Stem Canker of Pigeonpea [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.]. *Advances in Life Sciences* **5**(17): 7089–7091.
- Jensen SR. 1983. Iridoids in *Rothmannia globosa*. *Phytochemistry* **22** (8): 1761–1765.
- Jiang B, Zhao Q, Lin Z, Lu Y, Zheng Q, Sun H. 2001. Studies on the chemical constituents of *Hypoestes triflora*. *Natural Product Research and Development* **13**(6):12-15.
- Jiang F, Gao R, Liu H, Zhao D, Xu P, Zhang L & Qian X. 2016. Neuroprotective effect of hyperoside on human PC12 cells against the oxidative damage. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* **9**(5):5176-5183.
- Jiang T, Chen J, Fu H, Wu K, Yao Y, Eyi JUM, Matesa RA, Obono MMO, Du W, Tan H, *et al.* 2019. High prevalence of Pfdhfr-Pfdhps quadruple mutations associated with sulfadoxine-pyrimethamine resistance in *Plasmodium falciparum* isolates from Bioko Island, Equatorial Guinea. *Malaria Journal* **18**: 1–8.
- Jiangang Y, Mingwei Z, Gongming Y. 2005. Extraction conditions of celery flavone and its antioxidative activity. *Journal of Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry* **33**(1): 130-135.
- Jiofack T, Fokunang C, Guedje N, Kemeuze V. 2009. Ethnobotany and phytomedicine of the upper Nyong valley forest in Cameroon. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* **3**: 144–150.
- Jochem W, Regina O, Hassan J, Martin S. 2003. New antimalarial drugs. *Angewandte Chemie International* **42**: 5274 – 5293.
- Jonker SA, Nkunya MHH, Mwanitobe L, Geenevasen J, Koomen GJ. 1997. A new coumarin and polyhydroxysqualenes from *Ekebergia benguelensis*. *Natural Product Letters* **10**: 245–248.
- Jonville MC, Kodja H, Humeau L, Fournel J, De Molc P, Cao M, Angenot L, Frédérick M. 2008. Screening of medicinal plants from Reunion Island for antimalarial and cytotoxic activity. *Journal of Ethnopharmacology* **120**: 382–386.
- Jonville MC, Kodja H, Strasberg D, Pichette A, Ollivier E, Frédérick M, Angenot L, Legault J. 2011. Antiplasmodial, anti-inflammatory and cytotoxic activities of various plant extracts from the Mascarene Archipelago. *Journal of Ethnopharmacology* **136**(3): 525–531.
- Joseph CC, Magadula JJ, Mayunga HH. 2007. A novel antiplasmodial 30,50-diformylchalcone and other constituents of *Friesodielsia obovata*. *Natural Product Research* **21**: 1009–1015.
- Ju SM, Kang JG, Bae JS, Pae HO, Lyu YS, Jeon BH. 2015. The flavonoid apigenin ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity through reduction of p53 Activation and Promotion of PI3K/Akt pathway in human renal proximal tubular epithelial Cells. *Evidence Based Complimentary Alternative Medicine* **2015**: 1–9.
- Ju-Chi L, Feng-Lin H, Jen-Chen T, Paul C, Liu Y-H, Jenny, Thomas, Neil G, Brian T, Ming-Yu, Jung-Yaw L. 2003. Antihypertensive effects of tanins isolated from traditional Chinese herbs as non-specific inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Life sciences*. **73**: 1543-55.
- Juge N, Moriyama S, Miyaji T, Kawakami M, Iwai H, Fukui T. 2015. *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter is a H<sup>+</sup>-coupled polyspecific nutrient and drug exporter. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **112**: 1–6.

- Justesen U. 2000. Negative atmospheric pressure chemical ionisation low-energy collision activation mass spectrometry for the characterisation of flavonoids in extracts of fresh herbs. *Journal of Chromatography A* **902** (2000):369–379.
- Kabena K, Katunda M, Bikandu K, Botefa I, Ngombe K, Pius T, Mboloko E, Lukoki L. 2018. Étude ethnobotanique des plantes utilisées par les Pygmées pour la santé de la reproduction à Mbandaka et ses environs / Province de l'Équateur, RD Congo. *International Journal of Innovation and Scientific Research* **36**: 19–29.
- Kabesh K, Senthilkumar P, Ragunathan R and Raj Kumar R. 2015. Phytochemical Analysis of *Catharanthus roseus* plant extract and its antimicrobial activity. *International Journal of Pure & Applied Bioscience* **3** (2): 162-172.
- Kadima NJ, Marhegeko AB, Kasali FM, Mugaruka NJ. 2016. Medicinal plants used in alternative medicine to treat cancer in Bukavu. *European Journal of Medicinal Plants* **12**(3): 1-13.
- Kadiri O, Olawoye B. 2016. *Vernonia amygdalina*: An underutilized vegetable with nutraceutical potentials – A Review. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology* **4**(9): 763-768.
- Kalonda E, Mbayo M, Muhume S, Kasereka M, Mulamba J, Many H, Lumbu JBS, Misakabu F, Kasali M, Mpiana P. 2014. Ethnopharmacological survey of plants used against malaria in Lubumbashi city (D.R. Congo). *Journal of Advanced Botany and Zoology* **1**: 1–8.
- Kamagaju L, Bizuru E, Minani V, Morandini R, Stévigny C, Ghanem G, Duez P. 2013. An ethnobotanical survey of medicinal plants used in Rwanda for voluntary depigmentation. *Journal of Ethnopharmacology* **150**:708–717.
- Kamel Escalante MC, Abdennour A, Farah A, Rivera-Richardson E, Burgos F, Forero I, Murrieta-Aguttes M, El Laboudy M, Diagne-Gueye NR, Barragan Padilla S. 2019. Prescription patterns of analgesics, antipyretics, and non steroidal anti-inflammatory drugs for the management of fever and pain in pediatric patients: a cross-sectional, multicenter study in Latin America, Africa, and the Middle East. *Pragmatic and Observational Research* **10**:41-51.
- Kamuzzaman H, Hoq O. 2016. A review on ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological properties of *Phyllanthus niruri*. *Journal of Medicinal Plants Studies* **4**(6): 173-180.
- Kamuhabwa A, Nshimo C, De Witte P. 2000. Cytotoxicity of some medicinal plant extracts used in Tanzanian traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology* **70**: 143–149.
- Kamya MR, Byakika-kibwika P, Gasasira AF, Havlir D, Philip J. 2013. Standard of care for HIV-infected populations in Africa. *Future Virology*. **7**: 699–708.
- Kanangila BA. 2018. Etude chimique et activité antifalcémiant des plantes utilisées traditionnellement contre la drépanocytose à Lubumbashi/RD Congo. Thèse de doctorat en Sciences chimiques, Université de Lubumbashi, Lubumbashi, RD Congo.
- Kanchanapoom T, Klai-on S, Kasai R, Otsuka Hi, and Yamasaki K. 2002. A new tricyclic Iridoid glucoside from the Thai medicinal plant, *Rothmannia wittii*. *Heterocycles* **57**(12): 2409 – 2412.
- Kang AM, Padilla-Jones A, Fisher ES. Akakpo JY, Jaeschke H, Rumack BH, Gerkin RD & Curry SC. 2020. The Effect of 4-Methylpyrazole on oxidative metabolism of acetaminophen in human volunteers. *Journal of Medical Toxicology* **16**: 169–176.
- Kang HK, Ecklund D, Liu M, Datta SK. 2009. Apigenin, a non-mutagenic dietary flavonoid, suppresses lupus by inhibiting autoantigen presentation for expansion of autoreactive Th1 and Th17 Cells. *Arthritis Research and Therapy* **11**: R59.
- Kankara SS, Ibrahim MH, Mustafa M, Go R. 2015. Ethnobotanical survey of medicinal plants used for traditional maternalhealthcare in Katsina state, Nigeria. *South African Journal of Botany* **95**: 165–475.
- Kaou A, Mahiou-Leddé V, Hutter S, Aïnouddine S, Hassani S, Yahaya I, Azas NEO. 2008. Antimalarial activity of crude extracts from nine African medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology* **116**: 74–83.
- Kaou AM, Mahiou-Leddé V, Hutter S, Aïnouddine S, Hassani S, Yahaya I, Azas N, Ollivier E. 2008. Antimalarial activity of crude extracts from nine African medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology* **116**(1):74–83.
- Kaou MA, Sidi A. 2008. Antimalarial activity of crude extracts from nine African medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology* **116**: 74–83.
- Karar MGE. 2015. Phytochemical characterization and antimicrobial activity of Sudanese medicinal plants. PhD-Thesis Jacobs University, Brême, Allemagne.
- Karbwang J, Bangchang K. 1994. Clinical Pharmacokinetics of Halofantrine. *Clinical. Pharmacokinetic*. **27**(2) : 104-119.
- Karhagomba B, Mashanda J, Mwapu P. 2015. Représentation des élèves de l'école secondaire de Bukavu face à l'apprentissage des plantes médicinales courantes en milieu scolaire. *International Journal of Innovation and Scientific Research* **20**: 138–152.

- Karhagomba BI. 2014. Vers la construction du savoir sur les plantes médicinales en milieu scolaire Congolais. Mémoire de Diplôme d'études Approfondies (DEA) en Didactique des Disciplines, Institut Supérieur Pédagogique (ISP) – Bukavu : Bukavu, RD Congo.
- Karhagomba IB, Kayembe FN. 1998. Plantes utilisées dans le traitement des helminthoses gastro-intestinales des petits ruminants dans le groupement d'Irhambi-Katana. *Recherches africaines* **1**: 90 – 99.
- Karle JM, Bhattacharjee AK. 1999. Stereo electronic features of the cinchona alkaloids determine their differential antimalarial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **7**(9):1769–1774.
- Karuppagounder V, Arumugam S, Thandavarayan RA, Sreedhar R, Giridharan VV, Watanabe K. 2016. Molecular targets of quercetin with anti-inflammatory properties in atopic dermatitis. *Drug Discovery Today* **21**(4): 632–639.
- Kasali F, Mahano A, Kadima N, Mpiana P, Ngbolua K, Tshibangu T. 2014a. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used against malaria in Butembo City (D. R. Congo). *Journal of Advanced Botany and Zoology* **1**: 1–11.
- Kasali FM, Mahano AO, Nyakabwa DS, Kadima NJ, Misakabu FM, Tshibangu DST, Ngbolua KN, Mpiana PT. 2014b. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used against malaria in Bukavu City. *European Journal of Medicinal Plants* **4**: 29–44.
- Kasonia K, Ansay M, Gustin P, Plumes C. 1993. Ethnobotanique du traitement de l'asthme au KIVU (ZAÏRE). *Belgian Journal of Botany* **126** (1): 20-28.
- Katemo FM, Marini RD & Kadima JN. 2018. Antihyperglycemic Activity of *Vernonia amygdalina* Leaf Extracts, *Hibiscus esculentus* fruit extract and *Garcinia kola* seed extract from Kisangani Plants. *Journal of Pharmaceutical Research International* **21**(5): 1-8.
- Kaur M, Talniya NC, Sahrawat S, Kumar A & Stashenko EE. 2019. Ethnomedicinal uses, phytochemistry and pharmacology of *Carica papaya* Plant: A Compendious Review. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **16** :1-18.
- Kaur S, Grover IS, Singh M, Kaur S. 1998. Antimutagenicity of hydrolyzable tanins from *Terminalia chebula* in *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research*. **419**(1-3):169-79.
- Kaushik NK, Bagavan A, Rahuman AA, Zahir AA, Kamaraj C, Elango G, Jayaseelan C, Kirthi AV, Santhoshkumar T, Marimuthu S, et al. 2015. Evaluation of antiplasmodial activity of medicinal plants from North Indian Buchpora and South Indian Eastern Ghats. *Malaria Journal* **14**(65): 1-8.
- Kavunga-Membo H, Ilombe G, Masumu J, Matangila J, Imponge J, Manzambi E, Wastenga F, Ngoyi DM, Van Geetruyden JP, Muyembe JJ. 2018. Molecular identification of Plasmodium species in symptomatic children of Democratic Republic of Congo. *Malaria Journal* **17**: 1–7.
- Kaya O, Akçam F, Yaylı G. 2012. Investigation of the in vitro activities of various antibiotics against *Brucella melitensis* strains. *Turkish Journal of Medical Sciences* **42**: 145-8.
- Ke H, Morrissey JM, Ganesan SM, Painter HJ, Mather MW, Vaidya AB. 2011. Variation among *Plasmodium falciparum* strains in their reliance on mitochondrial electron transport chain function. *Eukaryotic Cell* **10**: 1053–1061.
- Kebenei JS, Ndalut PK, Sabah AO. 2011. Synergism of artemisinin with abyssinone-V from *Erythrina abyssinica* (Lam. ex) against *Plasmodium falciparum* parasites: A potential antimalarial combination therapy. *Journal of Medicinal Plants Research* **5**: 1355-1360.
- Kenmogne M, Prost El, Harakat Do, Jacquier M-J, Frédéric M, Sondengam B, Ze`ches M, Waffo-Te`guo P. 2006. Five labdane diterpenoids from the seeds of *Aframomum zambesiacum*. *Phytochemistry* **67**: 433–438.
- Keong BC, Sulaiman W. 2006. Typhoid and malaria co-infection - an interesting finding in the investigation of a tropical Fever. *Malaysian Journal of Medical Sciences* **13**(1):74-5.
- Khan A, Shal B, Naveed M, Shah FA, Atiq A, Khan NU, Kim YS, Khan S. 2019. Matrine ameliorates anxiety and depression-like behaviour by targeting hyperammonemia-induced neuroinflammation and oxidative stress in CCl<sub>4</sub> model of liver injury. *Neurotoxicology*. **72**:38-50.
- Khan T, van Brummelen AC, Parkinson CJ, Hoppe HC. 2012. ATP and luciferase assays to determine the rate of drug action in vitro cultures of *Plasmodium falciparum*. *Malaria Journal*. **11**: 369.
- Khan T, Van Brummelen AC, Parkinson CJ, Hoppe HC. 2012. ATP and luciferase assays to determine the rate of drug action in vitro cultures of *Plasmodium falciparum*. *Malaria Journal* **11**: 1–11.
- Khanal DP, Rana R, Raut B & Dhakal R. 2019. Phytochemical screening, biological studies, and GC-MS analysis of extract of *Biden pilosa* L. *Journal of Manmohan Memorial Institute of Health Sciences* **5**(1):69-8.
- Khandare MS. 2016. Mango (*Mangifera indica* Linn) A medicinal and holy plant. *Journal of Medicinal Plants Studies* **4**(4): 44-46.
- Khanna VG, Kannabiran K, Rajakumar G, Rahuman AA, Santhoshkumar T. 2011. Biolarvicidal compound gymnemagenol isolated from leaf extract of miracle fruit plant, *Gymnema sylvestri* (Retz) Schult against malaria and filariasis vectors. *Parasitology Research* **109**: 1373–1386.

- Khaomek P, Ichino ÆC, Ishiyama ÆA, Sekiguchi ÆH, Otaguro K, Omura ÆS, Yamada ÆH. 2008. In vitro antimalarial activity of prenylated flavonoids from *Erythrina fusca*. *Journal of Natural Medicines* **62**: 217–220.
- Kim H, Lee JH, Park JW. 2019. *Biochimica & Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. **1865**(9):2333-2341.
- Kim S-E. 2019. Optimal evaluation of the results of liver function tests. *The Korean Journal of Medicine* **94**(1): 89-95.
- Kimpende MP, Lusakibanza M, Mesia K., Tona L, Tits M, Angenot L, Frédéricichd M, Van Meervelt L. 2013. Isolation, pharmacological activity, and structure determination of physalin B and 5 $\beta$ , 6 $\beta$ -epoxyphysalin B isolated from Congolese *Physalis angulata* L. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications* **69**(12):1557–1562.
- Kingsley O-A, Lateef A, Olga Q, Stephen A, Mavis T. 2012. A comparative evaluation of in vivo antiplasmodial activity of aqueous leaf extracts of *Carica papaya*, *Azadirachta indica*, *Magnifera indica* and the combination there of using plasmodium infected balb/c mice. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology* **3**: 372–378.
- Kio AD, Saraswati TR, Yuniwanti EYW. 2018. The Effect of Red Fruit Oil (*Pandanus conoideus*) to the Histophysiology of Rat (*Rattus norvegicus*) liver exposed to cigarette smoke. *Journal of Biology & Biology Education* **10**(1): 125-130.
- Kiplagat DM, Akala HM, Liyala PO, Wangui JM, Odhiambo RAO, Omolo JO. 2016. Antiplasmodial activity of flavan derivatives from rootbark of *Cassia abbreviata* Oliv. *Journal of Saudi Chemical Society* **20**(1): S140-S144.
- Kissling J, Ioset J-R, Marston A, Hostettmann K. 2005. Bio-guided Isolation of Cholinesterase Inhibitors from the Bulbs of *Crinum*  $\times$  *powellii*. *Phytotherapy Research*. **19**(2005): 984–987.
- Kleinschmidt I, Bradley J, Knox TB, Mnzava AP, Kafy HT, Mbogo C, Ismail BA, Bigoga JD, Adechoubou A, Raghavendra K, *et al.* 2018. Implications of insecticide resistance for malaria vector control with long-lasting insecticidal nets : a WHO-coordinated, prospective, international, observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* **18**: 640–649.
- Köhler I, Jenett-Siems K, Siems K, Hernandez MA, Ibarra RA, Berendsohn WG, Bienzle U, Eckart. 2002. In vitro antiplasmodial investigation of medicinal plants from El Salvador. *Zeitschrift für Naturforschung* **57c**: 277- 281.
- Kohler M, Haerdi W, Christen P, Veuthey J-L. 1997. Extraction of artemisinin and artemisinin acid from *Artemisia annua* L. using supercritical carbon dioxide. *Journal of Chromatography A* **785**: 353–360.
- Korulkin DY, Muzychkina RA. 2015. Metabolites of Polygonum L. Plants Having Antitumor Properties. *International Journal of Biological, Biomolecular, Agricultural, Food and Biotechnological Engineering* **9**(7): 705-708.
- Kouame BKFP, Toure D, Kablan L, Bedi G, Tea I, Robins R, Chalchat JC, Felix T. 2018. Chemical constituents and antibacterial activity of essential oils from flowers and stems of *Ageratum conyzoides* from Ivory Coast. *Records of Natural Products* **12**(2):160-16.
- Koudouvo K, Karou D, Kokou K, Essien K, Aklikokou K, Glitho A, Simpore J, Sanogo R, De Souza C, Gbeassor M. 2011. An ethnobotanical study of antimalarial plants in Togo Maritime Region. *Journal of Ethnopharmacology* **134**: 183–190.
- Ku S-K, Zhou W, Lee W, Han M-S, Na M, Bae J-S. 2014. Anti-Inflammatory effects of hyperoside in human endothelial cells and in Mice. *Inflammation* **38**(2): 784–799.
- Kulip J. 2003. An ethnobotanical survey of medicinal and other useful plants of Muruts in Sabah, Malaysia. *Telopea* **10**(1):80-98.
- Kulkarni SP, Shah SR, Kadam PP, Sridharan K, Hase NK, Shetty PP, Thatte UM, Gogtay NJ. 2013. Pharmacokinetics of single dose primaquine in patients with chronic kidney dysfunction. *Indian Journal of Pharmacology*. **45**(4): 330–333.
- Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, End P, Benesic A, Gerbes AL, Aithal GP. 2017. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Recent advances in clinical practice* **66**:1154-1164.
- Kumar D, Chawla R, Dhamodaram P, Balakrishnan N. 2014. Larvicidal Activity of *Cassia occidentalis* (Linn.) against the Larvae of *Bancroftian filariasis* Vector Mosquito *Culex quinquefasciatus*. *Journal of Parasitology Research* **2014**:236838 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/236838>
- Kumar R, Mishra A, Dubey N & Tripathi Y. 2007. Evaluation of *Chenopodium ambrosioides* oil as a potential source of antifungal, antiaflatoxicogenic and antioxidant activity. *International Journal of Food Microbiology* **115**(2): 159–164.
- Kumar S, Pandey AK. 2013. Chemistry and biological activities of flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal* **2013**: 1-16.

- Kumar S, Bandyopadhyay U. 2005. Free heme toxicity and its detoxification systems in human. *Toxicology Letter* **157**: 175-188.
- Kumar S, Pandey AK. 2013. Chemistry and biological activities of flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal* **2013**: 1–16.
- Kumar V, Suman U, Rubal, Yadav S. 2018. Flavonoid secondary metabolite: biosynthesis and role in growth and development in plants. In: Yadav S, Kumar V, Singh S, eds. Recent Trends and Techniques in Plant Metabolic Engineering. Gateway East, Singapore: Springer, 19–45.
- Kumar V, Suman U, Rubal, Yadav SK. 2018. Flavonoid secondary metabolite: biosynthesis and role in growth and development in plants. In: Yadav S, Kumar V, Singh S. (eds) Recent Trends and Techniques in Plant Metabolic Engineering: 19-45 Springer: Gateway East, Singapore DOI [https://doi.org/10.1007/978-981-13-2251-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-981-13-2251-8_2) .
- Kumazawa Y, Kawaguchi K, Takimoto H. 2006. Immunomodulating effects of flavonoids on acute and chronic inflammatory responses caused by tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Current Pharmaceutical Design* **12**: 4271–4279.
- Kumwimba LRT, ABaysande W L, Aamba B M, Kikumbi K B, Mbayo K M, Ngoy KE et Lumbu SJB. 2017. Quelques plantes utilisées contre des maladies des chèvres dans les territoires de Kalemie et de Moba (RDC). *Livestock Research for Rural Development* **29** (3): 58.
- Kundu S, Roy S, Lyndem LM. 2014. Broad spectrum anthelmintic potential of Cassia plants. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine* **4**: S436-41.
- Kuria KAM, Chepwoony H, Govaerts C, Roets E, Busson R, de Witte P, Zupko I, Hoornaert G, Quiryren L, Maes L, Janssens L, Hoogmartens J, Laekeman G. 2002. The antiplasmodial activity of isolates from *Ajuga remota*. *Journal of Natural Products* **65**: 789–793.
- Kvist LP, Christensen SB, Rasmussen HB, Mejia K, Gonzalez A. 2006. Identification and evaluation of Peruvian plants used to treat malaria and leishmaniasis. *Journal of Ethnopharmacology* **106**: 390–402.
- Kwaji A, Bassi PU, Aoill M, Nneji CM, Ademowo G. 2010. Preliminary studies on *Piliostigma thonningii* Schum leaf extract: Phytochemical screening and in vitro antimalarial activity. *African Journal of Microbiology Research* **4**(9): 735-739.
- Kwansa-Bentum B, Agyeman K, Larbi-Akor J, Anyigba C, Appiah-Opong R. 2019. In Vitro assessment of antiplasmodial activity and cytotoxicity of *Polyalthia longifolia* Leaf Extracts on *Plasmodium falciparum* Strain NF54. *Malaria Research and Treatment* **2019**:6976298.
- Kwo Paul Y, Cohen SM, Lim JK. 2017. Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *American Journal of Gastroenterology* **112**(1): 18-35.
- Lacroix D, Pradoa S, Kamoga D, Kasenene J, Namukobe J, Krief S, Dumontet V, Mouray E, Bodo B, Brunois F. 2011. Antiplasmodial and cytotoxic activities of medicinal plants traditionally used in the village of Kiohima, Uganda. *Journal of Ethnopharmacology* **133**: 850–855.
- Lalève A, Vallières C, Golinelli-Cohen M-P, Bouton C, Song Z, Pawlik G, Tindall SM, Avery SV, Clain J, Meunier B. 2016. The antimalarial drug primaquine targets Fe–S cluster proteins and yeast respiratory growth. *Redox Biology* **7** (2016): 21–29.
- Laryea MK, Borquaye LS. 2019. Antimalarial Efficacy and Toxicological Assessment of Extracts of Some Ghanaian Medicinal Plants. *Journal of Parasitology Research*: 1-9 <https://doi.org/10.1155/2019/1630405>
- Lautenschläger T, Monizi M, Pedro M, Mandombe JL, Bránquima MF, Heinze C, Neinhuis C. 2018. First large-scale ethnobotanical survey in the province of Uíge, northern Angola. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* **14**:51.
- Lawal B, Shittu O, Kabiru A, Jigam A, Umar M, Berinyuy E, Alozieuwa B. 2015. Potential antimalarials from African natural products: a review. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology* **4**: 318.
- Lawal B, Shittu OK, Kabiru AY, Jigam AA, Umar MB, Berinyuy EB & Alozieuwa BU. 2015. Potential antimalarials from African natural products: A review. *Journal of Intercultural and Ethnopharmacology*. **4**(4): 318–343.
- Le Son H, Phuc Anh N. 2013. Phytochemicals composition, in vitro antioxidant, and anticancer activities of quercetin from methanol extract of *Asparagus conchinchinensis* (LOUR.) Merr. Tuber. *Journal of Medicinal Plants Research*. **7**(46): 3360-3366.
- Lebbie AR, Guries RP. 1995. Ethnobotanical value and conservation of sacred groves of the Kpaa mende in Sierra Leone. *Economic Botany* **49**(3):297-308.
- Lee JS, Kim DH, Liu KH, Oh TK, Lee CH. 2005. Identification of flavonoids using liquid chromatography with electrospray ionization and ion trap tandem mass spectrometry with an MS/MS library. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **19**(23):3539-3548.
- Lehane AM & Saliba KJ. 2008. Common dietary flavonoids inhibit the growth of the intraerythrocytic malaria parasite. *BioMed Central research notes* **1**: 26.

- Lenta BN, Devkota KP, Ngouela S, Boyom FF, Naz Q, Choudhary MI, Tsamo E, Rosenthal PJ, Sewald N. 2008. Anti-plasmodial and Cholinesterase Inhibiting Activities of some Constituents of *Psorospermum glaberrimum*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **56**(2) 222–226.
- Lesjak M, Beara I, Pinta D, Majki T, Bekvalac K, Or D, Mimica-duki N. 2018. Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *Journal of Functional Foods* **40**: 68–75.
- Letcher PM, Powell MJ. 2019. A taxonomic summary of Aphelidiaceae. *IMA Fungus* **10**: 1–11.
- Li J, Liu X, Tan L, Cui Z, Yang X, Liang Y, Li Z, Zhu S, Zheng Y, Yeung KWK, Wang X, Wu S. 2019. Zinc-doped Prussian blue enhances photothermal clearance of *Staphylococcus aureus* and promotes tissue repair in infected wounds. *Nature Communications* **10**:4490.
- Li J-P, Liao X-H, Xiang Y, Yao A, Song R-H, Zhang Z-J, Huang F, Dai Z-T, Zhang T-C. 2018. Hyperoside and let-7a-5p synergistically inhibits lung cancer cell proliferation via inducing G1/S phase arrest. *Gene* **679**: 232–240.
- Liang X, Jin Y, Feng J, Ke Y. 2011. Identification and structure elucidation of compounds from herbal medicines. in Liu WJH. Traditional herbal medicine research methods. New Jersey, USA: John Wiley & Sons, Inc., 139-223.
- Liebenberg L. 2004. Evaluation of biologically active compounds in *Coleonema album*. PhD-thesis, Université de Johannesburg, Johannesburg, RSA.
- Lim T. 2014. *Ageratum conyzoides*. In: Edible medicinal and non-medicinal plants. Heidelberg, Germany: Springer Netherlands, 1102.
- Lim TK. 2013. *Ageratum conyzoides*. Edible medicinal and non-medicinal plants: 175–200. DOI:10.1007/978-94-007-7395-0\_12.
- Ling S-K, Tanaka T & Kouno I. 2001. Iridoids from *Rothmannia macrophylla*. *Journal of Natural Products* **64**(6): 796–798.
- Lisewski AM, Quiros JP, Ng CL, Adikesavan AK, Miura K, Putluri N, Eastman RT, Scandfield D, Regenbogen SJ, Altenhofen L, et al. 2014. Supergenomic Network Compression and the Discovery of EXP1 as a Glutathione Transferase Inhibited by Artesunate. *Cell*. **158** (4): 916–28.
- Liu HW. 2011. Extraction and Isolation of compounds from herbal medicines. In :Liu WJH (Ed) traditional herbal medicine research methods: identification, analysis, and pharmaceutical and clinical studies. New Jersey, USA: John Wiley & Sons.
- Liu J, Luo D, Wu Y, Gao C, Lin G, Chen J, Wu X, Zhang Q, Cai J, Su Z. 2019. The Protective Effect of *Sonneratia apetala* fruit extract on acetaminophen-induced liver injury in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2019**: 1-12.
- Liu KCC, Yang S, Roberts MF, Elford BC, Phillipson JD. 1992. Antimalarial activity of *Artemisia annua* flavonoids from whole plants and cell cultures. *Plant Cell Reports*. **11**: 637-640.
- Liu R-X, Wang Q, Guo H-Z, Li L, Bi K-S, Guo D-A. 2005. Simultaneous determination of 10 major flavonoids in *Dalbergia odorifera* by high performance liquid chromatography. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* **39**(3): 469-476.
- Liu Y, Murakami N, Ji H, Abreu P, Zhang S. 2007. Antimalarial Flavonol Glycosides from *Euphorbia hirta*. *Pharmaceutical Biology* **45**(4): 278–281.
- Logan IE, Miranda CL, Lowry MB, Maier CS, Stevens JF & Gombart AF. 2019. Antiproliferative and cytotoxic activity of xanthohumol and its non-estrogenic derivatives in colon and hepatocellular carcinoma cell lines. *International Journal of Molecular Sciences* **20** (5): 1203.
- Longanga AO, Vercruyse A, Foriers A. 2000. Contribution to the ethnobotanical, phytochemical and pharmacological studies of traditionally used medicinal plants in the treatment of dysentery and diarrhoea in Lomela area, Democratic Republic of Congo (DRC). *Journal of Ethnopharmacology* **71**: 411–423.
- Loufou BAE, Bassouek DJ, Nsonde Ntandou GF, Nzonzi J, Etou-Ossibi AW, Ouamba JM, Abena, AA. 2015. Étude ethnobotanique, pharmacologique et phytochimique de quelques plantes médicinales congolaises à potentialité antitussive. *Phytothérapie* **13**(6): 377–383.
- Lu Y, Khoo TJ, Wiart C. 2014. Antioxidant Activity Determination of Citronellal and Crude Extracts of *Cymbopogon citratus* by 3 different methods. *Pharmacology & Pharmacy* **5**: 395-40.
- Lucantoni L, Duffy S, Adjalley SH, Fidock DA, Avery VM. 2013. Identification of MMV malaria box inhibitors of *Plasmodium falciparum* early-stage gametocytes using a luciferase-based high-throughput assay. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **57**: 6050–6062.
- Luersen K, Walter RD, Muller S. 2000. *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells depend on a functional glutathione de novo synthesis attributable to an enhanced loss of glutathione. *The Biochemical journal* **346**(2): 545-552.
- Luke DR, Foulds G, Cohen SF, Levy B. 1996. Safety, toleration, and pharmacokinetics of intravenous azithromycin. *Antimicrob Agents Chemotherapy*. **40**(11): 2577–81.

- Lumbu S, Kahumba B, Kahambwe T, Mbayo K, Kalonda M, Mwamba M, Penge O. 2005. Contribution à l'étude de quelques plantes médicinales antidiarrhéiques en usage dans la ville de Lubumbashi et ses environs. *Annale de Pharmacie* **3**(1) :75-86.
- Lumbu S. 1992. Buchnerdine et Buchneridine, nouveaux alcaloïdes dérivés de la spermine. Structure et synthèse totale. Thèse de doctorat-Université Libre de Bruxelles: Bruxelles, Belgique.
- Lunguya O, Phoba MF, Mundeke SA, Bonebe E, Mukadi P, Muyembe JJ, Verhaegen J, Jacobs J. 2012. The diagnosis of typhoid fever in the Democratic Republic of the Congo. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **106**: 348–355.
- Lusakibanza MM. 2012. Étude phytochimique et pharmacologique de plantes antipaludiques utilisées en médecine traditionnelle congolaise. PhD thesis, Université de Liège et Université de Kinshasa : Liège, Belgique.
- Lv X, Qiu M, Chen D, Zheng N, Jin Y, Wu Z. 2014. Apigenin Inhibits Enterovirus 71 Replication Through Suppressing Viral IRES Activity and Modulating Cellular JNK Pathway. *Antiviral Research* **109**: 30–41.
- Lynd A, Oruni A, Van't Hof A, Morgan J, Naego L, Pipini D, O' Kines K, Bobanga T, Donnelly M, Weetman D. 2018. Insecticide resistance in *Anopheles gambiae* from the northern Democratic Republic of Congo, with extreme knockdown resistance (kdr) mutation frequencies revealed by a new diagnostic assay. *Malaria Journal* **17**: 1–12.
- Lyumugabe F, Uyisenga JP, Bayingana C, Songa EB. 2017. Antimicrobial Activity and Phytochemicals Analysis of *Vernonia aemulans*, *Vernonia amygdalina*, *Lantana camara* and *Markhamia lutea* Leaves as Natural Beer Preservatives. *American Journal of Food Technology* **12** (1): 35-42.
- Ma YL, Cuyckens F, Van den Heuvel H, Claeys M. 2001. Mass spectrometric methods for the characterisation and differentiation of isomeric O-diglycosyl flavonoids. *Phytochemical Analysis* **12**(3):159-165.
- Maaland MG, Papich MG, Turnidge J, Guardabassi L. 2013. Pharmacodynamics of doxycycline and tetracycline against *Staphylococcus pseudintermedius*: proposal of canine-specific breakpoints for doxycycline. *Journal of Clinical Microbiology* **51** (11): 3547–54.
- Machraoui M, Kthiri Z, Jabeur BM, Hamada W. 2018. Ethnobotanical and phytopharmacological notes on *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf. *Journal of new sciences, Agriculture and Biotechnology* **55**(5):3642-3652.
- Mackinnon S, Durst T, Arnason JT, Angerhofer C, Pezzuto J, Sanchez-Vindas PE, Poveda LJ, Gbeassor M. 1997. Antimalarial activity of tropical Meliaceae extracts and gedunin derivatives. *Journal of Natural Products* **60**: 336–34.
- Macumu P, Ntahobavuka H, Nzabandora C. 2015. Les plantes médicinales utilisées dans le traitement de l'asthme à l'île d'Idjwi (Sud-Kivu, R.D. Congo). *International Journal of Innovation and Scientific Research* **19**: 49–60.
- Madara AA, Ajayi JA, Salawu OA & Tijani AY. 2010. Anti-malarial activity of ethanolic leaf extract of *Piliostigma thonningii* Schum. (Caesalpiniaceae) in mice infected with *Plasmodium berghei*. *African Journal of Biotechnology* **9**(23): 3475-3480.
- Madunić J, Madunić IV, Gajski G, Popić J & Garaj-Vrhovac V. 2018. Apigenin: A dietary flavonoid with diverse anticancer properties. *Cancer Letters* **413**: 11–22.
- Madureira MC, Martins AP, Gomes M, Paiva J, Proenc A, Da Cunha, Rosa´rio V. 2002. Antimalarial activity of medicinal plants used in traditional medicine in S. Tome´ and Principe islands. *Journal of Ethnopharmacology* **81**: 23 – 29.
- Magallón SA, Sanderson MJ. 2001. Absolute diversification rates in angiosperm clades. *Evolution*. **55** (9): 1762–1780.
- Mahanthesh MC, Manjappa AS, Sherikar AS, Disouza JI & Shinde MV. 2019. Biological activities of *Cassia occidentalis* Linn: A systematic review. *World Journal of Pharmaceutical Research* **8**(9): 400-417.
- Mahmoudi S, Keshavarz H. 2018. Malaria Vaccine Development: The Need for Novel Approaches: A Review Article. *Iranian Journal of Parasitology* **13**: 1–10.
- Maïga A, Diallo D, Fane S, Sanogo R, Paulsen B, Cisse B. 2005. A survey of toxic plants on the market in the district of Bamako, Mali: traditional knowledge compared with a literature search of modern pharmacology and toxicology. *Journal of Ethnopharmacology* **96**: 182–192.
- Mailloux RJ. 2020. Protein S-glutathionylation reactions as a global inhibitor of cell metabolism for the desensitization of hydrogen peroxide signals. *Redox biology* **32**: 101472.
- Maji A. 2018. Drug susceptibility testing methods of antimalarial agents. *Tropical Parasitology* **8**: 70–76.
- Makinde JM, Amusan OOG, Adesogan EK. 1988. The antimalarial activity of *Spathodea campanulata* stem bark extract on *Plasmodium berghei* in mice. *Planta Medica* **54**: 122–125.
- Makkar HPS, Bluemmel M, Borowy NK, Becker K. 1993. Gravimetric determination of tanins and their correlations with chemical and protein precipitation methods. *Journal of the Science of Food and Agriculture* **61**:161–165.

- Makler M, Ries J, Williams J, Bancroft J, Piper R, Gibbins B, Hinrichs D. 1993. Parasite Lactate Dehydrogenase as an Assay for *Plasmodium falciparum* Drug Sensitivity. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **84**: 739–741.
- Malaisse F. 1997. Se nourrir en forêt claire africaine. Approche écologique et nutritionnelle. Les presses agronomiques de Gembloux, Gembloux, Belgium & CTA, Wageningen, Netherlands : 320.
- Mallik J, Chowdhury HB, Faruq AA, Das S. 2013. Pharmacological profile of *Catharanthus roseus* (Apocynaceae) - A detailed review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development* **1**(3): 01-06.
- Maloueki U, Kapetshi J, Kabena NO, Ndimbo KS-P, Ngbolua K-te-NJ-P, Mbomba NB et Muganza C-DM. 2015. Activités antimicrobiennes et antioxydantes des extraits aqueux totaux des fruits de *Dialium corbisieri* et *Dialium gossweileri* (Fabaceae- Caesalpinioideae), consommés par les bonobos, Bolobo, République Démocratique du Congo. *International Journal of Biological and Chemical Sciences* **9**(2): 633-642.
- Mandal AK, Das, Basu MK, Chakrabarti RN and Das N. 2007. Hepatoprotective activity of liposomal flavonoid against arsenite induced liver fibrosis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **320** (3): 994-1001.
- Mandoko PN, Rouvier F, Kakina LM, Mbongi DM, Latour C, Likwela JL, Mumba DN, Shamamba SKB, Muyembe JJT, Tshilolo LM, et al. 2018. Prevalence of plasmodium falciparum parasites resistant to sulfadoxine/pyrimethamine in the Democratic Republic of the Congo: Emergence of highly resistant PfdHFR/PfdHps alleles. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **73**: 2704–2715.
- Mane RS, Nagarkar RD, Sonawane PP, Vedamurthy AB. 2019. Brief Review on *Lantana camera*. *International Journal of Secondary Metabolite* **6**(2):205-210.
- Mangambu M, Kamabu V, Bola M. 2008. Les plantes médicinales utilisées dans le traitement de l’asthme à Kisangani et ses environs (Province Orientale, R.D. Congo). *Annales des Sciences, Université Officielle de Bukavu* **1**: 63–68.
- Mangambu MJDD, Kasali MF, Kadima NJ. 2014. Contribution à l’étude photochimique de quelques plantes médicinales antidiabétiques de la ville de Bukavu et ses environs (Sud-Kivu, R. D. Congo). *Journal of Applied Biosciences* **75**: 6211– 20.
- Manikandaselvi S, Vadivel V, Brindha P. 2016. Review on Nutraceutical Potential of *Cassia occidentalis* L.– An Indian Traditional Medicinal and Food Plant. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. **37**(2): 141-146.
- Manokaran S, Jaswanth A, Sengottuvelu S, Nandhakumar J, Duraisamy R, Karthikeyan D, Mallegaswari R. 2008. Hepatoprotective activity of *Aerva lanata* Linn.against paracetamol induced hepatotoxicity in rats. *Research Journal of Pharmacy and Technology* **1**: 398 – 400.
- Manvitha K, Bidya B. 2013. Review on pharmacological activity of *Cymbopogon citratus*. *International Journal of Herbal Medicine* **1**(6): 5-7.
- Manzocco L, Anese M, Nicoli MC. 1998. Antioxidant properties of tea extracts as affected by processing. *LWT - Food Science and Technology* **31**: 694–698.
- Manzocco L, Anese M, Nicoli MC. 1998. Antioxidant properties of tea extracts as affected by processing. *Lebens-mittel-Wissenschaft Und-Technologie* **31** (7–8) : 694–698.
- Maroyi A. 2011. An ethnobotanical survey of medicinal plants used by the people in Nhema communal area, Zimbabwe. *Journal of Ethnopharmacology* **136**: 347–354.
- Maroyi A. 2018. *Syzygium Cordatum* Hochst. ex Krauss: An Overview of Its Ethnobotany, Phytochemistry and Pharmacological Properties. *Molecules* **23**: 1084.
- Martin-Blondel G, Soumah M, Camara B, Chabrol A, Porte L, Delobel P, Cuzin L, Berry A, Massip P, Marchou B. 2010). Impact du paludisme sur l’infection par le VIH. *Médecine et Maladies Infectieuses* **40** (5) : 256-267.
- Marunaka Y. 2017. Actions of quercetin, a flavonoid, on ion transporters: its physiological roles. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1398**(1): 142–151.
- Mascaraque C, González R, Suárez MD, Zarzuelo A, Sánchez de MF, Martínez-AO. 2015. Intestinal anti-inflammatory activity of apigenin k in two rat colitis models induced by trinitrobenzenesulfonic acid and dextran sulphate Sodium. *British Journal of Nutrition* **113**: 618–626.
- Masoko P. 2017. Phytochemical Analysis, antioxidant and antibacterial properties of *Spilanthes mauritiana* used traditionally in Limpopo Province, South Africa. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine* **22**(4) : 936-943.
- Masunda AT, Inkoto CIL, Bongo GN, Oleko-Wa-Oloko JD, Ngbolua K-T-N, Tshibangu DST, Tshilanda DD, Mpiana PT. 2019. Ethnobotanical and Ecological Studies of Plants Used in the Treatment of Diabetes in Kwango, Kongo Central and Kinshasa in the Democratic Republic of the Congo. *International Journal of Diabetes and Endocrinology* **4**(1): 18-25.

- Mathesius U. 2018. Flavonoid Functions in Plants and Their Interactions with Other Organisms. *Plants* **7**: 7–9.
- MATUA-RDC. 2016. Ville de Bukavu, Travaux de réhabilitation des voiries de FIZI et de MIMOZA: Etude d'Impact environnemental et Social (EIES). Bukavu, Sud-Kivu.
- Mbayo K.M, Kalonda ME, Tshisand TP, Kisimba KE, Mulamba M, Kalunga MR, Sangwa KG, Mbayo KG, Maseho MF, BakariS, Mpiana TP, Kahumba B J, Lumbu1 SJ-B. 2016. Contribution to Ethnobotanical Knowledge of some Euphorbiaceae used in Traditional Medicine in Lubumbashi and its surroundings (DRC). *Journal of Advanced Botany and Zoology* **4**(2): 1-16.
- Mboni HM, Keymeulen F, Ngezahayo J, Amuri SB, Mutombo EK, Byanga JK, Duez P, Stévigny C. 2019. Antimalarial herbal remedies of Bukavu and Uvira areas in DR Congo: An ethnobotanical survey. *Journal of Ethnopharmacology* **249**: 112422.
- Mbuta K.K, Mwima K, Kavuna M, Kalambayi M, Kazembe K, Booto K, Mwabonsika B. 2012. Plantes médicinales de traditions Province de l'Equateur – R.D. Congo. Kinshasa, RDC: Institut de Recherche en Sciences de la Santé.
- Mbuyi KS, Kalunga MR, Kalonda M, Cimanga CC, Numbi WI, Kahumba BJ, Lumbu SJ. 2019. Aperçu ethnobotanique de plantes réputées antipaludéennes utilisées dans la ville de Lubumbashi et ses environs, dans le Haut-Katanga en RD Congo. *Ethnopharmacologia* **61**: 75–83.
- McCarthy JS, Price RN. 2015. Antimalarial Drugs. In: Bennett JE & Blaser M J.(ed). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (8th ed). Saunders- Philadelphia, USA: 495-509.e5.
- McConville M, Fernández J, Angulo-Barturen Í, Bahamontes-Rosa N, Ballell-Pages L, Castañeda P, De Cózar C, Crespo B, Guijarro L, Jiménez-Díaz MB, *et al.* 2015. Carbamoyl Triazoles, Known Serine Protease Inhibitors, Are a Potent New Class of Antimalarials. *Journal of Medicinal Chemistry* **58**: 6448–6455.
- McCulloch J. 2018. P. falciparum PfATP4 Multi-Drug Resistance Resistance to KAE609 (Cipargamin) is Present in Africa. *BioRxiv preprint server for Biology* **609**: 293035.
- McGreal, SR, Bhushan B, Walesky C, McGill, MR, Lebofsky M, Kandel SE, Tan EP. 2018. Modulation of O-GlcNAc Levels in the Liver Impacts Acetaminophen-Induced Liver Injury by Affecting Protein Adduct Formation and Glutathione Synthesis. *Toxicological Sciences* **162**: 599–610.
- Meerts P, Hasson M. 2017. Arbres et arbustes du Haut-Katanga. Meise, Belgique: Agentschap Plantentuin Meise.
- Melariri P, William Campbell, Paschal Etusim, Peter Smith. 2011. In vitro and in vivo antiplasmodial activities of extracts of *Cymbopogon citratus* Staph and *Vernonia amygdalina* Delile leaves. *Journal of Natural Products* **4**: 164-172.
- Memvanga PB, Tona GL, Mesia GK, Lusakibanza MM, Cimanga RK. 2015. Antimalarial activity of medicinal plants from the Democratic Republic of Congo: A review. *Journal of Ethnopharmacology* **169**: 76–98.
- Menard D, Dondorp A. 2017. Antimalarial Drug Resistance: A Threat to Malaria Elimination. In: Antimalarials drugs. New York, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 255–277.
- Mesia GK, Tona GL, Nanga TH, Cimanga RK, Apers S, Cos P, Maes L, Pieters L, Vlietinck AJ. 2008. Antiprotozoal and cytotoxic screening of 45 plant extracts from Democratic Republic of Congo. *Journal of Ethnopharmacology* **115**: 409–415.
- Mesia K, Cimanga K, Tona L, Mampunza MM, Ntamabyaliro N, Muanda T, Muyembe T, Tott, Mets T, Pieters L, *et al.* 2011. Assessment of the short-term safety and tolerability of a quantified 80 % ethanol extract from the stem bark of *Nauclea pobeguinii* (PR 259 CT1) in healthy volunteers : A clinical phase i study. *Planta Medica* **77**: 111–116.
- Messi AN, Ngo Mbing J, Ndongo JT, Nyegue MA, Tchinda AT, Yemeda FL, Frédéric M, Pegnyemb DE. 2016. Phenolic compounds from the roots of *Ochna schweinfurthiana* and their antioxidant and antiplasmodial activities. *Phytochemistry Letters* **17**: 119–125.
- Meunier B, Robert A. 2010. Heme as trigger and target for trioxane-containing antimalarial drugs. *Accounts of Chemical Research* **43**: 1444–1451.
- Meunier Q, Moumbogou C & Doucet JL. 2015. Les arbres utiles du Gabon. Liège; Belgique: Les Presses Agronomiques de Gembloux.
- Mhlongo LS, Van Wyk B-E. 2019. Zulu medicinal ethnobotany: new records from the Amandawe area of KwaZulu-Natal, South Africa. *South African Journal of Botany*. **122**: 266-290.
- Miean KH, Mohamed S. 2001. Flavonoid (Myricetin, Quercetin, Kaempferol, Luteolin, and Apigenin) content of edible tropical plants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **49**(6):3106-3112.
- Minocha S, Kumari S. 2015. An overview on tanins. *International Journal of Pharmaceutical and Biological Science Archive* **3**(2):01-03.
- Misra P, Pal NL, Guru PY, Katiyar JC, Tandon JS. 1991. Antimalarial Activity of Traditional Plants against Erythrocytic Stages of *Plasmodium berghei*. *International Journal of Pharmacognosy* **29**(1): 19–23.

- Mohammed A, Fadwa EO, Mohamed E. 2019. Study of antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant activities of tannins extracted from *Warionia saharae* Benth. & Coss. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*. **19** (2): 189-198.
- Monkodkaew S, Loetchutinat C, Nuntasaeen N, Pompimon W. 2009. Identification and antiproliferative activity evaluation of a series of triterpenoids isolated from *Flueggea virosa* (Roxb. ex Willd.). *American Journal of Applied Sciences* **6**(10):1800-1806.
- Morah FNI, Otuk ME. 2015. Antimicrobial and anthelmintic activity of *Eleusine indica*. *Acta Scientiae et Intellectus* **1**(4): 28-32.
- Morais-Braga MFB, Carneiro JNP, Machado AJT, Sales DL, Dos Santos ATL, Boligon AA, Athayde ML, Menezes IRA, Souza DSL, Costa JGM, Coutinho HDM. 2017. Phenolic composition and medicinal usage of *Psidium guajava* Linn. Antifungal activity or inhibition of virulence? *Saudi journal of Biological Science* **24**(2): 302-313.
- Morales PAC, Dugarte SC & Luis JMA. 2018. 2',3,4-trihydroxychalcone, phloretin and calomelanone from *Stevia lucida*. The first chalcones reported in Stevia Genus. *Biochemical Systematics and Ecology* **77**: 57-60.
- Morey AT, de Souza FC, Santos JP, Pereira CA, Cardoso JD, de Almeida RS, Costa MA, de Mello JC, Nakamura CV, Pinge-Filho P, et al. 2016. Antifungal activity of condensed tanins from *Stryphnodendron adstringens*: Effect on *Candida tropicalis* Growth and Adhesion Properties. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. **17**(4):365-75.
- Moser KA, Drábek EF, Dwivedi A, Stucke EM, Crabtree J, Dara A, Shah Z, Adams M, Li T, Rodrigues PT, et al. 2020. Strains used in whole organism *Plasmodium falciparum* vaccine trials differ in genome structure, sequence, and immunogenic potential. *Genome Medicine* **12**: 1-17.
- Moshaie-Nezhad P, Faed Maleki F, Hosseini SM, Yahyapour M, Iman M, Khamesipour A. 2019. Hepatoprotective and antioxidant effects of *Hedera helix* extract on acetaminophen induced oxidative stress and hepatotoxicity in mice. *Biotechnic & Histochemistry* **94**(5): 1-7.
- Moshi MJ, Mbwapo ZH, Nondo RSO, Masimba PJ, Kamuhabwa A, Kapingu MC, Thomas P, Richard M. 2006. Evaluation of ethnomedical claims and brine shrimp toxicity of some plants used in Tanzania as traditional medicines. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* **3**(3): 48 - 58.
- Mossa A-TH, Heikal TM, Belaiba M, Raelison EG, Ferhout H, Bouajila J. 2015. Antioxidant activity and hepatoprotective potential of *Cedrelopsis grevei* on cypermethrin induced oxidative stress and liver damage in male mice. *BMC complementary and alternative medicine* **15**:251.
- Mota KS, Dias GEN, Pinto MEF, Luiz-Ferreira A, Souza-Brito ARM, Hiruma-Lima Clélia A, Barbosa-Filho JM, Batista LM. 2009. Flavonoids with Gastroprotective activity. *Molecules* **14**: 979-101.
- MPSSK. 2017. Rapport des zones de santé de Bukavu 2017. Bukavu, RDC : Ministère provincial de la santé du Sud-Kivu : 112-149.
- Mrabti HN, Jaradat N, Fichtali I, Ouedrhiri W, Jodeh S, Ayesh S, Cherrah Y & Faouzi ME. 2018. Separation, Identification, and Antidiabetic Activity of Catechin Isolated from *Arbutus unedo* L. Plant Roots. *Plants* **7**(2): 31.
- Mthembu XS, Van Heerden FR, Fouche G. 2010. Antimalarial compounds from *Schefflera umbellifera*. *South African Journal of Botany* **76**(1): 82-85.
- Mudura E, Coldea TE, Socaciu C, Ranga F, Pop CR, Rotar AM & Pasqualone A. 2018. Brown beer vinegar: A potentially functional product based on its phenolic profile and antioxidant activity. *Journal of the Serbian Chemical Society* **83** (1) 19-30.
- Muganga R, Angenot L, Tits M & Frédéric M. 2010. Antiplasmodial and cytotoxic activities of Rwandan medicinal plants used in the treatment of malaria. *Journal of Ethnopharmacology* **128**: 52-57.
- Muganza DM, Fruth BI, Lami JN, Mesia GK, Kambu OK, Tona GL, Kanyanga RC, Cos P, Maes L, Apers S, et al. 2012. In vitro antiprotozoal and cytotoxic activity of 33 ethonopharmacologically selected medicinal plants from Democratic Republic of Congo. *Journal of Ethnopharmacology* **141**: 301-308.
- Mugenyi L. 2018. Estimating Infectious Disease Parameters for the Transmission of Malaria in Ugandan Children. PhD thesis, Hasselt University, Hasselt, Belgium.
- Muhammad S, Fatima A, Yahaya MM. 2012. The Phytochemical Components of *Leucas Martinicensis* that cause repellence of adult mosquito. *International Journal of Modern Botany* **2**(1): 1-5.
- Muila M, Gazin P. 2017. Les médicaments antipaludiques disponibles dans la ville de Cabinda (Angola) en 2016. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique* **110**: 260-264.
- Mukazayire M-J, Minani V, Ruffo CK, Bizuru E, Stévinny C, Duez P. 2011. Traditional Phytotherapy remedies used in Southern Rwanda for the treatment of liver diseases. *Journal of Ethnopharmacology* **138** (2011): 415-431.

- Mukhopadhyay G, Jain D, Sodani A, Pramanick A, Das AK, Saho M. 2018. Standardization of quercetin in *Hibiscus rosa-sinensis* flower by high-performance thin-layer chromatograph. *International Journal of Green Pharmacy* **12** (3): S57.
- Mukubwa G, Nkanga C, Buya A, Mbinze J, Krause R, Memvanga P. 2020. Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for oral delivery of *Garcinia kola* seeds ethanolic extract: formulation and in vivo antimalarial activity. *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research* **8**: 177–190.
- Mulamba T. 2017. Isolement et caractérisation de 1,3, 6-trihydroxy-2-méthoxyanthraquinone de *Cyphostemma vammeelii* (Lawalree) WILD, DRUMM, plante réputée antimalarique utilisée à Mbuji-Mayi et ses environs. Thèse de doctorat en sciences chimiques Université de Lubumbashi : Lubumbashi, RDC : 65-108.
- Mulisa E, Girma B, Tesema S, Yohannes M, Zemene E & Amelo W. 2018. Evaluation of In vivo Antimalarial Activities of leaves of *Moringa oleifera* against *Plasmodium berghei* in Mice. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Product*. **13**(1): e60426.
- Mulumeoderhwa BG, Ombeni BL, Bandibabone BJ. 2016. La Co - Infection Paludisme - Salmonellose: Une Réalité Dans La Ville De Bukavu « The Co - Infection Malaria - Salmonellose: The Reality In Bukavu Town. *International Journal of Scientific & Technology Research* **5** (12): 23-24.
- Murata T, Miyase T, Muregi FW, Naashima-Ishibashi Y, Umehara K, Warashina T, Kanou S, Mkoji GM, Terada M, Ishih A. 2008. Antiplasmodial triterpenoids from *Ekebergia capensis*. *Journal of Natural Product* **71**:167–174.
- Murugan K, Aarthi N, Kovendan K, Panneerselvam C, Chandramohan B, Kumar PM, Amerasan D, Paulpandi M, Chandirasekar R, Dinesh D, et al. 2015. Mosquitocidal and antiplasmodial activity of *Senna occidentalis* (Cassiae) and *Ocimum basilicum* (Lamiaceae) from Maruthamalai hills against *Anopheles stephensi* and *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Res* **114**: 3657.
- Musa MS, Abdelrasool FE, Elsheikh EA, Ahmed LAMN, Mahmoud ALE, Yagi SM. 2011. Ethnobotanical study of medicinal plants in the Blue Nile State. *South-Eastern Sudan*. **5**: 4287–4297.
- Mushambanyi TM. 2002. Local inhabitants' control strategies of crop pests in Eastern Democratic Republic of Congo, by exploiting the local plant diversity species. *Delpinoa, n.s.* **44**: 65-74.
- Musonda CC, Little S, Yardley V, Chibale K. 2007. Application of multi component reactions to antimalarial drug discovery. Part 3: Discovery of aminoxazole 4-aminoquinolines with potent antiplasmodial activity in vitro. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **17** : 4733–4736.
- Musset L. 2006. Contribution à l'étude de la résistance de *Plasmodium falciparum* à l'Atovaquone Proguanil. Thèse de doctorat de l'université Paris V - René Descartes, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques : Paris, France : 18-28.
- Mustofa, Sholikhah EN, Wahyuono S. 2007. In vitro and in vivo antiplasmodial activity and cytotoxicity of extracts of *Phyllanthus niruri* L. herbs traditionally used to treat malaria in Indonesia. *Southeast Asian Journal of Tropical Medical Public Health* **38**(4): 609-615.
- Musuamba CT, Cimanga RK, Dooghe L, Mesia GK, Luyindula N, Totté J, Pieters L, Tona GL et Vlietinck AJ. 2010. In Vitro antiplasmodial and cytotoxic activities of ethanol extracts of apical Stem of *Phyllanthus amarus* Schum. et Thonn. (Euphorbiaceae). *Journal of Complementary and Integrative Medicine* **7**(1):1-17.
- Muya K, Tshoto K, Cioci CC, Aseho MM, Kalonji M, Byanga K, Kalonda E, Simbi L. 2014. Survol ethnobotanique de quelques plantes utilisées contre la schistosomiase urogénitale à Lubumbashi et environs. *Phytothérapie* **12**: 213-228.
- Muyobela J, Nkunica POY & Mwase ET. 2016. In vitro acaricidal activity of *Bobgunnia madagascariensis* Desv. against *Amblyomma variegatum* (Fabricius) (Acari: Ixodidae). *Tropical Animal Health and Production* **48**: 625–631.
- Mwine J, Van Damme P, Kamoga G, Kudamba, Nasuuna M & Jumba F. 2011. Ethnobotanical survey of pesticidal plants used in South Uganda: Case study of Masaka district. *Journal of Medicinal Plants Research* **5**(7):1155-1163.
- Mzonke D. 2011. Pharmacological evaluation of antidiarrhoeal and antidiabetic activities of *Syzygium cordatum* Hochst. ex C. Krauss. A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Magister in the School of Pharmacy, University of the Western Cape: Western Cape, RSA.
- N'guessan K, Kadja B, Zirihi GN, Traoré D, Aké-Assi L. 2009. Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte-d'Ivoire). *Science et Nature* **6** (1) : 1 – 15.
- Nabavi SM, Šamec D, Tomczyk M, Milella L, Russo D, Habtemariam S, Suntar I, Rastrelli L, Daglia M, Xiao J, et al. 2020. Flavonoid biosynthetic pathways in plants : Versatile targets for metabolic engineering. *Biotechnology Advances* **38**: 107316.

- Nardini L, Hunt RH, Dahan-Moss YL, Christie N, Christian RN, Coetzee M, Koekemoer LL. 2017. Malaria vectors in the Democratic Republic of the Congo: The mechanisms that confer insecticide resistance in *Anopheles gambiae* and *Anopheles funestus*. *Malaria Journal* **16**: 1–15.
- Narendra K, Swathi J, Sowjanya KM, Krishna SA. 2012. *Phyllanthus niruri*: A Review on its Ethno Botanical, Phytochemical and Pharmacological Profile. *Journal of Pharmacy Research* **5**(9):4681-4691.
- Nda-Umar UI, Gbate M, Nda Umar A, Alfa YM, Mann A. 2017. Phytochemical and acute toxicity studies of methanolic extracts of selected antimalarial plants of Nupeland, north central Nigeria. *Journal of Medicinal Plants Research* **11**(20): 351-356.
- Ndifor AM, Howells RE, Bray PG, Ngu JL, Ward SA. 1993. Enhancement of Drug Susceptibility in *Plasmodium falciparum* in vitro and *Plasmodium berghei* in vivo by mixed-function oxidase inhibitors. *Biochemical Pharmacology* **37**: 1318–1323.
- Ndung'u JW, Anino E, Njuguna DK, Mwangangi R, Jepkorir M, Mbugua RW, Chepng'etich J, Ngule CM, Mwitari P. 2018. Phytochemical screening and synergistic anti-proliferative activity against selected cancer cell lines of *Moringa oleifera* and *Indigofera arrecta* leaf extracts. *European Journal of Medicinal Plants* **23**(2): 1-11.
- Neuwinger DHD. 1994. African ethnobotany: poisons and drugs: chemistry, pharmacology, toxicology. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press.
- Neuwinger H. 2004. Plants used for poison fishing in tropical Africa. *Toxicon* **44**: 417–430.
- Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. 2003. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. *Journal of Natural Products* **66**: 1022–1037.
- Ngameni B, Kuete V, Simo IK, Mbaveng AT, Awoussong PK, Patnam R, Roy R, Ngadjui BT. 2009. Antibacterial and antifungal activities of the crude extract and compounds from *Dorstenia turbinata* (Moraceae). *South African Journal of Botany* **75**(2): 256–261.
- Ngarivhume T, Van't Klooster CIEA, de Jong JTVM, Westhuizen JHV. 2015. Medicinal plants used by traditional healers for the treatment of malaria in the Chipinge district in Zimbabwe. *Journal of Ethnopharmacology* **159**: 224–237.
- Ngatu NR, Kanbara S, Renzaho A, Wumba R, Mbelambela EP, Muchanga SMJ, Muzembo BA, Kabamba NL, Nattadech C, Suzuki T, et al. 2019. Environmental and sociodemographic factors associated with household malaria burden in the Congo. *Malaria Journal* **18**: 1–9.
- Ngatu NR, Kanbara S, Renzaho A, Wumba R, Mbelambela EP, Muchanga SMJ, Muzembo BA, Leon-Kabamba N, Nattadech C, Suzuki T, et al. 2019. Environmental and sociodemographic factors associated with household malaria burden in the Congo. *Malaria Journal* **18**(1):53.
- Ngbolua J. 2018. A review on the phytochemistry and pharmacology of *Psidium guajava* L. (Myrtaceae) and future direction. *Discovery Phytomedicine* **5**(2) : 7-13.
- Ngoy KE. 2013. Etude chimique de *Crossopteryx febrifuga* et *Terminalia molis*, deux plantes réputées antidiarrhéiques utilisées à Lubumbashi et ses environs. Thèse de doctorat en Sciences Chimiques, Université de Lubumbashi : Lubumbashi, RDC.
- Nguta JM, Mbaria JM. 2013. Brine shrimp toxicity and antimalarial activity of some plants traditionally used in treatment of malaria in Msambweni district of Kenya. *Journal of Ethnopharmacology* **148**: 988-992.
- Nigam M, Atanassova M, Mishra AP, Pezzani R, Devkota HP, Plygun S, Salehi B, Setzer WN, Sharifi-Rad J. 2019. Bioactive compounds and health benefits of artemisia species. *Natural Product Communications* **1**: 1-17.
- Niknahad H, Heidari R, Firuzi R, Abazari F, Ramezani M, Azarpira N, Hosseinzadeh M, Najibi A, Saeedi A. 2016. Concurrent Inflammation Augments Antimalarial Drugs-Induced Liver Injury in Rats. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* **6**(4): 617-625.
- Nile SH, Jalde SS, Keum YS, Patel R V. 2017. Antioxidant, anti-inflammatory, and enzyme inhibitory activity of natural plant flavonoids and their synthesized derivatives. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* **e22002**: 1–8.
- Nina LE, Maria do Céu de Madureira, Gemma B.2004. Guidelines for ethnobotanical studies on traditional Antimalarials. In: Willcox M, Bodeker G & Rasoanaivo P, eds. Traditional Medicinal plants and Malaria. Washington DC: CRC Presse, 215-227.
- Nishizaki Y, Ishimoto Y, Hotta Y, Hosoda A, Yoshikawa H, Akamatsu M, Tamura H. 2009. Effect of flavonoids on androgen and glucocorticoid receptors based on in vitro reporter gene assay. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **19**(16): 4706–4710.
- Njeru SN, Obonyo MA, Ngari SM, Onsarigo SN, Njeru JM, Kamweru PK. 2015. Antituberculous, antimicrobial, cytotoxicity, and phytochemical activity study of *Piliostigma thonningii* extract fractions. *Journal of Medicinal Plants Research* **9**(22): 655-663.
- Nkunya MH, Weenen H, Bray DH, Mgani QA, Mwasumbi LB. 1991. Antimalarial activity of Tanzanian plants and their active constituents: the genus *Uvaria*1. *Planta Medica* **57**: 341–343.

- Noda Y, Kaneyuki T, Mori A, Packer L. 2002. Antioxidant Activities of pomegranate fruit extract and its anthocyanidins: Delphinidin, cyanidin, and pelargonidin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **50**(1): 166-171.
- Noedl H, Wernsdorfer WH, Miller RS, Wongsrichanalai C. 2002. Histidine-rich protein II: A novel approach to malaria drug sensitivity testing. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **46**: 1658–1664.
- Nondo Ramadhani SO, Zofou D, Moshi MJ, Erasto P, Wanji S, Ngemenya MN, Titanji VPK, Kidukuli AW, Masimba PJ. 2015. Ethnobotanical survey and in vitro antiplasmodial activity of medicinal plants used to treat malaria in Kagera and Lindi regions, Tanzania. *Journal of Medicinal Plants Research* **9**(6): 179-192.
- Nondo RS, Erasto P, Moshi MJ, Zacharia A, Masimba PJ, Kidukuli AW. 2016. In vivo antimalarial activity of extracts of Tanzanian medicinal plants used for the treatment of malaria. *British Journal of Pharmaceutical and Medical Research* **7**(2):59-63.
- Norris LC, Norris DE. 2016. Phylogeny of anopheline (Diptera: Culicidae) species in southern Africa, based on nuclear and mitochondrial genes. *Journal of Vector Ecology* **40**: 16–27.
- Noudjiegbe AN, Alikekere FN, Tchehouenou H, Langa Y, Ota DS, Degbelo JE, Allabi ACE. 2020. A Phase II Pilot Trial to Evaluate CoBaT-Y017 Safety and efficacy against uncomplicated falciparum malaria versus artemether-lumefantrine in Benin subjects. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* **2020**: 1–9.
- Noumedem ACN, Wabo PJ, Kumar KN, Mohana KD, Mittal G, Nguemfo TA, Mishral S, Mpoame M, Dinkar S. 2017. In vitro antiplasmodial activity and cytotoxicity of extracts and fractions of *Bidens pilosa*. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences* **7**(61): 28-61.
- Nsanzabana C. 2019. Resistance to artemisinin combination therapies (ACTs): do not forget the partner drug. *Tropical Medicine and Infectious Disease* **4**: 1–16.
- Ntabaza JRB, Mayunga DK, Mwaty BM, Nshobole MTF & Mboni DK. 2017. Screening phytochimique et evaluation de l'effet anti-diartheique des extraits aqueux et ethanoliques de *Spilanthes mauritiana*. *International Journal of Innovation and Scientific Research* **34**(1): 61-69.
- Ntie-Kang F, Onguéné PA, Lifongo LL, Ndom JC, Sippl W & Meva'a Mbaze L. 2014. The potential of anti-malarial compounds derived from African medicinal plants, part II: a pharmacological evaluation of non-alkaloids and non-terpenoids. *Malaria Journal* **13**(81): 1-20.
- Ntie-Kang F, Onguéné PA, Lifongo LL, Ndom JC, Sippl W, Mbaze LM. 2014. The potential of anti-malarial compounds derived from African medicinal plants, part II: a pharmacological evaluation of non-alkaloids and non-terpenoids. *Malaria Journal* **13**: 1-20.
- Nundkumar N, Okewole JA. 2002. Studies on the antiplasmodial properties of some South African medicinal plants used as antimalarial remedies in Zulu folk medicine. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* **1**(7):397-401.
- Nurjayadi M, Pertiwi YP, Islami N, Azizah N, Efrianti UR, Saamia V, Wiranatha IM, Nastassya L, El-Enshasye HA. 2019. Detection of the Salmonella typhi bacteria in contaminated egg using real-time PCR to develop rapid detection of food poisoning bacteria. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* **20** : 101214.
- Nyakabwa M, Dibaluka W. 1990. Plantes médicinales cultivées dans la zone de Kabondo à Kisangani (Zaire). *African study monographs* **11**: 87–89.
- Nyegue MA, Mbing JN, Djova SV, Messi AN, Olugu SV, Pegnyemb DE, Etoa FX. 2016. Evaluation of the antioxidant activity of the leaves, stembarks extract and fractions of *Ochna schweinfurthiana* F. Hoffm (Ochnaceae). *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* **10**(17): 370-378.
- Obafemi CA, Sulaimon TO, Akinpelu DA, Olugbade TA. 2006. Antimicrobial activity of extracts and a germacranolide type sesquiterpene lactone from *Tithonia diversifolia* leaf extract. *African Journal of Biotechnology* **5**(12):1254-125.
- Obbo CJD, Kariuki ST, Gathirwa JW, Olaho-Mukani W, Cheplogoi PK, Mwangi E. 2018. In vitro antiplasmodial, antitrypanosomal and antileishmanial activities of selected medicinal plants from Ugandan flora: Refocusing into multi-component potentials. *Journal of Ethnopharmacology* **229**: 127-136.
- Obidike IC, Amodu B, Emeje MO. 2015. Antimalarial properties of SAABMAL ®: an ethnomedicinal polyherbal formulation for the treatment of uncomplicated malaria infection in the tropics. *Indian Journal of Medical Research* **141**: 221–227.
- Odeny DA. 2007. The potential of pigeonpea (*Cajanus cajan* (L.) Millsp.) in Africa. *Natural Resources Forum* **31**: 297–305.
- Odhiambo OC, Wamakima HN, Magoma GN, Kirira PG, Malala BJ, Kimani FT, Muregi FW. 2017. Efficacy and safety evaluation of a novel trioxaquine in the management of cerebral malaria in a mouse model. *Malaria Journal* **16**: 1–9.

- Odikamnoru OO, Ikeh IM, Okoh FN, Ebiriekwe SC, Nnadozie IA, Nkwuda JO, Asobie GC. 2018. Incidence of malaria/typhoid co-infection among adult population in unwana community, afikpo north local government area, ebonyi state, Southeastern Nigeria. *African Journal of Infectious Diseases* **12**: 33–38.
- Odikamnoru OO, Ikeh IM, Okoh FN, Ebiriekwe SC, Nnadozie IA, Nkwuda JO, Asobie GC. 2018. Incidence of Malaria/Typhoid Co-Infection Among Adult Population In Unwana Community, Afikpo North Local Government Area, Ebonyi State, Southeastern Nigeria. *African Journal of Infectious Diseases* **12**(1):33–38.
- Ogu GI, Ezeadila J, Ehiobu JM. 2013. Antioxidant and antimicrobial activities of *Dialium guineense* (Willd) leaf extract. *Pharmacy and Pharmacology Research* **1**(1): 1–7.
- Oh H, Kim D-H, Cho J-H, Kim Y-C. 2004. Hepatoprotective and free radical scavenging activities of phenolic petrosins and flavonoids isolated from *Equisetum arvense*. *Journal of Ethnopharmacology* **95**(2-3):421–424.
- Ohigashi H, Hoffman MA, Izutsu D, Koshimizu K, Kawanaka M, Sugiyama H, Kirby GC, Warhurst DC, Allen D, Wright CW, Phillipson JD, Timon-David P, Delmas F, Elias R, Balansard G. 1994. Toward the chemical ecology of medicinal plant use in chimpanzees: the case of *Vernonia amygdalina*, a plant used by wild chimpanzees possibly for parasite-related diseases. *Journal of Chemical Ecology* **20**: 541–553.
- Okeke NC, Udeani TKC, Onyebuchi UL. 2016. Wound-healing and antimicrobial properties of dichloromethane fraction of *Dialium guineense* (Wild) fruit coat. *Research in Pharmaceutical Sciences* **11**(3): 219–226.
- Oketch-Rabah HA, Mwangi JW, Lisgarten J, Mberu EK. 2000. A new antiplasmodial coumarin from *Toddalia asiatica* roots. *Fitoterapia* **71**: 636–640.
- Okokon JE, Odomena CS, Imabong E, Obot J, Udobang JA. 2010. Antiplasmodial and antidiabetic activities of *Eleusine indica*. *International Journal of Drug Development and Research* **2**(3):493–500.
- Okokon JE, Simeon JO, Umoh EE. 2017. Hepatoprotective activity of the extract of *Homalium letestui* stem against paracetamol-induced liver injury. *Avicenna Journal of Phytomedicine* **7**(1): 27–36.
- Okombe EV, Lumbu Simbi, J-B, Stévigny C, Vandenput, S, Pongombo SC, Duez P. 2014. Traditional plant-based remedies to control gastrointestinal disorders in livestock in the regions of Kamina and Kaniama (Katanga province, Democratic Republic of Congo). *Journal of Ethnopharmacology* **153**(3): 686–693.
- Okunola OJ, Ali T, Mann A, Bello OM. 2018. Pharmacological and chemotaxonomic aspect of terpenes in *Securinega virosa*. *FUDMA Journal of Sciences (FJS)* **2**(4):231–237.
- Okwu DE, Ekeke O. 2003. Phytochemical screening and mineral composition of chewing sticks in South Eastern Nigeria. *Global Journal of Pure and Applied Sciences*. **9**(2): 235–238.
- Oladeji OS, Adelowo FE, Ayodele DT, Odelade KA. 2019a. Phytochemistry and pharmacological activities of *Cymbopogon citratus*: A review. *Scientific African* **6**: e00137.
- Oladeji OS, Odelade KA, & Oloke JK. 2019b. Phytochemical screening and antimicrobial investigation of *Moringa oleifera* leaf extracts. *African Journal of Science, Technology, Innovation and Development*: 1–6. DOI:10.1080/20421338.2019.1589082.
- Oladunmoye M, Kehinde F. 2011. Ethnobotanical survey of medicinal plants used in treating viral infections among Yoruba tribe of South Western Nigeria. *African Journal of Microbiology Research* **5**: 2991–3004.
- Olajide OB, Fadimu OY, Osaguona PO, Saliman MI. 2013. Ethnobotanical and phytochemical studies of some selected species of leguminosae of northern Nigeria: a study of Borgu local government area, Niger state, Nigeria. *International Journal of Science and Nature* **4**(3): 546–551.
- Olajuyigbe OO, Afolayan AJ. 2012. Ethnobotanical survey of medicinal plants used in the treatment of gastrointestinal disorders in the Eastern Cape Province, South Africa. *Journal of Medicinal Plants Research* **6** (18): 3415–3424.
- Olaniran O, Adetuyi FC, Omoya FO, Odediran SA, Hassan-olajokun RE, Awoyeni EA, Odetoyn BW, Adesina A, Awe A, Bejide RA, et al. 2019. Antiplasmodial, Antipyretic, Haematological and Histological Effects of the Leaf Extracts of *Moringa oleifera* in *Plasmodium berghei* Berghei Infected Mice. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research* **29**(4): 1–13.
- Olanlokun JO, David OM & Afolayan AJ. 2017. In vitro antiplasmodial activity and prophylactic potentials of extract and fractions of *Trema orientalis* (Linn.) stem bark. *BMC Complementary and Alternative Medicine* **17**:407.
- Olasehinde GI, Sholotan KJ, Openibo JO, Taiwo OS, Bello OA, Ajayi JB, Ayepola OO, Ajayi AA. 2018. Phytochemical and Antimicrobial Properties of *Mangifera indica* Leaf Extracts. *Covenant Journal of Physical & Life Sciences (CJPL)* **6**(1): 55–63.
- Oliveira AB, Dolabela MF, Braga FC, Jácome RLP, Varotti FP, Póvoa MM. 2009. Plant derived antimalarial agents: new leads and efficient phythomedicines. Part I. Alkaloids. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* **81**(4): 715–740.

- Oliveira FQ, Andrade-Neto V, Krettli AU, Brandao MGL. 2004. New evidences of antimalarial activity of *Bidens pilosa* roots extracts correlated with polyacetylene and flavonoids. *Journal of Ethnopharmacology* **93**:39–42.
- Oliveira FQ, Andrade-Neto V, Krettli AU, Brandão MGL. 2004. New evidences of antimalarial activity of *Bidens pilosa* roots extract correlated with polyacetylene and flavonoids. *Journal of Ethnopharmacology* **93**: 39–42.
- Oliveira R, Dolabela M, Braga F, Jácome R, Varotti F, Póvoa M. 2009. Plant-derived antimalarial agents : new leads and efficient phythomedicines . Part I . Alkaloids. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* **81**: 715–740.
- Ollario P. 2001. Mode of action and mecanism of resistance for antimalarial drugs. *Pharmacology and therapeutics* **89**(2): 207-19.
- Oluranti AC, Michael UO, Ugwah-Oguejiofor CJ, Ayembe NA. 2012. Ethnobotanical studies of medicinal plants used in the management of Peptic ulcer disease in Sokoto State, North Western Nigeria. *International Research Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2**(9):225-230.
- Omoniwa BP, Johnson TO, Soji-Omoniwa O, Gurumet I, Manzah RA. 2017. In vitro antiplasmodial activity of aqueous extracts of *Ochna schweinfurthiana* leaf on *Plasmodium falciparum*. *Journal of Pharmacy & Bioresources* **14** (2): 1-8. <http://dx.doi.org/10.4314/jpb.v14i2.22>
- Onguéné A, Onguéné PA, Ntie-kang F, Lifongo LL, Ndom JC, Sippl W. 2013b. The potential of anti-malarial compounds derived from African medicinal plants . Part I : A pharmacological evaluation of alkaloids and terpenoids. *Malaria Journal*. **12**: 1–26.
- Onyango D, Midiwo JO. 2019. In vivo Evaluation of Anti-malarial Activity of Stem and Root Extracts of *Erythrina abyssinica*. *European Journal of Medicinal Plants* **27**(4):1-5.
- Orabueze CI, Otac DA, Coker HA. 2019. Antimalarial potentials of *Stemonocoleus micranthus* Harms (Leguminosae) Stem Bark in *Plasmodium berghei* infected mice. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.03.001> .
- Organisation de Coopération et de Développement Economique: OCDE. 2008. The OECD Guideline for Testing of Chemical: 420 Acute Oral Toxicity. OECD: Paris, France <http://dx.doi.org/10.1787/9789264071049> [Accessed 2020/09/10].
- Orłowski P, Kowalczyk A, Tomaszewska E, Ranozek-Soliwoda K, We, grzyn A, Grzesiak J, Celichowski G, Grobelny J, Eriksson K & Krzyzowska M. 2018. Antiviral Activity of Tannic Acid Modified Silver Nanoparticles: Potential to Activate Immune Response in Herpes Genitalis. *Viruses* **10**: 524.
- Ortega JT, Serrano ML, Suárez AI, Baptista J, Pujol FH, Cavallaro LV, Campos HR, Rangel HR. 2019. Antiviral activity of flavonoids present in aerial parts of *Marcetia taxifolia* against hepatitis b virus , poliovirus , and herpes simplex virus in vitro. *EXCLI Journal* **18**: 1037–1048.
- Osakwe, Anapuwa S, Dietespiff & Folusho I. 2011. A Review of Medicinal and Pharmaceutical Properties of Some Selected Nigerian Plant. *Biosciences, Biotechnology Research Asi* **8**(1): 171-174.
- Osman MF, Hassan NM, Khatib A & Tolos SM. 2018. Antioxidant Activities of *Dialium indum* L. Fruit and Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) of the Active Fractions. *Antioxidants* **7**(154): 1-14.
- Osuagwu GGE & Eme CF. 2013. The phytochemical composition and antimicrobial activity of *Dialium guineense*, *Vitex doniana* and *Dennettia tripetala* leaves. *Asian Journal of Natural & Applied Sciences* **2**(3): 69-81.
- Otuli NL, Nguma J-DB, Alongo M-A, Bosunga GK, Mukonkole J-P, Likwela Joris L, Okenge Jean-Pascal M. 2020. Prevalence of Congenital Malaria in Kisangani, A Stable Malaria Transmission Area in Democratic Republic of the Congo. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* **2020**: 1–7.
- Otusanya O, Ilori O. 2012. Phytochemical screening and the phytotoxic effects of aqueous extracts of *Tithonia diversifolia* (Hemsl) A. Gray. *International Journal of Biology* **4** (3): 97-101.
- Ouattara LH, Kabran GRM, Guessennd NK, Konan KF, Mamyrbekova-Bekro JA, Bekro YA. 2016. Activités antibactériennes in vitro des extraits d'écorces de racines de *Mezoneuron benthamianum* et de tiges de *Paullinia pinnata*: 2 plantes de la pharmacopée Ivoirienne. *Revue CAMES – Série Pharmacopée et médecine traditionnelle africaine* **18**(1) : 31-40.
- Ouattara Y, Sanon S, Traoré Y, Mahioud V, Azase N, Sawadogo L. 2006. Antimalarial activity of *Swartzia madagascariensis* desv. (Leguminosae), *Combretum glutinosum* Guill. & Perr. (Combretaceae) and *Tinospora bakis* Miers. (Menispermaceae), Burkina Faso medicinal plants. *The African Journal of Traditional, Complementary and Alternative medicines* **3**: 75–81.
- Ouattara-Soro FS, Aka J, Zaïbo P, Dosso M. 2015. Effets pharmacologiques d'*Ageratum conyzoides* sur la glycémie chez le lapin. *Journal of Animal & Plant Sciences* **24**(1): 3691-3699.
- Owoyemi OO, Oladunmoye MK. 2017. Phytochemical Screening and Antibacterial Activities of *Bidens pilosa* L. and *Tridax procumbens* L. on Skin Pathogens. *International Journal of Modern Biology and Medicine* **8**(1): 24-46.

- Oyama MO, Malachi OI, Oladejo AA. 2016. Phytochemical screening and antimicrobial activity of leaf extract of *Jatropha curcas*. *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Science* **8**(1): 1-6.
- Oyebola OE, Morenikeji OA & Ademol IO. 2017. In-vivo antimalarial activity of aqueous leaf and bark extracts of *Trema orientalis* against *Plasmodium berghei* in mice. *Journal of Parasitic Diseases* **41**(2):398–404.
- Oyeyemi IT, Akinseye KM, Adebayo SS, Oyetunji MT, Oyeyemi OT. 2019. Ethnobotanical survey of the plants used for the management of malaria in Ondo State, Nigeria. *South African journal of botany* **124**: 391-401.
- Ozturk F, Gul M, Ates B, Ozturk IC, Centin A, Vardi N, Oflu A, Yilmaz I. 2009. Protective effect of apricot (*Prunus armeniaca* L.) on hepatic steatosis and damage induced by carbon tetrachloride in Wistar rats. *British Journal of Nutrition* **102**: 1767–1775.
- Paarakh MP, Swathi S, Taj T, Tejashwini V, Tejashwini B. 2019. *Catharanthus roseus* Linn—A Review. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences* **3** (10): 19-24.
- Pabon A, Carmona J, Burgos LC, Blair S. 2003. Oxidative stress in patients with noncomplicated malaria. *Clinical biochemistry* **36**: 71-78.
- Paikara D, Pandey B & Singh S. 2017. Phytochemical analysis and antimicrobial activity of *Catharanthus roseus*. *Indian Journal of Scientific Research* **12** (2): 124-127.
- Pan W-H, Xu X-Y, Shi N, Tsang WS & Zhang H-J. 2018. Antimalarial activity of plant metabolites. *International Journal of Molecular Sciences* **19**(5): 1382.
- Panche A, Diwan A, Chandra S. 2016. Flavonoids: an overview. *Journal of Neurological Sciences* **5**: 1–15.
- Pandey AK & Tripathi YC. 2017. Ethnobotany and its relevance in contemporary research. *Journal of Medicinal Plants Studies* **5**(3): 123-129.
- Pandey RP, Prakash P, Koffas MAG, Sohng JK. 2016. Microbial production of natural and non-natural flavonoids: Pathway engineering, directed evolution and systems/synthetic biology. *Biotechnology Advances* **34**(5) :634-662.
- Pandey S, Singh SK, Kumar N, Manjhi R. 2017. Antiviral, antiprotozoal, antimalarial and insecticidal activities of *Ocimum gratissimum* L. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development* **5**(5): 1-9.
- Pangeni R, Kang S-W, Oak M, Park EY & Park JW. 2017. Oral delivery of quercetin in oil-in-water nanoemulsion: In vitro characterization and in vivo anti-obesity efficacy in mice. *Journal of Functional Foods* **38**:571–581.
- Papackova Z, Heczkova M, Dankova H, Sticova E, Lodererova A, Bartonova L, Poruba M, Cahova M. 2018. Silymarin prevents acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *PLoS ONE* **13**(1): e0191353.
- Park CH, Yeo HJ, Baskar TB, Park YE, Park JS, Lee SY, Park SU. 2019. In Vitro Antioxidant and Antimicrobial Properties of Flower, Leaf, and Stem Extracts of Korean Mint. *Antioxidants* (Basel). **8**(3):75.
- Partha P, Hossain ABME. 2007. Ethnobotanical investigation into the mandi ethnic community in BANGLADESH. *Bangladesh Journal of Plant Taxonomy*. **14**(2): 129-145.
- Parvez GMM. 2016. Pharmacological Activities of Mango (*Mangifera Indica*): A Review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* **5**(3): 01-07.
- Patel NK, Pulipaka S, Dubey SP, Bhutani KK. 2014. Pro-inflammatory cytokines and nitric oxide inhibitory constituents from *Cassia occidentalis* roots. *Natural Product Communications* **9**: 661-664.
- Patel RV, Mistry BM, Shinde SK, Syed R, Singh V, Shin H-S. 2018. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent. *European Journal of Medicinal Chemistry* **155**: 889–904.
- Pathak V, Shiota O, Sekita S, Hirayama Y, Hakamata Y, Hayashi T, Yanagawa T, Satake M. 1997. Antiandrogenic phenolic constituents from *Dalbergia conchinchinensis*. *Phytochemistry* **46** (7): 1219-1223.
- Patil SP, Jain PD, Sancheti JS, Ghumatkar PJ, Tambe R, Sathaye S. 2014. Neuroprotective and Neurotrophic Effects of Apigenin and Luteolin in MPTP Induced Parkinsonism in Mice. *Neuropharmacology* **86**: 192–202.
- Patwardhan B. 2005. Ethnopharmacology and drug discovery. *Journal of Ethnopharmacology* **100**: 50–52.
- Paulraj J, Govindarajan R & Palpu P. 2013. The Genus *Spilanthes* Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Pharmacological Properties: A Review. *Advances in Pharmacological Sciences*: 1-22 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/510298>
- Payne D, Gwynn M, Holmes D, Pompliano D. 2007. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nature Reviews Drug Discovery* **6**: 29-40.
- Peng W, Wang L, Qiu X-H, Jiang Y-P, Pan L, Jia X-G, Qin L-P, Zheng C-J. 2016. Flavonoids from *Caragana pruinoso* roots. *Fitoterapia* **114** (2016): 105–109.
- Percário S, Moreira DR, Gomes Bruno AQ, Ferreira Michelli ES, Gonçalves ACM, Laurindo PSOC, Vilhena TC, Dolabela MF, Green MD. 2012. Oxidative Stress in Malaria. *International Journal of Molecular Sciences*. **13**(12): 16346–16372.

- Perilla MJ. 2003. Manual for the Laboratory Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Bacterial Pathogens of Public Health Importance in this Developing World. Georgia, USA, WHO press: 209-14.
- Peters W, Portus JH, Robinson BL. 1975. The chemotherapy of rodent malaria. XXII. The value of drug-resistant strains of *P. berghei* in screening for blood schizonticidal activity. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* **69**: 155-71.
- Petrásková L, Káňová K, Biedermann D, Křen V, Valentová K. 2020. Simple and Rapid HPLC Separation and Quantification of Flavonoid, Flavonolignans, and 2, 3-Dehydroflavonolignans in Silymarin. *Foods* **9**(116):1-13.
- Ph Eur 2017. Guide de rédaction de la Pharmacopée Européenne. EDQM (European Directorate for the quality of Medicine & health Care): Strasbourg, France. <https://www.edqm.eu/sites/default/files/pheur-style-guide.pdf> [Accessed 2020/09/10].
- Ph Eur. 2008. Guide pour l'élaboration des monographies des drogues végétales et préparations à base de drogue. [https://www.edqm.eu/medias/fichiers/technical\\_guide\\_for\\_the\\_elaboration\\_of\\_monographs\\_on\\_herbal\\_drugs\\_and\\_herbal\\_drug\\_preparations\\_2007.pdf](https://www.edqm.eu/medias/fichiers/technical_guide_for_the_elaboration_of_monographs_on_herbal_drugs_and_herbal_drug_preparations_2007.pdf)
- Philip K, Elizabeth MM, Cheplogoi PK & Samuel KT. 2017. Ethnobotanical Survey of Antimalarial Medicinal Plants Used in Butebo County, Eastern Uganda. *European Journal of Medicinal Plants* **21**(4): 1-22.
- Piao MJ, Kim KC & Cho SJ, Chae S, Kang SS, Hyun JW. 2013. Hyperoside protects cells against gamma ray radiation-induced apoptosis in hamster lung fibroblast. *Natural Product Sciences*. **19**: 127-136.
- Pingili RB, Challa SR, Pawar AK, Tolet V, Kodali T, Koppula S. 2020. A systematic review on hepatoprotective activity of quercetin against various drugs and toxic agents: Evidence from preclinical studies. *Phytotherapy Research* **34**: 5–32.
- Pinheiro LCS, Feitosa LM, DA Silveira FF, Boechat N. 2018. Current Antimalarial Therapies and Advances in the Development of Semi-Synthetic Artemisinin Derivatives. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* **90**(1 Suppl. 2) : 1251-1271.
- Pollack Y, Segal R, Golenser J. 1990. The effect of ascaridole on the in vitro development of *Plasmodium falciparum*. *Parasitology Research* **76**: 570 - 572.
- Ponce AG, Fritz R, Del Valle C, Roura SI. 2003. Antimicrobial activity of essential oils on the native microflora of organic Swiss chard. *LWT - Food Science and Technology* **36**(7): 679–684.
- Popoola J, Obembe O. 2013. Ethnobotany and geographical distribution of *Moringa oleifera* Lam (Moringaceae) in Nigeria. *Planta Medica*: 79 - PE21 DOI: 10.1055/s-0033-1352039.
- Popovic C, Saykova I, Tylkowski B. 2009. Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. *Revue de génie industriel* **4**: 25-39.
- Power BJ. 2019. Epigenomics and gametocytogenesis in the rodent malaria model, *Plasmodium berghei*. PhD thesis, Institute of Infection, Immunity and inflammation, Glasgow, UK.
- Priyanka, J, Hingorani, L, Nilima K. 2013. Pharmacodynamic evaluation for antiplasmodial activity of *Holarrhena antidysenterica* (Kutaja) and *Azadirachta indica* (Neemb) in *Plasmodium berghei* infected mice model. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* **6**: 520–4.
- Promila M, Madan VK. 2018. A Review on the Phytochemistry and Pharmacology of *Cymbopogon citratus* Stapf. (Lemongrass). *The Pharma Innovation Journal* **7**(3): 300-304.
- Pukrittayakamee S, Prakongpan S, Wanwimolruk S, Clemens R, Looareesuwan S, White NJ. 2003. Adverse effect of rifampin on quinine efficacy in uncomplicated *Falciparum malaria*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **47**: 1509–1513.
- Qian S, Fan W, Qian P, Zhang D, Wei Y, Chen H, Li X. 2015. Apigenin Restricts FMDV Infection and Inhibits Viral IRES Driven Translational Activity. *Viruses* **7**: 1613–1626.
- Qigui L, Hickman MR. 2015. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of antimalarial drugs used in combination therapy. Bentham sciences publishers – Sharjah: UAE: 336.
- Qigui LI, Charles BL, Sornchai L, Srivicha K, Polrat W, Suparp V, Kobsiri C, Milhous WK. 2004. Pharmacokinetic investigation on the therapeutic potential of artemotil (-arteether) in thai patients with severe *Plasmodium falciparum* malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **71**(6): 23–731.
- Quan H, Igbasi U, Oyibo W, Omilabu S, Chen S, Shen H, Okolie C, Chen J, Zhou X. 2020. High multiple mutations of *Plasmodium falciparum* -resistant genotypes to sulphadoxine-pyrimethamine in Lagos, Nigeria. *Infectious Diseases of Poverty* **9**: 1–11.
- Radol AO, Kiptoo M, Makokha AO & Tolo FM. 2016. Cytotoxicity and anti - herpes activity of selected medicinal plants cited for management of HIV Conditions in Kakamega County – Kenya. *British Journal of Pharmaceutical Research* **13**(5): 1-13.

- Rafatro H, Ramanitrahasimbola D, Rasoanaivo P, Ratsimamanga-urverg S, Rakoto-ratsimamanga A. 2000. Reversal Activity of the Naturally Occurring Chemosensitizer Malagashanine in *Plasmodium malariae*. *Biochemical Pharmacology* **59**: 1053–1061.
- Raffa D, Maggio B, Raimondi MV, Plescia F, Daidone G. 2017. Recent discoveries of anticancer flavonoids. *European Journal of Medicinal Chemistry* **142**: 213–228.
- Ragasa CY, Nacpil ZD, Natividad GM, Tada M, Coll JC, Rideout JA. 1997. Tetranortriterpenoids from *Azadirachta indica*. *Phytochemistry* **46**: 555–558.
- Rahman M, Bairagi N, Kabir M, Uddin MJ. 2018. Antibacterial Potentiality and Brine Shrimp Lethality Bioassay of the Methanol Extract of *Trema orientalis* Leaves. *South Asian Research Journal of Natural Products* **1**(2): 1-9.
- Rajadurai JR, Vasanthi N & Gayathri P. 2014. Extraction and antifungal activity of tanin from tamarind husk. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. **5**: B475-B483.
- Rajkapoor B, Jayakar B, Kavimani S & Muruges N. 2002. Effect of Dried Fruits of *Carica papaya* LINN on Hepatotoxicity. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. **25**(12) 1645—1646.
- Rampadarath S, Puchooa D & Jeewon R. 2016. *Jatropha curcas* L: Phytochemical, antimicrobial and larvicidal properties. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* **6**(10): 858–865.
- Rana RH, Amran S, Chowdhury AA. 2018. Antitumor and cytotoxic effect of different partitionates of methanol extract of *Trema orientalis*: A preliminary in-vitro study. *Journal of Ayurveda and Integrated Medical Sciences* **3**(4): 44-50.
- Ranford-Cartwright L, Gómez-Díaz E. 2019. Plasmodium comparative genomics. *Briefings in Functional Genomics* **18**: 267–269.
- Ranpariya VL, Parmar SK, Sheth NR. 2016. Antiplasmodial Activity of *Lantana camara* in Mice Infected with *Plasmodium berghei*. *British Journal of Pharmaceutical Research* **13**(4): 1-8.
- Rao S, Santhakumar AB, Chinkwo KA, Wu G, Johnson SK & Blanchard CL. 2018. Characterization of phenolic compounds and antioxidant activity in sorghum grains. *Journal of Cereal Science*. **84** (2018): 103-111.
- Rasekh HR, Nazari, Kamli-Nejad M, Hosseinzadeh L. 2008. Acute and subchronic oral toxicity of *Galega officinalis* in rats. *Journal of Ethnopharmacology* **116**: 21-26.
- Rashid M, Fareed M, Rashid H, Aziz H, Ehsan N, Khalid S, Ghaffar I, Ali R, Gul A, Hakeem K. 2019. Flavonoids and their biological secrets. In: Ozturk M, Hakeem K, eds. *Plant and Human Health*. Cham, Switzerland, 579–620.
- Rašković A, Gigov S, Čapo I, Paut Kusturica M, Milijašević B, Kojić-Damjanov S, Martić N. 2017. Antioxidative and Protective Actions of Apigenin in a Paracetamol-Induced Hepatotoxicity Rat Model. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* **42**(5):849–856.
- Rasoanaivo P, Wright CW, Willcox ML, Gilbert B. 2011. Whole plant extracts versus single compounds for the treatment of malaria : synergy and positive interactions. *Malaria Journal* **10**: S4.
- Rathi V, Rathi JC, Patel K, Kanojia SSS, Tamizharas S. 2017. A comprehensive review of *Physalis angulata*. *World Journal of Pharmaceutical Research* **6**(4):1503-1512.
- Ratsimbason M, Ranarivelo L, Juliani HR, Simon JE. 2009. Antiplasmodial Activity of Twenty Essential Oils from Malagasy Aromatic Plants. In *African Natural Plant Products: New Discoveries and Challenges in Chemistry and Quality*; Juliani, H., et al. Washington, DC USA: ACS Symposium Series, American Chemical Society: 209–215.
- Raza A, Xu X, Sun H, Tang J, Ouyang Z. 2017. Pharmacological activities and pharmacokinetic study of hyperoside: A short review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* **16** (2): 483-489.
- Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. 2008. Dose translation from animal to human studies revisited. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal* **22**(3):659-661.
- Rebelo M, Sousa C, Shapiro HM, Mota MM, Grobusch MP, Hänscheid T. 2013. A Novel Flow Cytometric Hemozoin Detection Assay for Real-Time Sensitivity Testing of *Plasmodium falciparum*. *PLoS ONE* **8**: 6050–6062.
- Regina KMM, Adama H, Jeanne M, Odile N. 2015. Ethnobotany and Ethnopharmacognosy of Lamiaceae Species from Central Burkina Faso: *Leucas martinicensis* (Jacquin) R. Brown, *Hoslundia opposita* Vahl and *Orthosiphon pallidus* Royle Ex Benth. *American Journal of Ethnomedicine* **2**(4):219-232.
- Reitman S & Frankel S. 1957. A colometric method of determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminase. *American Journal of Pathology* **28**: 56-62.
- Reuling IJ, de Jong GM, Yap XZ, Asghar M, Walk J, Van de Schans LA, Koelewijn R, Färnert A, De Mast Q, Van der Ven AJ, et al. 2018. Liver injury in uncomplicated malaria is an overlooked phenomenon: An Observational Study. *EBioMedicine* **36** (2018): 131–139.
- Reyes-Becerril M, Angulo C, Sanchez V, Vázquez-Martínez J, López MG. 2019. Antioxidant, intestinal immune status and anti-inflammatory potential of *Chenopodium ambrosioides* L. in fish: In vitro and in vivo studies. *Fish & Shellfish Immunology* **86**: 420–428.

- Ribeiro D, Freitas M, Lima JL, Fernandes E. 2015. Proinflammatory Pathways: The Modulation by Flavonoids. *Medicinal Research Reviews* **35**: 877–936.
- Ridley RG. 2002. Medical need, scientific opportunity and the drive for antimalarial drugs. *Nature* **415**: 686–693.
- Rieckmann K, Campbell, GH, Sax L, Ema J. 1978. Methods and devices drug sensitivity of *Plasmodium falciparum* an in-vitro microtechnique. *The Lancet* **311**: 22–23.
- Rieckmann KH, McNamara J V., Stockert TA, Powell RD, Frischer H, Carson PE. 1968. Effects of Chloroquine, Quinine, and Cycloguanil upon the Maturation of Asexual Erythrocytic Forms of Two Strains of *Plasmodium falciparum* in vitro. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **17**: 661–671.
- Rijke E, Out P, Niessen WM, Ariese F, Gooijer C, Brinkman UA. 2006. Analytical separation and detection methods for flavonoids. *Journal of Chromatography A* **1112**(1-2):31-63.
- Robins RJ & Rhodes MJC. 1986. The stimulation of anthraquinone production by *Cinchona ledgeriana* cultures with polymeric adsorbents. *Applied Microbiology and Biotechnology* **24**:35–41.
- Rogerson SJ, Desai M, Mayor A, Sicuri E, Taylor SM, van Eijk AM. 2018. Burden, pathology, and costs of malaria in pregnancy: new developments for an old problem. *The Lancet Infectious Diseases* **18**: e107–e118.
- Rojo JP. 1982. Studies in the genus *Dialium* (Cassieae-Caesalpinioideae). PhD thesis, University of Oxford: Oxford, USA: 194-5.
- Roll Back Malaria R. 2001. The use of antimalarial drugs : report of a WHO informal consultation. Geneva, Switzerland: WHO Press.
- Rosenthal PJ, John CC, Regina Rabinovich N. 2019. Perspective piece malaria: How are we doing and how can we do better? *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **100**: 239–241.
- Ross LS, Fidock DA. 2019. Review elucidating mechanisms of drug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Cell Host and Microbe* **26**: 35–47.
- Roy CK, Kamath JV, Asad M. 2006. Hepatoprotective activity of *Psidium guajava* Linn. leaf extract. *Indian Journal of Experimental Biology* **44**(4):305-311.
- Rubin JB, Hameed B, Gottfried M, Lee WM, Sarkar M. 2019. Acetaminophen-induced acute liver failure is more common and more severe in Women. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **16**(6): 936–946.
- Rudrapal M, Chetia D. 2017. Plant flavonoids as potential source of future antimalarial leads. *Systematic Reviews in Pharmacy* **8**: 13–18.
- Ruffo CK. 1991. A survey of medicinal plants in Tabora region, Tanzania: in Traditional Medicinal Plants. Dar Es Salaam, Tanzania: Dar es salaam University Press.
- Rug M, Ruppel A. 2000. Toxic activities of the plant *Jatropha curcas* against intermediate snail hosts and larvae of schistosomes. *Tropical Medicine & International Health* **5**(6):423-30.
- Ruiz C, Cachay M, Domínguez M, Velásquez C, Espinoza G, Ventosilla P, Rojas R. 2011. Chemical composition, Antioxidant and Mosquito larvicidal activities of essential oils from *Tagetes filifolia*, *Tagetes minuta* and *Tagetes elliptica* from Perú. *Planta Medica* **77**(12): PE30.
- Rüngeler P, Lyß G, Castro V, Mora G, Pahl HL, Merfort I. 1998. Study of Three Sesquiterpene lactones from *Tithonia diversifolia* on their anti-inflammatory activity using the transcription factor NF-κB and enzymes of the arachidonic acid pathway as targets. *Planta Med* **64**(7): 588-593.
- Sá MS1, de Menezes MN, Krettli AU, Ribeiro IM, Tomassini TC, Ribeiro dos Santos R, de Azevedo WF Jr, Soares MB. 2011. Antimalarial activity of physalins B, D, F, and G. *Journal of Natural Product*. **74**(10):2269-72.
- Sadia S, Khalid S, Qureshi R, Bajwa AA. 2013. *Tagetes minuta* L., a useful underutilized plant of family Asteraceae: a review. *Pakistan Journal of Weed Science Research* **19**(2): 179-189.
- Sadiq A, Hayat M, Ashraf M. 2013. Ethnopharmacology of *Artemisia annua* L.: A Review. *Artemisia annua. Pharmacology and Biotechnology*: 9–25.
- Saeed ME, Krishna S, Greten HJ, Kremsner PG, Efferth T. 2016. Antischistosomal activity of artemisinin derivatives in vivo and in patient. *Pharmacological Research*. **110**: 216–26.
- Saeed WM, Ghanem S, El Shafey HM, Manzoor N. 2018. Assessment of antimicrobial resistance patterns in *Escherichia coli* isolated from clinical samples in Madinah, Saudi Arabia. *African Journal of Microbiology Research*, **12**(13):321-326.
- Sagadevan P, Selvakumar S, Raghunath M, Megala R, Janarthanan P, Vinitha-Ebziba C, Senthil Kumar V. 2019. Medicinal properties of *Carica papaya* Linn: Review. *Madridge Journal of Novel Drug Research* **3**(1): 120-125.
- Sagar A, Jannat-E-Tajkia & Sarwar AKMG. 2018. Weed diversity of the family Poaceae in Bangladesh Agricultural University campus and their ethnobotanical uses. *Journal of the Bangladesh Agricultural University* **16**(3): 372–379.

- Sahu M, Vermaand D, Harris KK. 2014. Phytochemical analysis of the leaf, stem and seed extracts of *Cajanus cajan* L (Dicotyledoneae: Fabaceae). *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **3**:684–733.
- Sahu R, Sahoo RK, Prusty SK, Sahu PK. 2019. Urinary Tract Infection and its management. *Systematic Reviews in Pharmacy* **10**(1):42-48.
- Salery RM. 2007. Activité antipaludique de la Girolline : étude in vitro et in vivo. Thèse de doctorat de l'Université Paul-Sabatier, Toulouse, France.
- Samie A, Obi CL, Bessong PO, Namrita L. 2005. Activity profiles of fourteen selected medicinal plants from Rural Venda communities in South Africa against fifteen clinical bacterial specie. *African Journal of Biotechnology* **4** (12):1443-145.
- Samir M, Mantosh KS, Suhani M, Kunal N. 2018. Chemistry and structures of plant derived antimalarials and their semi-synthetic analogues. In: Atta-ur-Rahman F, ed. *Frontiers in Natural Product Chemistry*. 1(44):240-283
- Sampaio NG, Emery SJ, Garnham AL, Tan QY, Sisquella X, Pimentel MA, Jex AR, Regev-Rudzki N, Schofield L, Eriksson EM. 2018. Extracellular vesicles from early stage *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells contain PfEMP1 and induce transcriptional changes in human monocytes. *Cellular Microbiology* **20**:1-8.
- Sandlund J, Naucler P, Dashti S, Shokri A, Eriksson S, Hjertqvist M, Karlsson L, Capraru T, Färnert A. 2013. Bacterial coinfections in travelers with malaria: rationale for antibiotic therapy. *Journal of Clinical Microbiology* **51**(1):15-21.
- Sani MH, Ibrahim G, Danmalam UH, Muhammad ZA, Kachallah M. 2016. Phytochemical study and antibacterial properties of the leaf extracts of *Swartzia madagascariensis* Desv (Fabaceae). *British Microbiology Research Journal* **11**(6): 1-6.
- Sannomiya M, Montoro P, Piacente S, Pizza C, Brito A, and Vilegas W. 2005. Application of liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry to the analysis of polyphenolic compounds from an infusion of *Byrsonima crassa* Niedenzu. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **19**(16):2244.
- Sanogo R, Doucoure M, Fabre A, Haidara M, Diarra B, Denou A, Kanadjigui F, Benoit V., Diallo D. 2014. Standardisation et essai de production industrielle d'un sirop antipaludique à base d'extraits de. *Revue CAMES – Série Pharmacopée et médecine traditionnelle africaine* **17**: 15–20.
- Sanon S, Ollivier E, Azas N, Mahiou V, Gasquet M, Ouattara CT, Nebie I, Traore AS, Esposito F, Balansard G, et al. 2003. Ethnobotanical survey and in vitro antiplasmodial activity of plants used in traditional medicine in Burkina Faso. *Journal of Ethnopharmacology* **86**: 143–147.
- Sanoussi F, Ahissou H, Dansi M, Hounkonnou B, Agre P, Dansi A. 2015. Ethnobotanical investigation of three traditional leafy vegetables *Alternanthera sessilis* (L.) DC. *Bidens pilosa* L. *Laumaea taraxacifolia* Willd. widely consumed in southern and central Benin. *Journal of Biodiversity and Environmental Sciences* (JBES) **6**(2): 187-198.
- Sanoussi F, Ahissou H, Dansi M, Hounkonnou B, Agre P, Dansi A. 2015. Ethnobotanical investigation of three traditional leafy vegetables *Alternanthera sessilis* (L.) DC. *Bidens pilosa* L. *Journal of Biodiversity and Environmental Sciences* **6**: 187–198.
- Santhi R, Annapurani S. 2020. Preliminary evaluation of In vitro and In vivo antioxidative and antitumor activities of flavonoid extract of *Tabernaemontana divaricata* leaves in Ehrlich's lymphoma and Dalton's lymphoma ascites model. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* **16**: 78–89.
- Sari AR, Saraswati TR, Wachidah Yuniwanti EY. 2018. Antihyperglycemic activity of aqueous extract of insulin leaves (*Tithonia diversifolia*) on hyperglycemic rats (*Rattus norvegicus*). *Biosaintifika* **10** (3): 636-641.
- Saulite L, Jekabsons K, Klavins Maris, Muceniece R, Riekstina U. 2019. Effects of malvidin, cyanidin and delphinidin on human adipose mesenchymal stem cell differentiation into adipocytes, chondrocytes and osteocytes. *Phytomedicine* **53**(2019): 86-95.
- Sawadogo S, Sanou SD, Dabire P, Belemtougri GR, Sawadogo L, Leiris J, Tanguy S, Boucher F. 2017. Activité antifalcémiant de extraits de trois plantes médicinales du Burkina Faso : *Jatropha curcas*, *Khaya senegalensis* et *Dichrostachys cinerea*. *International Journal of Biological and Chemical Sciences* **11**(5): 2016-202.
- Schimmer O, Lindenbaum M. 1995. Tanins with antimutagenic properties in the herb of *Alchemilla species* and *Potentilla anserina*. *Planta Med.* **61**(2):141-5.
- Schlagenhauf P, Blumentals WA, Suter P, Regep L, Vital-durand G, Schaerer MT, Boutros MS, Rhein H, Adamcova M. 2012. Pregnancy and fetal outcomes after exposure to mefloquine in the pre- and periconception period and during pregnancy. *CID* **54**: 125–131.
- Schlagenhauf P, Petersen E. 2008. Malaria chemoprophylaxis: Strategies for risk groups. *Clinical Microbiology Reviews* **21**: 466–472.

- Schneider E. 1996. Contribution à l'étude de l'ethnobotanique et de la médecine traditionnelle du Bushi (Kivu, Zaïre). *Anthropos* **91** (H1/3): 53-74.
- Schorkopf DLP, Spanoudis CG, Mboera LEG, Mafra-Neto A, Ignell R, Dekker T. 2016. Combining attractants and larvicides in biodegradable matrices for sustainable mosquito vector control. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **10**: 1–22.
- Schuetz N. 2019. Emerging agents of gastroenteritis: *Aeromonas*, *Plesiomonas*, and the diarrheagenic pathotypes of *Escherichia coli*. *Seminars in Diagnostic Pathology* **36**(3): 187-192.
- Schwarzer E, Kuhn H, Valente E, Arese P. 2003. Malaria-parasitized erythrocytes and hemozoin nonenzymatically generate large amounts of hydroxy fatty acids that inhibit monocyte functions. *Blood* **101**: 722-728.
- Schwikkard S, Van Heerden FR. 2002. Antimalarial activity of plant metabolites. *Natural Product Reports* **19**: 675–692.
- Seden K, Gibbons S, Marzolini C, Schapiro JM, Burger DM, Back DJ, Khoo SH. 2017. Development of an evidence evaluation and synthesis system for drug-drug interactions, and its application to a systematic review of HIV and malaria co-infection. *PLoS ONE* **12**: 1–21.
- Shah SN, Smith EE, Obonyo CO, Kain KC, Bloland PB, Slutsker L, Hamel MJ. 2006. HIV Immunosuppression and Antimalarial Efficacy : Sulfadoxine-Pyrimethamine for the treatment of uncomplicated malaria in HIV-Infected Adults in Siaya, Kenya. *The Journal of Infectious Diseases* **194**: 1519–1528.
- Shahat AA, Cuyckens F, Wang W, Abdel-Shafeek KA, Hussein HA, Apers S, Van Miert S, Pieters L, Vlietinck AJ, Claeys M. 2005. Structural characterization of flavonol di-O-glycosides from *Farsetia aegyptia* by electrospray ionization and collision-induced dissociation mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **19**:2172-2178.
- Shahzadi I, Hassan A, Khan UW & Shah MM. 2010. Evaluating biological activities of the seed extracts from *Tagetes minuta* L. found in Northern Pakistan. *Journal of Medicinal Plants Research* **4**(20): 2108-2112.
- Shakya AK. 2016. Medicinal plants: Future source of new drugs. *International Journal of Herbal Medicine* **4**: 59–64.
- Shalini, Sabarinathan KG, Akila R, Jayasekhar M. 2019. Antifungal activity of plant extracts against *Diplocarpon rosae* causing black spot of rose. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* **8**(3): 3922-3924.
- Shalukoma C, Bogaert J, Duez, Stévigny C, Pongombo C, Visser M. 2015. Les plantes médicinales de la région montagneuse de Kahuzi-Biega en République Démocratique du Congo : utilisation, accessibilité et consensus des tradipraticiens. *Bois et forêts des tropiques* **326** (4) : 43-55.
- Sharma N, Bano A, Dhaliwal HS & Sharma V. 2015. A pharmacological comprehensive review on 'rassbhary' *Physalis angulata* (L.). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **7**(8): 30-34.
- Shi X, Niu L, Zhao L, Wang B, Jin Y, Li X. 2018. The antiallergic activity of flavonoids extracted from *Citri Reticulatae Pericarpium*. *Journal of Food processing and preservation* **42**(4): e13588. <https://doi.org/10.1111/jfpp.13588>.
- Shi X, Niu L, Zhao L, Wang B, Jin Y, Li X. 2018. The antiallergic activity of flavonoids extracted from *Citri Reticulatae pericarpium*. *Journal of Food processing and preservation* **42**: 1–7.
- Shikanga EA, Combrinck S, Regnier T. 2010. South African Lippia herbal infusion: Total phenolic content, antioxidant and antibacterial activities. *South African Journal of Botany* **76**: 567-571.
- Shin GC, Kim C, Lee JM, Cho WS, Lee SG, Jeong M, Cho J, Lee K. 2009. Apigenin-Induced apoptosis is mediated by reactive oxygen species and activation of ERK1/2 in Rheumatoid Fibroblast-Like Synoviocytes. *Chemico-Biological Interactions* **182**:29–36.
- Shirasago Y, Inamori Y, Suzuki T, Tanida I, Suzuki T, Kazuo S, Wakita T, Hanada K, Fukasawa M. 2019. Inhibition mechanisms of hepatitis C virus infection by caffeic acid and tannic acid. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **42**: 770–777.
- Shomkegh SA, Mbakwe R, Sale FA. 2016. Ethnobotanical survey of wild plants utilized for craft making and local construction among the tiv People of Benue State, Nigeria. *Journal of Agriculture and Ecology Research International* **9**(3): 1-11.
- Shrestha S, Li X, Ning G, Miao J, Cui L. 2016. The RNA-binding protein Puf1 functions in the maintenance of gametocytes in *Plasmodium falciparum*. *Journal of Cell Science* **129**: 3144–3152.
- Shunying Z, Yang Y, Huaidong Y, Yue Y, Guolin Z. 2005. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Chrysanthemum indicum*. *Journal of Ethnopharmacology* **96**(1-2): 151–158.
- Sidibé OM. 2006. Etude de *Argemone mexicana* Linn dans le traitement traditionnel du paludisme non compliqué dans le village de Missidoukou région de Sikasso – Mali. Thèse de doctorat de l'Université de Bamako : Bamako, Mali : 51-61.
- Silalahi M. 2016. Diversity of medicinal plants in homegardens in Tanjung Julu village, North Sumatra, Indonesia. *International Journal of Biological Research* **4**(1):78-82.

- Silva KDRR, Sirasa MSF. 2016. Antioxidant properties of selected fruit cultivars grown in Sri Lank. *Food Chemistry* **238**:203-208.
- Simolinski AT, Pestka JJ. 2003. Modulation of Lipopolysaccharide-Induced Proinflammatory cytokine production in vitro and in vivo by the herbal constituent's apigenin (Chamomile), Ginsenoside Rb 1 (Ginseng) and Parthenolide (Feverfew). *Food and Chemical Toxicology* **41**: 1381–1390.
- Singh H, Chahal P, Mishra A & Mishra AK. 2019. An up-to-date review on chemistry and biological activities of *Senna occidentalis* (L.) Link Family: Leguminosae. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s13596-019-00391-z>
- Singh N, Kumar Kaushik N, Mohanakrishnan D, Tiwari SK, Sahal D. 2015. Antiplasmodial activity of medicinal plants from Chhotanagpur plateau, Jharkhand, India. *Journal of Ethnopharmacology* **165**: 152–162.
- Singh P, Tanwar N, Saha T, Gupta A, Verma S. 2018. Phytochemical Screening and Analysis of *Carica papaya*, *Agave americana* and *Piper nigrum*. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* **7**(2): 1786-1794.
- Singh SV, Manhas A, Kumar Y, Mishra S, Shanker K, Khan F, Srivastav K, Pala A. 2017. Antimalarial activity and safety assessment of *Flueggea virosa* leaves and its major constituent with special emphasis on their mode of action. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **89**: 761-771.
- Sinha S, Sarma P, Sehgal R, Medhi B. 2017. Development in assay methods for in vitro antimalarial drug efficacy testing: A systematic review. *Frontiers in Pharmacology* **8**: 1–14.
- Sirivibulkovit K, Nouanthavong S, Sameenoi Y. 2018. Paper-based DPPH assay for antioxydant activity analysis. *Analytical Sciences* **34**: 795-800.
- Slater AFG, Swiggard WJ, Orton BR, Flitter WD, Goldberg DE, Cerami A, Henderson GB. 1991. An iron–carboxylate bond links the heme units of malaria pigment. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **88**: 325–329.
- Smieja M. 1998. Current indications for the use of clindamycin: A critical review. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* **9** (1): 22-28.
- Smilkstein M, Sriwilaijaroen N, Kelly JX, Wilairat P & Riscoe M. 2004. Simple and inexpensive fluorescence-based technique for high-throughput antimalarial drug screening. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **48** (5): 1803–1806.
- Smilkstein M, Sriwilaijaroen N, Kelly JX, Wilairat P, Riscoe M. 2004. Simple and Inexpensive Fluorescence-Based Technique for High-Throughput Antimalarial Drug Screening. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **48**: 1803–1806.
- Soare LC, Ferdeş M, Stefanov S, Denkova Z, Nicolova R, Denev P, Bejan C, Păunescu A. 2012. Antioxidant activity, polyphenols content and antimicrobial activity of several native Pteridophytes of Romania. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici* **40**(1): 53-57.
- Sobeh M, Mahmoud MF, Abdelfattah MAO, El-Beshbishy HA, El-Shazly AM, Wink M. 2017. Hepatoprotective and hypoglycemic effects of a tanin rich extract from *Ximenia americana* var. *caffra* root. *Phytomedicine*. **15**: 33:36-42.
- Sobeh M, Mahmoud MF, Hasan RA, Abdelfattah MAO, Sabry OM, Ghareeb MA, El-Shazly AM, Wink, M. 2018. Tanin-rich extracts from *Lannea stuhlmannii* and *Lannea humilis* (Anacardiaceae) exhibit hepatoprotective activities in vivo via enhancement of the anti-apoptotic protein Bcl-2. *Scientific Reports* **8**(1): 9343.
- Sobia K, Umara A, Hina G, Syeda H, Mehreen S, Asim Y, Huma A, Muhammad G. 2019. Phytochemical screening and bioactivity assessment of leaves and fruits extract of *Carica papaya*. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* **32**(5):1941-1948.
- Somkuwar DO, Kamble VA. 2013. Phytochemical screening of ethanolic extracts of stem, leaves, flower and seed kernel of *Mangifera indica* L. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* **4**(2): 383 – 389.
- Songsiang U, Wanich S, Pitchuanom S, Netsopa S, Uanporn K, Yenjai C. 2009. Bioactive constituents from the stems of *Dalbergia parviflora*. *Fitoterapia* **80**: 427–431.
- Soré H, Sanon S, Hilou A. 2018. Antiplasmodial properties of plants isolated flavonoids and their derivatives. *International Journal of Herbal Medicine* **6**: 43–56.
- Soukup RW & Soukup K. 2015. The Series “Progress in the Chemistry of Organic Natural Products”: 75 Years of Service in the Development of Natural Product Chemistry. In: Kinghorn A, Falk H & Kobayashi J (eds) Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 100. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. Springer-Cham: Suisse **100**: 453-588.
- Souri E, Amin G, Dehmobed-Sharifabadi A, Nazifi A, Farsam H. 2004. Antioxidative Activity of Sixty Plants from Iran. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* **3**: 55-59.
- Souza-Moreira TM, Severi JA, Rodrigues ER, De Paula MI, Freitas JA, Vilegas W, Pietro RCLR. 2018. Flavonoids from *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel (Myrtaceae) with antifungal activity. *Natural Product Research*, 1–4.

- Souza-moreira TM, Severi JA, Rodrigues ER, Paula MI De, Freitas JA, Vilegas W, Rosemeire CL, Pietro R, Severi JA, Rodrigues ER. 2018. Flavonoids from *Plinia cauliflora* ( Mart .) Kausel ( Myrtaceae ) with antifungal activity. *Natural Product Research* **6419**: 1–5.
- Sridhar K, Charles AL. 2018. In vitro antioxidant activity of Kyoho grape extracts in DPPH• and ABTS• assays: Estimation methods for EC<sub>50</sub> using advanced statistical programs. *Food Chemistry*. **275**: 41-49.
- Srivastava S, Kumar R, Sinha A. 2012. Antifungal Activity of *Jatropha curcas* Oil Against Some Seed-borne Fungi. *Plant Pathology Journal* **11**(4): 120-123.
- Sriwilajaroen N, Xu-Kelly J, Riscoe M, Wilairat P. 2004. Cyquant cell proliferation assay as a fluorescence-based method for in vitro screening of antimalarial activity. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **35**: 840–844.
- Ssegawa P, Kasenene JM. 2007a. Plants for malaria treatment in southern Uganda: traditional use, preference and ecological viability. *Journal of Ethnobiology* **27**(1): 110–131.
- Ssegawa P, Kasenene JM. 2007b. Medicinal plant diversity and uses in the Sango bay area, Southern Uganda. *Journal of Ethnopharmacology* **113**: 521–540.
- Ssentongo P, Ba DM, Ssentongo AE, Ericson JE, Wang M, Liao D, Chinchilli VM. 2020. Associations of malaria, HIV, and coinfection, with anemia in pregnancy in sub-Saharan Africa: A population-based cross-sectional study. *BMC Pregnancy and Childbirth* **20**: 1–11.
- Stankovic MS, Topuzović MD. 2012. In vitro antioxidant activity of extracts from leaves and fruits of common dogwood (*Cornus sanguinea* L.). *Acta Botanica Gallica* **159** (1): 79-83.
- Stark TD, Mtui DJ, Balemba OB. 2013. Ethnopharmacological Survey of plants used in the traditional treatment of gastrointestinal pain, inflammation and diarrhea in Africa: Future Perspectives for Integration into Modern Medicine. *Animals* **3**: 158-227.
- Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. 2004. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risk, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes* **53**(8) : 279-286.
- Steyaert RL. 1960. *Dialium Evrardii* une Caesalpiniaceae nouvelle d’Afrique tropicale. *Bulletin Du Jardin Botanique de l’État à Bruxelles* **30**(3) : 279-81.
- Stocks PA, Raynes KJ, Bray PG, Park BK, O’Neill PM, Ward SA. 2002. Novel short chain chloroquine analogues retain activity against chloroquine resistant K1 Plasmodium. *Journal of Medicinal Chemistry* **45**: 4975-4983.
- Subeki S, Matsuura H, Takahashi K, Yamasaki M, Yamato O, Maede Y, Katakura K, Kobayashi S, Trimurningsih T, Chairul C, Yoshihara T. 2005. Anti-babesial and anti-plasmodial compound from *Phyllanthus niruri*. *Journal of Natural Product*. **68**(4):537-9.
- Suh DH, Lee HW, Jung ES, Singh D, Kim S-H, Choong Hwan. 2017. In vivo metabolomic interpretation of the anti-obesity effects of hyacinth bean (*Dolichos lablab* L.) administration in high-fat diet mice. *Molecular Nutrition & Food Research*. **2017**: 20.
- Sujarwo W, Keim A, Caneva G, Toniolo C, Nicoletti M. 2016. Ethnobotanical uses of neem (*Azadirachta indica* A. Juss.; Meliaceae) leaves in Bali (Indonesia) and the Indian subcontinent in relation with historical background and phytochemical properties. *Journal of Ethnopharmacology* **189**: 186–193.
- Šuk J, Jašprová J, Biedermann D, Petrásková L, Valentová K, Křen V, Muchová L, Vitek L. 2019. Isolated Silymarin Flavonoids Increase Systemic and Hepatic Bilirubin Concentrations and Lower Lipoperoxidation in Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2019**: 1-12.
- Sullivan AD, Havat I, Meshnick SR. 1996a. Patterns of hemozoin accumulation in tissue. *Parasitology* **112**: 285–294.
- Sullivan, DJ, Gluzman IY, Russell DG, Goldberg DE. 1996b. On the molecular mechanism of chloroquine's antimalarial action. *National Academy of Sciences USA* **93**: 11865-11870.
- Sülsen VP, Lizarraga E, Mamadalieva NZ, Lago JHG. 2017. Potential of terpenoids and flavonoids from asteraceae as anti-inflammatory, antitumor, and antiparasitic agents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2017**: 6–8.
- Sümer S, Ural G, Ural O. 2014. *Plasmodium falciparum* and *Salmonella typhi* co-infection: a case report. *Mikrobiyoloji bülteni*. **48**(1):174-8.
- Süntar I. 2019. Importance of ethnopharmacological studies in drug discovery: role of medicinal plants. *Phytochemistry Reviews*. DOI: 10.1007/s11101-019-09629-9.
- Swann J, Corey V, Scherer CA, Kato N, Comer E, Maetani M, Antonova-Koch Y, Reimer C, Gagaring K, Ibanez M, et al. 2016. High-Throughput Luciferase-Based Assay for the Discovery of Therapeutics That Prevent Malaria. *ACS Infectious Diseases* **2**: 281–293.
- Syakalima M, Simuunza M, Zulu V. 2017. Chicken diseases and their ethno-botanical treatments among the rural poor in southern Zambia, Africa. *Livestock Research for Rural Development*. **29**:13. <http://www.lrrd.org/lrrd29/1/syak29013.htm>

- Taamalli A, Arráez-Román D, Abaza L, Iswaldi I, Fernández-Gutiérrez A, Zarrouk M, Segura-Carretero A. 2015. LC-MS-based metabolite profiling of methanolic extracts from the medicinal and aromatic species *Mentha pulegium* and *Origanum majorana*. *Phytochemical Analysis* **26**(5): 320–330.
- Taek MM, Prajogo BEW, Agil M. 2018. Ethnomedicinal plants used for the treatment of malaria in Malaka, West Timor. *Journal of Young Pharmacists* **10**(2): 187-192.
- Takem EN, Roca A, Cunningham A. 2014. The association between malaria and nontyphoid *Salmonella* bacteraemia in children in sub-Saharan Africa: a literature review. *Malaria Journal* **13**:400.
- Talbi H, Boumaza A, El-mostafa K, Talbi J, Hilali A. 2015. Evaluation de l'activité antioxydante et la composition physico-chimique des extraits méthanolique et aqueux de la *Nigella sativa* L. *Journal of Materials and Environmental Science* **6**(4) : 1111-1117.
- Tali MBT, Mbouna CDJ, Tchokouaha LRY, Fokou PVT, Nangap JMT, Keumoe R, Mfopa AN, Bakarnga-via I, Kamkumo RG, and Boyom FF. 2020. In vivo antiplasmodial activity of *Terminalia mantaly* stem bark aqueous extract in mice infected by *Plasmodium berghei*. *Journal of Parasitology Research* **2020**: 1-9.
- Tali MBT, Mbouna CDJ, Tchokouaha LRY, Fokou PVT, Nangap JMT, Keumoe R, Mfopa AN, Bakarnga-via I, Kamkumo RG, Boyom FF. 2020. In Vivo Antiplasmodial Activity of *Terminalia mantaly* Stem Bark aqueous extract in mice infected by *Plasmodium berghei*. *Journal of Parasitology Research* **2020**: 1- 9 <https://doi.org/10.1155/2020/4580526>
- Tangpukdee N, Duangdee C, Wilairatana P, Krudsood S. 2009. Malaria diagnosis: A brief review. *Korean Journal of Parasitology* **47**: 93–102.
- Tariro A, Chitemerere, Mukanganyama S. 2011. In vitro antibacterial activity of selected medicinal plants from Zimbabwe. *The african journal of plant science and biotechnology* **5**(1): 1-7.
- Tarkang PA, Appiah-Opong R, Ofori MF, Ayong LS, Nyarko AK. 2016. Application of multi-target phytotherapeutic concept in malaria drug discovery: A systems biology approach in biomarker identification. *Biomarker Research* **4**: 1–16.
- Taylor WRJ, White NJ. 2004. Antimalarial drug toxicity. *Drug Safety* **27**(1): 25–61.
- Teke GN, Kuete V. 2014. Acute and Subacute Toxicities of African Medicinal Plants. In : Kuete V (ed), Toxicological Survey of African Medicinal Plants, 63–98. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800018-2.00005-4>
- Telefo P, Lemfack M, Bayala, B, Lienou L, Goka C, Yemele M, Mouokeu S, Tagne R, Moundipa F. 2012. Enquête ethnopharmacologique des plantes utilisées dans le traitement de l'infertilité féminine dans les localités de Fossong-Wentcheng et Foto, Cameroun. *Phytothérapie* **10**: 25–34.
- Telefo PB, Lemfack MC, Bayala B, Lienou LL, Goka CS, Yemele MD, Mouokeu SC, Tagne R Moundipa FP. 2012. Enquête ethnopharmacologique des plantes utilisées dans le traitement de l'infertilité féminine dans les localités de Fossong-Wentcheng et Foto, Cameroun. *Phytothérapie* **10**(1):25–34.
- Teng W-C, Wilson C, Rossarin S, Alice O, Han-Kiat H, Bruce R, Laurent R, Hwee-Ling K. 2019. In vitro antimalarial evaluations and cytotoxicity investigations of *Carica papaya* leaves and carpaïne. *Natural Product Communications* **14**(1): 33-36.
- Tenkerian C, El-Sibai M, Daher CF, Mroueh M. 2015. Hepatoprotective, Antioxidant, and Anticancer Effects of the *Tragopogon porrifolius* methanolic extract. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2015**: 1-11.
- Terashima H, Malasi N. 1991. Ethnobotany of the Lega in the Tropical Rain Forest of Eastern Zaire: Part One, Zone de Mwenga. *African study monographs* **15**: 1–61.
- Tezcan H, Ozturk O, Ustebay S, Adali Y, Yagmurdura H. 2018. The beneficial effects of ozone therapy in acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Pharmacological Reports* **70**(2): 340-345.
- Thakuria P, Rita N, Satya S, Kalita DJ, Dutta DJ, Borah P, Sharma R, Champak B, Jakir H. 2018. Phytochemical screening of medicinal plants occurring in local area of Assam. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* **7**(3): 186-188.
- The Legume Phylogeny Working Group (LPWG). 2017. A new subfamily classification of the Leguminosae based on a taxonomically comprehensive phylogeny. *Taxon* **66**(1): 44–77.
- Tibitondwa J, Ikwap K, Tamale A, Tumwine G, Kateregga J, Wamala SP, Kat CD. 2018. Immunomodulatory activity of the *Chenopodium opulifolium* total crude extract in wistar albino rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* **15** (2): 96-102.
- Tibúrcio M, Sauerwein R, Lavazec C, Alano P. 2015. Erythrocyte remodeling by *Plasmodium falciparum* gametocytes in the human host interplay. *Trends in Parasitology* **31**: 270–278.
- Tijjani MA, Mohammed GT, Alkali YT, Adamu TB, Abdurahaman FI. 2017. Phytochemical analysis, analgesic and antipyretic properties of ethanolic leaf extract of *Vernonia amygdalina* Del. *Journal of Herbméd Pharmacology* **6**:1-10.
- Ting Y, Chang W-T, Shiau D-K, Chou P-H, Wu M-F & Hsu C-L. 2017. Antiobesity Efficacy of Quercetin-Rich Supplement on Diet-Induced Obese Rats: Effects on Body Composition, Serum Lipid Profile, and Gene Expression. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **66**(1): 70–80.

- Titanji VPK, Zofou D and Ngemenya MN. 2008. The antimalarial potential of medicinal plants used for the treatment of malaria in Cameroonian folk medicine. *The African Journal of Traditional, Complementary and Alternative medicines* **5** (3): 302 – 32.
- Tokponnon FT, Sissinto Y, Ogouyémi AH, Adéothy AA, Adechoubou A, Houansou T, Oke M, Kinde-Gazard D, Massougboji A, Akogbeto MC, *et al.* 2019. Implications of insecticide resistance for malaria vector control with long-lasting insecticidal nets: Evidence from health facility data from Benin. *Malaria Journal* **18**: 1–9.
- Tona L, Cimanga RK, Mesia K, Musuamba CT, Bruyne TD, Apers, Hernans SN, Van Miert S, Pieters L, Vlietinck AJ. 2004. In vitro antiplasmodial activity of extracts and fractions from seven medicinal plants used in the Democratic Republic of Congo. *Journal of Ethnopharmacology* **93**(1): 27–32.
- Tona L, Mesia K, Ngimbi NP, Chrimwami B, Ahoka O, Cimanga K, de Bruyne T, Apers S, Hermans N, Totte J, Pieters L, Vlietinck AJ. 2001. In-vivo antimalarial activity of *Cassia occidentalis*, *Morinda morindoides* and *Phyllanthus niruri*. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology* **95**: 47–57.
- Tona L, Ngimbi NP, Tsakala M, Mesia K, Cimanga K, Apers S, De Bruyne T, Pieters L, Totté J, Vlietinck AJ. 1999. Antimalarial activity of 20 crude extracts from nine African medicinal plants used in Kinshasa, Congo. *Journal of Ethnopharmacology* **68**: 193–203.
- Topal F, Nar M, Gocer H, Kalin P, Kocyigit UM, Gülçin İ, Alwasel SH. 2016. Antioxidant activity of taxifolin: an activity–structure relationship. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **31**(4): 674–683.
- Torres-González L, Waksman-de Torres N, Pérez-Meseguer J, Muñoz-Espinosa L, Salazar-Aranda R, Cordero-Pérez P. 2014. *Medicina Universitaria* **16**(63):78-86.
- Trager W, Jensen JB. 1976. Human malaria parasites in continuous culture. *Science* **193**: 673–675.
- Tripathi AK, Khan SI, Walker LA, Tekwani BL. 2004. Spectrophotometric determination of de novo hemozoin/b-hematin formation in an in vitro assay. *Analytical Biochemistry* **325**: 85–91.
- Tripathi YB, Sharma AK, Shukla R, Pandey N, Gangwar M, Sinha ASK. 2016. Antimicrobial and Anti-Inflammatory Activity of Press Cake of *Jatropha curcas*. *Appli Micro Open Access* **2**(2):1-6.
- Tse EG, Korsik M, Todd MH. 2019. The past, present and future of anti - malarial medicines. *Malaria Journal* **18**: 1–21.
- Tugume P, Kakudidi EK, Buyinza M, Namaalwa J, Kamatenesi M, Mucunguzi P, Kalema J. 2016. Ethnobotanical survey of medicinal plant species used by communities around Mabira Central Forest Reserve, Uganda. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* **12**:5.
- Tundis R, Loizzo MR, Statti GA, Passalacqua NG, Peruzzi L & Menichini F. 2007. Pyrrolizidine Alkaloid Profiles of the *Senecio cineraria* Group (Asteraceae). *Zeitschrift Für Naturforschung C* **62**(7-8): 467–472.
- Turkson B, Mensah M, Sarpong K. 2019. Clinical evaluation of efficacy of an herbal formulation used in the treatment of malaria. *European Journal of Medicinal Plants* **27**: 1–7.
- Turner H. 2016. Spiroindolone NITD609 is a novel antimalarial drug that targets the P-type ATPase PfATP4. *Future Medicinal Chemistry* : 1–12.
- Twilley D, Langhansová L, Palaniswamy D, Lall N. 2017. Evaluation of traditionally used medicinal plants for anticancer, antioxidant, anti-inflammatory and anti-viral (HPV-1) activity. *South African Journal of Botany* **112**: 494–500.
- Ty MC, Zuniga M, Götz A, Kaya S, Sahu PK, Mohanty A, Mohanty S, Wassmer SC, Rodriguez A. 2019. Malaria inflammation by xanthine oxidase-produced reactive oxygen species. *EMBO Molecular Medicine* **11**(8): e9903.
- Tyagi R, Gleeson P, Arnold L, Tahar R, Prieur E, Decosterd L, Pérignon J-L, Olliaro P, Druilhe P. 2018. High-level artemisinin-resistance with quinine co-resistance emerges in *P. falciparum* malaria under in vivo artesunate pressure. *Malaria Journal*. **16**: 1–5.
- Uche FI, Onuchukwu D, Ogbu HI. 2019. The pharmacognostic and antimicrobial study of methanolic extract of *Dialium guineense* leaf against organisms isolated from wound infection. *Journal of Medicinal Plants Studies* **7**(2): 39-44.
- Udia PM, Antai AB, Lapah PT, Ekeuwei EB. 2013. Phytochemistry, proximate and elemental composition of extracts from the leaves of *Rothmania longiflora* and *Rothmania hypsida*. *Journal of Natural Product and Plant Resources* **3**(5): 41-47.
- Ugwah-Oguejiofor CJ, Eze UA, Bello SO, Etuk EU, Ameh GI, Ugwah OM. 2015. Anticonvulsant and sedative activities of aqueous leaf extract of *Leucas martinicensis* (Jacq.) R. Br. *Nigerian Journal of Basic and Applied Science* **23**(2): 87-91.
- Ukwubile CA, Oise IE. 2016. Analgesic and anti-inflammatory activity of *Physalis angulata* Linn. (Solanaceae) leaf methanolic extract in swiss albino mice. *International Biological and Biomedical Journal* **2**(4):167-170.

- Van Vianen PH, Engen A Van, Der-Kaay HJ Van, Reinders PP, Tanke HJ, Mons B, Van-Der-Keur M, Thaithong S. 1990. Automated flow cytometric analysis of drug susceptibility of malaria parasites. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **43**: 602–607.
- Van Vianen PH, Engen A Van, Thaithong S, Keur M Van Der, Tanke HJ, Kaay HJ Van Der, Mons B, Janse CJ. 1993. Flow cytometric screening of blood samples for malaria parasites. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **43**: 276–280.
- Van Vianen PH, Thaithong S, Reinders PP, van Engen A, van der Keur M, Tanke HJ. 1990. Automated flow cytometric analysis of drug susceptibility of malaria parasites. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **43**: 602–607.
- Van Vianen PH, van Engen A, Thaithong S, van der Keur M, Tanke HJ, van der Kaay HJ, Mons B, Janse CJ. 1993. Flow cytometric screening of blood samples for malaria parasites. *Cytometry* **14**: 276–280.
- Vandoolaeghe P, Schuerman L. 2018. Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 chez les enfants âgés de 5 à 17 mois au moment de la première vaccination the RTS,S/AS01 malaria vaccine in children aged 5-17 months at first vaccination. *Pan African Medical Journal* **30**: 1–15.
- Variyar PS, Chatterjee S, Sharma A. 2011. Fundamentals and theory of HPTLC-based separation. in SRIVASTAVA M.M. High-Performance Thin-Layer Chromatography (HPTLC). Springer-Verlag Berlin DOI 10.1007/978-3-642-14025-9\_2.
- Ved A, Arsi T, Prakash O & Gupta A. 2018. A review on phytochemistry and pharmacological activity of *Lantana camara* Linn. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **9**(1): 37-43.
- Ved A, Gupta A, Rawat AK. 2017. Antioxidant and Hepatoprotective Potential of Phenol-Rich Fraction of *Juniperus communis* Linn. Leaves. *Pharmacognosy Magazine* **13**(49):108-113.
- Velioglu YS, Mazza G, Gao L, Oomah BD. 1998. Antioxidant activity and total phenolics in selected fruits, vegetables, and grain products. *Journal of the Science of Food and Agriculture* **46**(10):4113-4117.
- Venkatalakshmi P, Vadivel V, Brindha P. 2016. Role of phytochemicals as immunomodulatory agents: A review. *International Journal of Green Pharmacy* **10**(1):7.
- Vennerstrom JL, Arbe-Barnes S, Brun R, Charman SA, Chiu FCK, Chollet J, Dong Y, Dorn A, Hunziker D, Matile H, *et al.* 2004. Identification of an antimalarial synthetic trioxolane drug development candidate. *Nature* **430**: 900–904.
- Viegi L, Ghedira K. 2014. Preliminary study of plants used in ethnoveterinary medicine in Tunisia and in Italy. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* **11**(3):189-199.
- Vij T, Prashar Y. 2015. A review on medicinal properties of *Carica papaya* Linn. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* **5**(1): 1–6.
- Vil V, Glorizova TA, Poroikov VV, Terent'ev AO, Savidov N, Dembitsky VM. 2019. Naturally occurring of  $\alpha$ ,  $\beta$ -diepoxy-containing compounds: origin, structures, and biological activities. *Applied Microbiology and Biotechnology*. DOI: 10.1007/s00253-019-09711-4.
- Vilhelmova-Ilieva N, Jacquet R, Deffieux D, Pouységu L, Sylla T, Chassaing S, Nikolova I, Quideau S, Galabov AS. (2018). Anti-Herpes Simplex Virus Type 1 Activity of Specially Selected Groups of Tanins. *Drug Research (Stuttg)* **69**(7):374-373.
- Vincent J-L, Anaissie E, Bruining H, Demajo W, El-Ebiary M, Haber J, Hiramatsu Y, Nitenberg G, Nyström E-O, Pittet D, *et al.* 1998. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic Candida infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Medicine* **24**:206-216.
- Viriayudhakorn S, Thitiarchakul S, Nachaisit S, Ho PC, Wanwimolruk S. 2000. Pharmacokinetics of quinine in obesity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **94**: 425-8.
- Voorberg-Van Der Wel AM, Zeeman AM, Nieuwenhuis IG, Van Der Werff NM, Klooster EJ, Klop O, Vermaat LC, Kocken CHM. 2020. Dual-Luciferase-Based fast and sensitive detection of malaria hypnozoites for the discovery of antirelapse compounds. *Analytical Chemistry* **92**: 6667–6675.
- Vu TT, Kim H, Tran VK, Vu HD, Hoang TX, Han JW, Choi YH, Jang KS, Choi GJ, Kim J-C. 2017. Antibacterial activity of tanins isolated from *Sapium baccatum* extract and use for control of tomato bacterial wilt. *PLoS ONE* **12**(7): e0181499
- Wagner H, Bladt S. 1996. Plant drug analysis-A thin layer chromatography atlas (2ed). London: New York: Springer Dordrecht Heidelberg, 126,196,306,335.
- Wang J, Xu C, Wong Y, Li Y, Liao F, Jiang T, Tu Y. 2018b. Artemisinin, the magic drug discovered from traditional Chinese medicine. *Engineering* **5**: 1–6.
- Wang T, Li Q, Bi K. 2018a. Bioactive flavonoids in medicinal plants : Structure, activity and biological fate. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* **13**: 12–23.
- Wani WA, Jameel E, Baig U, Mumtazuddin S, Hun LT. 2015. Ferroquine and its derivatives: New generation of antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **101**: 534–551.
- Warhurst D. 2003. Polymorphism in the *Plasmodium falciparum* chloroquino-resistance transporter protein links verapamil enhancement of chloroquine sensitivity with the clinical efficacy of amodiaquine. *Malaria Journal* **19**: 31.

- Warhurst DC. 2003. Transporter protein links verapamil enhancement of chloroquine sensitivity with the clinical efficacy of amodiaquine. *Malaria Journal* **12**: 1–12.
- Wassmer SC, Grau GER. 2017. Severe malaria: what's new on the pathogenesis front? *International Journal for Parasitology* **47**: 145–152.
- Wat'senga F, Agossa F, Manzambi EZ, Illombe G, Mapangulu T, Muyembe T, Clark T, Niang M, Ntoya F, Sadou A, *et al.* 2020. Intensity of pyrethroid resistance in *Anopheles gambiae* before and after a mass distribution of insecticide-treated nets in Kinshasa and in 11 provinces of the Democratic Republic of Congo. *Malaria Journal* **19**: 1–13.
- Waterman C, Smith RA, Pontiggia L, Der Marderosian A. 2010. Anthelmintic screening of Sub-Saharan African plants used in traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology* **127**(3):755-9.
- Watkins PB, Seeff LB. 2006. Drug-induced liver injury: Summary of a single topic clinical research conference. *Hepatology* **43**: 618–631.
- Weenen H, Nkunya MHH, Bray DH, Mwasumbi LB, Kinabo LS, Kilimali VAEB. 1990. Antimalarial Activity of Tanzanian Medicinal Plants. *Planta Med* **56**(4): 368-370.
- Weniger B, Vonthron-Sénécheau C, Kaiser M, Brun R, Anton R. 2006. Comparative antiplasmodial, leishmanicidal and antitrypanosomal activities of several biflavonoids. *Phytomedicine* **13**: 176–180.
- White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. 2014. Malaria. *The Lancet* **383**: 723–735.
- WHO 1998. Quality control methods for herbal materials. Geneva, Switzerland: WHO press.
- WHO. 2008. World malaria report 2008. Geneva, Switzerland: WHO press 14-21
- WHO. (2018). Malaria vaccine: WHO position paper, January 2016 – Recommendations. *Vaccine* **36**(25): 3576–3577. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.10.047
- WHO. 2003. WHO Guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. Geneva, Switzerland : WHO press.
- WHO. 2008. World malaria report 2008. Geneva, Switzerland : WHO press WHO. 2014. Severe malaria 2014. Tropical Medicine and International Health. Geneva, Switzerland : WHO press 19: 7–131.
- WHO. 2015. Guidelines for the treatment of malaria (Third Ed). Geneva, Switzerland : WHO press: 23, 45.
- WHO. 2015a. Guidelines for the treatment of Malaria-3rd edition. Geneva, Switzerland : WHO press
- WHO. 2015b. Global technical strategy for malaria 2016-2030. Geneva, Switzerland : WHO press.
- WHO. 2018. World malaria report 2018. Geneva, Switzerland : WHO press.
- WHO. 2019a. World Malaria Report 2019. Geneva, Switzerland: WHO press
- WHO. 2019b. Guidelines for Malaria Vector Control. Geneva, Switzerland: WHO press.
- WHO. 2019c. Compendium of WHO malaria guidance: prevention, diagnosis, treatment, surveillance and elimination. Geneva, Switzerland : WHO press: 12-26.
- Wickremasinghe AR, Wickremasinghe R, Herath HDB, Fernando SD. 2017. Should chemoprophylaxis be a main strategy for preventing re-introduction of malaria in highly receptive areas? Sri Lanka a case in point. *Malaria Journal* **16**: 1–6.
- Willcox M. 2009. Artemisia species: from traditional medicines to modern antimalarials-and back again. *Journal of The Academy of Clinical Microbiologists* **15**: 101–109.
- Willcox ML, Bodeker G. 2004. Traditional herbal medicines for malaria. *Clinical review* **329**: 1156–9.
- Winskill P, Walker PG, Cibulskis RE, Ghani AC. 2019. Prioritizing the scale-up of interventions for malaria control and elimination. *Malaria Journal* **18**: 1–11.
- Wirjanata G, Handayani I, Prayoga P, Apriyanti D, Chalféin F, Sebayang BF, Kho S, Noviyanti R, Kenangalem E, Campo B, *et al.* 2015. Quantification of *Plasmodium* ex vivo drug susceptibility by flow cytometry. *Malaria Journal* **14**: 1–10.
- Wolfender JL, Waridel P, Ndjoko K, Hobby KR, Major HJ & Hostettmann K. 2000. Evaluation of Q-TOFMS/MS and multiple stage IT-MSn for the dereplication of flavonoids and related compounds in crude plant extracts. *Analisis* **28**(10):895-906.
- Wonyoung C, Dongyeon S, Younghwa K. 2019. Antioxidative and Hepatocyte Protective Effects of Guava (*Psidium guajava* L.) Leaves Cultivated in Korea. *The Korean Journal of Food and Nutrition* **32** (1): 33-40.
- Woodrow CJ, Wangsing C, Sriprawat K, Christensen PR, Nosten F, Rénia L, Russell B, Malleret B. 2015. Comparison between flow cytometry, microscopy, and lactate dehydrogenase-based enzyme-linked immunosorbent assay for *Plasmodium falciparum* drug susceptibility testing under field conditions. *Journal of Clinical Microbiology* **53**: 3296–3303.
- World Health Organization: WHO. 2000. Severe *Falciparum* malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **94** (Suppl. 1): 1-90.
- World Medical Association. 2008. Declaration of Helsinki. <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/> [Accessed 21/09/2018].

- Wright AD, Wang H, Gurrath M, Konig GM, Kocak G, Neumann G, Loria P, Foley M, Tilley L. 2001a. Inhibition of heme detoxification processes underlies the antimalarial activity of terpene isonitrile compounds from marine sponges. *Journal of Medicinal Chemistry* **44** (6): 873–885.
- Wright CW. 2010. Recent developments in research on terrestrial plants used for the treatment of malaria. *Natural Product Reports* **27**: 961–968.
- Wu W, Yan C, Li L, Liu Z, Liu S. 2004. Studies on the flavones using liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* **1047** (2004): 213–220.
- Wube A, Bucar F, Asres K, Gibbons S, Rattray L, Simon L. 2005. Antimalarial compounds from *Kniphofia foliosa* roots. *Phytotherapy Research* **19**: 472–476.
- Wuyts D. 2012. Persil, *Petroselinum*. *Phytothérapie* **10**:117–120.
- Xie L Mao M, Wang C, Zhang L, Pan Z, Shi J, Duan X, Jia S, Jiang B. 2019. Potential Biomarkers for Primary Open-Angle Glaucoma Identified by Long Noncoding RNA Profiling in the Aqueous Humor. *American Journal Pathology* **189**:739-752.
- Xie W, Jiang Z, Wang J, Zhang X, Melzig MF. 2016. Protective effect of hyperoside against acetaminophen (APAP) induced liver injury through enhancement of APAP clearance. *Chemico-Biological Interactions* **246**:11–19.
- Xing H, Fu R, Cheng C, Cai Y, Wang X, Deng D, Gong X, Chen J. 2020. Hyperoside Protected Against Oxidative Stress-Induced Liver Injury via the PHLPP2-AKT-GSK-3 $\beta$  signaling pathway in vivo and in vitro. *Frontiers in Pharmacology*. **11**: 1065.
- Xu L, Chen J, Qi H, Shi Y. 2012. Phytochemicals and their biological activities of plants in *Tagetes* L. *Chinese Herbal Medicines* **4**(2): 103-117.
- Xu L, Zhang L, Bertucci, AM, Pope RM, Datta SK. 2008. Apigenin, a Dietary Flavonoid, Sensitizes Human T Cells for Activation-Induced Cell Death by Inhibiting PKB/Akt and NF- $\kappa$ B Activation Pathway. *Immunology Letters* **121**:74–83.
- Xu Z, Yin H, Li F, Qin J, Gu S, Wu Y, Wang Z, Xiao W. 2018. Determination of flavonoids constituents in epimedium total flavone capsule and research on its anti-osteoporosis activity. *China Journal of Chinese Materia Medica* **43**: 3140–3144.
- Xuan TD, Khanh TD. 2016. Chemistry and pharmacology of *Bidens pilosa*: an overview. *Journal of Pharmaceutical Investigation* **46**: 91.
- Xue J-J, Lei C, Wang P-P, Kim K-Y, Li J-Y, Li J, Hou A-J. 2018. Flavans and diphenylpropanes with PTP1B inhibition from *Broussonetia kazinoki*. *Fitoterapia* **130**(2018):37–42.
- Xue Z, Wang J, Chen Z, Ma Q, Guo Q, Gao X, Chen H. 2018. Antioxidant, antihypertensive, and anticancer activities of the flavonoid fractions from green, oolong, and black tea infusion waste. *Journal of Food Biochemistry* **42**: e12690.
- Yadav M, Chatterji S, Gupta SK, Watal G. 2014. Preliminary phytochemical screening of six medicinal plants used in traditional medicine. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **6**(5): 539-542.
- Yahya SS MF, Kamarolzaman MFF, Seyedan AA, Jakius KF, Mahmood ND, Shahril MS, Suhaili Z, Mohtarrudin N, Susanti D, Somchit MNL, *et al.* 2013. Hepatoprotective Activity of Methanolic Extract of *Bauhinia purpurea* Leaves against paracetamol-induced hepatic damage in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2013**:1-10.
- Yamssi C, Payne VK, Noumedem ACN, Kodjio N, Etung K, Megwi L, Kuiate J-R, Mbida M. 2018. In vitro anticoccidial, antioxidant activities and cytotoxicity of *Psidium guajava* Extracts. *Research Journal of Parasitology* **13**: 1-13.
- Yan M, Huo Y, Yin S, Hu H. 2018. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biology* **17**: 274–283.
- Yan S-X, Lang J-L, Song Yan-Y, Wu Y-Z, Lv M-H, Zhao X, Liu Y-H, Xu C-Y. 2015. Studies on anti-depressant activity of four flavonoids isolated from *Apocynum venetum* Linn (Apocynaceae) Leaf in Mice. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* **14**(12): 2269-227.
- Yang X, Huang Y. 2020. Protective effects of apigenin, apigenin-8-sulfonate, and apigenin-3', 8-disulfonate on D-galactosamine-induced acute liver damage in mice. *Medicinal Chemistry Research* **29**: 1867–1873.
- Yaseen G. 2019. Ethnobotany and floral diversity of medicinal plants in deserts of Sindh-Pakistan. PhD-Thesis, University of Islamabad, Islamabad, Pakistan.
- Yemele MD, Telefo PB, Lienou LL, Tagne SR, Fodouop CSP, Goka CS, Lemfack MC, Moundipa FP. 2015. Ethnobotanical survey of medicinal plants used for pregnant women's health conditions in Menoua division-West Cameroon. *Journal of Ethnopharmacology* **160**:14–31.
- Yenesew A, Derese S, Irungu B, Midiwo JO, Waters NC, Liyala P, Akala H, Heydenreich M, Peter MG. 2003. Flavonoids and isoflavonoids with antiplasmodial activities from the root bark of *Erythrina abyssinica*. *Planta Medica* **69**: 658–661.

- Yenesew A, Derese S, Irungu B, Midiwo JO, Waters NC, Liyala P, Akala H, Heydenreich M, Peter MG. 2003. Flavonoids and isoflavonoids with antiplasmodial activities from the root bark of *Erythrina abyssinica*. *Planta Medica* **69**: 658–661.
- Yildirim I, Kutlu T. 2015. Anticancer Agents: Saponin and Tanin. *International Journal of Biological Chemistry* **9** (6): 332-340.
- Yokoyama T, Matsumoto K, Ostermann A, Schrader TE, Nabeshima Y & Mizuguchi M. 2018. Structural and Thermodynamic Characterization of the Binding of Isoliquiritigenin to the First Bromodomain of BRD4. *The FEBS Journal*. <https://doi.org/10.1111/febs.14736> .
- York T, De Wet H, Van Vuuren SF. 2011. Plants used for treating respiratory infections in rural Maputaland, KwaZulu-Natal, South Africa. *Journal of Ethnopharmacology* **135**: 696–710.
- Yoshikawa M, Murakami T, Ueda T, Yoshizumi S, Ninomiya K, Murakami N, Matsuda H, Saito M, Fujii W, Tanaka T, Yamahara J. 1997. Bioactive constituents of Chinese natural medicines. III. Absolute stereostructures of new dihydroflavonols, hovenitins I, II, and III, isolated from *Hovenia dulcis* THUNB. (Rhamnaceae): inhibitory effect on alcohol-induced muscular relaxation and hepatoprotective activity. *Yakugaku Zasshi*. **117**(2):108-18.
- Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G. 2016. The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules* **21**:1-12
- Yue S, Xue N, Li H, Huang B, Chen Z, Wang X. 2020. Hepatoprotective effect of apigenin against liver injury via the non-canonical nf- $\kappa$ b pathway in vivo and in vitro. *Inflammation*. **43**: 1634–1648.
- Yung L. 2018. Artemisinin derivatives and analogues. In Guoqiao L, Ying L, Zeling L & Meiyi Z (eds) Artemisinin-Based and other antimalarials. Academic Press – Cambridge: USA: 177-196 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813133-6.00004-4> .
- Yunta C, Hemmings K, Stevenson B, Koekemoer L, Matambo T, Pignatelli P, Voice M, Nász S, Paine M. 2019. Cross-resistance profiles of malaria mosquito P450s associated with pyrethroid resistance against WHO insecticides. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **1**: 1–5.
- Zelege G, Kebebe D, Mulisa E, Gashe F. 2017. In Vivo Antimalarial Activity of the Solvent Fractions of Fruit Rind and Root of *Carica papaya* Linn (Caricaceae) against *Plasmodium berghei* in Mice. *Journal of Parasitology Research*: **2017**:3121050 <https://doi.org/10.1155/2017/3121050>
- Zhang C, Wang N, Xu Y, Tan H-Y, Li S, Feng Y. 2018a. Molecular mechanisms involved in oxidative stress-associated liver injury induced by Chinese herbal medicine: an experimental evidence-based literature review and network pharmacology study. *International Journal of Molecular Sciences* **19**(9):2745.
- Zhang F, Li F, Chen G. 2014a. Neuroprotective Effect of Apigenin in Rats after Contusive Spinal Cord Injury. *Neurological Sciences* **35**: 583–588.
- Zhang X, Wang G, Gurley EC, Zhou H. 2014b. Flavonoid apigenin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response through multiple mechanisms in macrophages. *PLoS One* **9**: e107072.
- Zhang Y, Wang M, Dong H, Yu X, Zhang J. 2018b. Anti-hypoglycemic and hepatocyte-protective effects of hyperoside from *Zanthoxylum bungeanum* leaves in mice with high-carbohydrate/high-fat diet and alloxan-induced diabetes. *International Journal of Molecular Medicine* **41**(1): 77–86.
- Zhao C, Liu Y, Cong D, Zhang H, Yu J, Jiang Y, Cui X, Sun J. 2013. Screening and determination for potential  $\alpha$ -glucosidase inhibitory constituents from *Dalbergia odorifera* T. chen using ultrafiltration-LC/ESI-MS. *Biomedical Chromatography* **27**(12): 1621-1629.
- Zhao G, Li X, Chen W, Xi Z, Sun L. 2012. Three new sesquiterpenes from *Tithonia diversifolia* and their anti-hyperglycemic activity. *Fitoterapia* **83**(8):1590–1597.
- Zhao G, Qin GW, Wang J, Chu WJ, Guo LH. 2010. Functional Activation of Monoamine Transporters by Luteolin and Apigenin Isolated from the Fruit of *Perilla frutescens* (L.) Britt. *Neurochemistry International* **56**: 168–176.
- Zhao L, Wang JL, Liu R, Li XX, Li JF, Zhang L. 2013. Neuroprotective, anti-amyloidogenic and neurotrophic effects of apigenin in an alzheimer's disease mouse model. *Molecules* **18**: 9949–9965.
- Zhishen J, Mengcheng T, Jianming W. 1999. The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. *Food Chemistry* **64**: 555-559.
- Zhou X, Seto SW, Chang D, Kiat H, Razmovski-Naumovski V, Chan K, Bensoussan A. 2016. Synergistic effects of Chinese herbal medicine: A comprehensive review of methodology and current research. *Frontiers in Pharmacology* **7**: 1–16.
- Zhu X, Ouyang W, Lan Y, Xiao H, Tang L, Liu G, Feng K, Zhang L, Song M, Cao Y. 2020. Anti-hyperglycemic and liver protective effects of flavonoids from *Psidium guajava* L. (guava) leaf in diabetic mice. *Food Bioscience* **35**: 100574.
- Zhu Y, Wu J, Li S, Wang X, Liang Z, Xu X, Xu X, Hu Z, Lin Y, Chen H, Qin J. 2015. Apigenin inhibits migration and invasion via modulation of epithelial mesenchymal transition in prostate cancer. *Molecular Medicine Reports* **11**: 1004–1008.

- Zirihi GN, Mambu L, Guédé-Guina F, Bodo B, Grellier P. 2005. In vitro antiplasmodial activity and cytotoxicity of 33 West African plants used for treatment of malaria. *Journal of Ethnopharmacology* **98**: 281–285.
- Zirihi GN, N'guessan K, Etien DT, Grellier P. 2010. Ethnopharmacological study of plants used to treat malaria, in traditional medicine, by bete populations of Issia (Côte d'Ivoire). *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **2**(4):216-227.
- Zongru G. 2016. Artemisinin anti-malarial drugs in China. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. **6** (2): 115–124.
- Zubair M, Khan S, Hussain SB, Haq AU, Jamil A. 2019. Ethnobotanical Study of Pakistan's Southern Punjab Tehsil of Dunyapur. *International Journal of Multidisciplinary Research and Studies* **2** (9): 40-52.
- Zubair MF, Olawore NO, Oladosu IA. 2009. Biochemical evaluation of the root bark of *Psorospermum corymbiferum*. *Journal of Chemical Society of Nigeria* **34**:30–33.
- Zuzarte-Luis V, Mota MM. 2020. The Hepatocyte as a Household for Plasmodium parasites. In: Irwin AA *et al*, ed. *The Liver: Biology and Pathobiology*. John Wiley & Sons Ltd., 1075–1080.

# **ANNEXES**

## ANNEXES

### Annexe I. Réactifs, Solvants, Matériel de laboratoire, Appareils

#### 1.1. Réactifs et solvants

Acide acétique p. a (Merck)	Acétate d'éthyle (270989-20L, Sigma-Aldrich)
Acétate de Plomb (Merck)	Acétate de sodium p. a (Merck)
Acide chlorhydrique p. a à 63 % (Merck)	Acide nitrique p. a (Merck)
Acide Phosphomolybdique (Merck)	Acide picrique (Merck)
Acide formique (F0507-1L, Sigma-Aldrich)	Acide silicotungstique (Merck)
Acide sulfurique à 98 % (Hopkins),	Acide trichloracétique p. a (Merck)
Alcool isoamylique p. a (Merck)	Alcool n-butanolique p. a (Sigma-Aldrich)
Ammoniaque p. a (Acros organic)	Anhydride acétique p. a (Merck)
Chloroforme p. a (Merck)	Chloroquine C6628-100G (Sigma Aldrich)
Chlorure ferrique (Merck)	Chlorure mercurique (Merck)
Chlorure de Sodium (Sigma Aldrich)	Dichlorométhane p. a (Aldrich)
Copeaux de magnésium (Merck)	Dichromate de potassium (Merck)
Eau millipore	Ether de pétrole (Sigma-Aldrich)
Erythromycine (E6376-25G, Sigma, USA)	Ciprofloxacine (SKU 33434-100MG-R, Merck)
APAD A5251-100MG (Sigma Aldrich)	Gentamycine 50 mg/mL G1397-10ML (Sigma Aldrich)
	Lithium L-lactate (L2250-10G, Sigma-Aldrich)
Giemsa stain G5637-5G (Sigma Aldrich)	Nitrotétrazolium Blue chloride N6876-500MG (Sigma Aldrich)
Sodium L-lactate L7022-5G (Sigma Aldrich),	Sorbitol 240850-100G (Sigma Aldrich)
Tampon Tris buffer saline pH 8 T6664-10PAK (Sigma Aldrich)	Hemin 51280-5G (Sigma Aldrich)
Hydroxyde de sodium (Merck)	Hypoxanthine 50g (Aldrich)
Iode (Hopkin)	Iodure de potassium (Merck)
Méthanol (322415-20L, Sigma-Aldrich, USA)	Milieu de culture RPMI 1640 (Gibco 22409)
Nitrate de Bismuth (pa Merck)	Nitrate de bismuth (383074-100G, Sigma-Aldrich, USA)
RPMI 1640 51536C-500ML contenant HEPES 25nM, L-glutamine (Sigma Aldrich)	Tampon acetate 5,2 (3863-50ML, Sigma-aldrich)
Tampon phosphate 7,4 1M (P3619-1GA, Sigma-aldrich)	
Quinine (Q11125-100G, Sigma-Aldrich)	Saponine (S4521-25G, Sigma-Aldrich)
Triton-X 100 (11332481001, Sigma aldrich)	Phenazine ethosulfate (P4544-5G, Sigma-Aldrich)
Nitrotétrazolium Blue Chloride (N6876-5G, Sigma-Aldrich)	Drabkin regent (D5941-6VL, Sigma-Aldrich)
Quercétine (Q4951-100G, Sigma-Aldrich, USA)	
	Acide Ascorbique (A5960-100G, Sigma aldrich, USA)
DPPH (D9132-1G, Sigma-aldrich, USA)	Folin-Ciocalteu (F9252-1L, Sigma-aldrich)
Carmino-vert (MT 056-60ML, Biolab, France)	Hydrate de chloral (47335-U, Supelco, Germany)
AST assay Kit (Abnova; KA4187, USA)	ALT Assay Kit (Abnova; KA 1294, USA)
AST assay Kit (Abnova; KA4187, USA)	Bilirubine (Total and direct) Assay kit (Biovision; K553-100; USA)
Alcaline Phosphatase Assay Kit (Abnova; ab83369; USA)	
Randox ALT-colorimetric (AL146, Randox)	Randox AST (AS3876, Randox)
Randox AP (AP307, Randox)	Solution Turk (PC594319, Merck)
Muller-hinton agar (70191-2,5KG, Sigma-Aldrich)	Thioglycollate broth (1081900500, Merck)
DMS0 (472301-500ML, Sigma-Aldrich)	Heparine (H3393-25KU)
Pentoxyde de diphosphore (214701-500G, Sigma-aldrich)	Hematoxylin (H3136-100G, Sigma-aldrich)
Silicagel (227196-5KG, Sigma-Aldrich)	
Lugol solution (62650-100ML-F, Sigma-Aldrich)	Eosine (E4009-5G, Sigma-Aldrich)
Metronidazole (M3761-25G, Sigma-Aldrich)	Bleu de Méthylène (M9140-25G)
Silimarine(G7384-100G, Sigma-Aldrich)	Sylimarine (S0292-10G, Sigma-Aldrich)
Polyvinylpolyvidon Kollidon (02286-500G, Sigma-Aldrich)	Carbonate de sodium (223484-500G, Sigma-Aldrich)
Acetonitrile (271004-2L, Sigma-Aldrich)	Toluene (244511-2L, Sigma-Aldrich)
	MéthylEtyle ketone (1060149190, Sigma-Aldrich)

## 1.2. Verrerie et matériel de laboratoire

Aiguilles stériles G22	Ampoules à décanter (100 mL)
Bac rectangulaire pour vaisselles	Ballon à col rodé (250 mL)
Béchers (50 mL, 100 mL et 250 mL)	Bouteille en verre clair (250 mL)
Chronomètre	Cuve chromatographique type Camag
Embouts des micropipettes	Entonnoirs en verre borosilicaté
Eprouvettes graduées en verre borosilicaté (10 mL, 25 mL et 50 mL)	Erlenmeyer en verre borosilicaté à col large (50 mL et 250 mL)
Fioles jaugées en pyrex col rodé (50 mL et 100 mL)	Flacons ISO en verre borosilicaté (150 mL)
Flapules	Gants stériles sans poudres
Latte	Micropipette
Mortier	Ouate
Papier filtres (Whatman, 2017-006AA, Ø = 6 mm)	Papier indicateur universel de pH
Petit moulin pour fine broyage	Pied gradué en verre borosilicaté (10 mL, 20 mL, 50 mL et 100 mL)
Pipettes Pasteur	Pissettes à bec sur bouchon
Plaques chromatographique	Plaques à fond plat de 96 puits stériles (Greiner Bio one)
Spatule	Thermomètre
Spectrophotomètre (HUK261, BAOSHISHAN)	Frigo (Costway, FDS GmbH)
Congélateur (Karisten, France)	Incubateur (Dutscher)
Etuve à ventilation (Mettler)	
Tubes à essai en verre pyrex ou borosilicaté (Øxh : 18x150 mm)	Tubes capillaires 5, 10, 20, 25 µL (
Boîte de Petri (BR452005-480EA, Brand)	Densitomètre 0,3 à 15 unités Mc Forland (DT1010, LABOMODERNE)
Verre de montre	Microscope (SWIFT SW350T, Swift-EU)
Colone : 29/32 LENZ : V= 400 mL ; Hauteur : 620 mm, Capacité =210 cm <sup>3</sup> , Ø=20 mm ; Silice : Silicagel 60-20µm Prolab Chemicals, Belgique	Colone : 14/23 LENZ : V= 200 mL ; Hauteur : 500 mm, Capacité =100 cm <sup>3</sup> , Ø=20 mm ; Silice : Silicagel 40-63µm, VWR, Allemagne
	Colone ouverte : Silicagel 60-20µm Prolab Chemicals, Belgique ; Colonne 29/32 LENZ : V=400 mL ; capacité =206 cm <sup>3</sup> Ø=20 mm)

## 1.3. Appareils

Agitateur électrique (Edmund Bühler)	Bain-marie (Heidolph instrument, Laborata-4000 PHYWE)
Balance (Sartorius)	Balance analytique (Denver instrument APX-200 PHYWE)
Calotte chauffante (Isopad)	Etuve de marque Memmert (PHYWE)
Évaporateurs rotatifs, Rotavapor 14335, Buchi, Pleuger	Évaporateur centrifuge Speed Vac VR-1, Heto Lab Equipment
Flux laminaire HC 24, Heraeus Instruments	Moule, de marque Culatti
Lyophilisateur de marque Christ, type Epsilon-1-5	Incubateur, de type TempLab
Réfrigérateur, de marque Whirpool	Microscope, OLYMPUS
Réfrigérateur (-80° C), de type U410	Centrifugeuse, Compact Star (VWR)
Hotte à flux laminaire, de marque Technigen	Moulin (Plymix, Belgique)
Spectrophotomètre Stat Fax (Fisher Bioblock, USA).	
pH-mètre (1120 LABOMODERNE)	

## Annexe II. Préparation des Réactifs

**Le réactif de Dragendorff** : préparer la solution A en dissolvant 0,85 g de nitrate de bismuth basique dans un mélange de 10 ml d'acide acétique glacial et de 40 ml d'eau ; préparer la solution B en dissolvant 8 g d'iodure de potassium dans 20 mL d'eau ; préparer la solution d'identification en mélangeant 5 mL de la solution A à 5 mL de la solution B et ajouter 20 mL d'acide acétique glacial puis porter le volume à 100 mL par ajout d'eau.

**Le réactif de Mayer** : une solution 10g de KI et 2,70 g de HgCl<sub>2</sub> dans 20 mL d'eau.

**Le réactif de Hager** : une solution aqueuse d'acide picrique à 1,5%.

**Le réactif de Wagner** : une solution iodo-iodurée obtenue en dissolvant 1,27g d'iode et 2 g de KI dans 5 mL d'eau distillée puis porter à 100 mL.

**Le réactif de Bertrand** : une solution aqueuse de l'acide silicotungstique obtenue en dissolvant 5 g d'acide silicotungstique dans 100 mL d'acide sulfurique 6 N.

**Le réactif de Sonneschein** : une solution de 10 g d'acide phosphomolybdique dans un minimum d'eau acidifiée avec l'acide nitrique étendue à 100 mL avec de l'eau distillée.

Réactifs de révélation	Composition	Solution de pulvérisation et mode d'utilisation.
Vanilline sulfurique	(a) 1g de vanilline dans 100 mL d'éthanol ; (b) : 10 mL d'acide sulfurique dans 100 mL d'éthanol.	Pulvériser des volumes égaux de (a) et de (b).
Anisaldéhyde sulfurique	0,5mL d'anisaldéhyde, 10mL d'acide acétique glacial, 85 mL de méthanol, 5 mL d'acide sulfurique	Pulvériser cette solution, chauffer la plaque pour 15 minutes à 105°C.
Acide phosphomolybdique	3g d'acide phosphomolybdique dans 100 mL d'éthanol	Pulvériser la solution, sécher à 120°C la plaque pendant quelques minutes.
Ninhydrine	200 mg de ninhydrine ; 95 mL de butanol, 5 mL d'acide acétique à 10 %.	Pulvériser 10 mL de la solution, chauffer la plaque à 110°C
Neu	(a): 1g de $\beta$ -diphénylboryloxy-éthylamine ; 100 mL d'éthanol ; (b): 5g polyéthylène-glycol 4000 dans 100 mL d'éthanol.	Pulvériser 10 mL de (a) ensuite 8mL de (b).

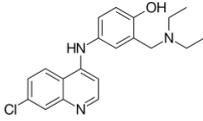
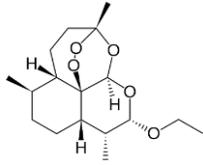
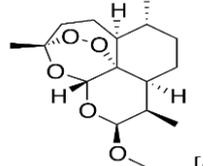
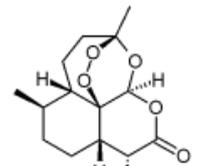
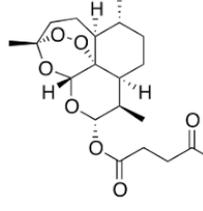
Milieu RPMI stock : 500 mL du milieu RPMI + 13,5 mL de NaHCO<sub>3</sub> à 7,5 % + 5 mL du Glucose à 20 % + 5mL d'hyoxanthine à 0,5  $\mu$ g/mL et 2 mL de Gentamycine à 10 mg/mL.

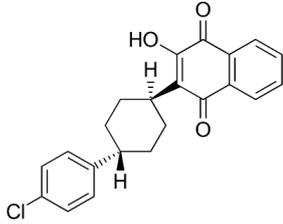
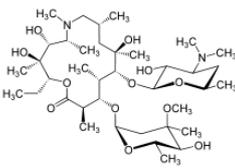
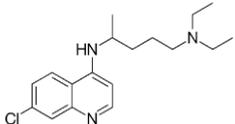
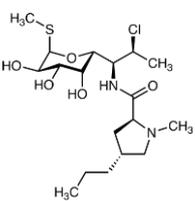
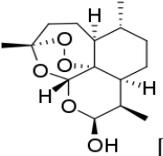
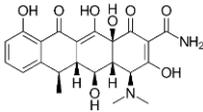
Plasma décomplémenté : surnageant du plasma obtenu après chauffage à 56 °C pendant 35 minutes puis centrifugé à 3000 rpm (rotation par minute) pendant 5 min.

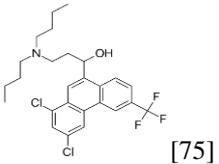
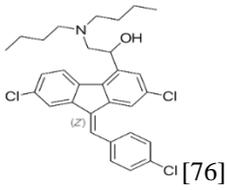
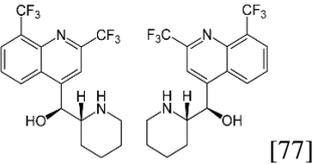
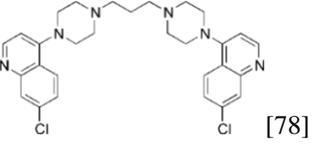
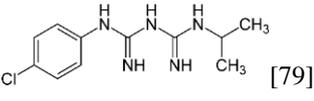
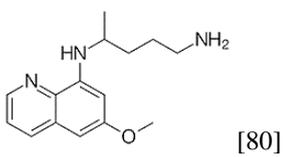
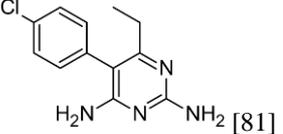
Bouillon thioglycolate : contenant par litre d'eau désionisée 15 g hydrolysate enzymatique de caséine, 5 g d'extrait de levure, 5,5 g de dextrose, 2,5 g de chlorure de sodium, 0,5 g de la L- cystine, 0,5 g de thioglycolate de sodium avec un pH de 7,1 à 25°C)

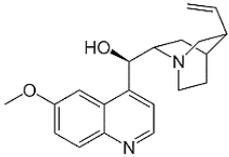
Composition de la LC-MS Système HPLC (Perkin Elmer series 200) muni d'une pompe quaternaire (PE séries 200), d'un autosampler (PE séries 200) et d'un détecteur UV à barrettes de diodes (PE 785 A) ; Un spectromètre de masse à triple quadripôle (Perkin-Elmer Sciex Api 365) équipé d'une interface d'ionisation electrospray et contrôlé par le logiciel Analyst version 1.3.1.

### Annexe III. Caractéristiques générales des principaux antimalariques utilisés en clinique

Principe actif, (classe chimique et cible)	Structure	Pharmacocinétique	Mécanisme d'action & MA
Amodiaquine (4-amino quinoléiques ; Hémozoïne (vacuole digestive) AQ)	 [64]	C <sub>max</sub> (ng/mL): 5,2-39,3; T <sub>max</sub> (h): 0,5-2; T <sub>1/2</sub> (h) : 3,3-12,4 ; Vd(L/kg) : 311-1010 ; CL(L/h/Kg) : 14-57,8 ; AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h/mL): 39,3-602 (WHO, 2015)	Inhibent la polymérisation de l'hème en l'hémozoïne (Sullivan, 1996b, Stocks, 2002 ; Jochem <i>et al.</i> , 2003). MA : Deséthylamodiaquine
Artéether : artemotil (Lactones sesquiterpéniques ; Hématine (vacuole digestive et cytosol)	 [65]	C <sub>max</sub> (ng/mL): 63,7-110,1; T <sub>max</sub> (h): 0,5-2; T <sub>1/2</sub> (h): 6,1-8,2 ; Vd(L/kg): 4,97-7,23 ; CL(L/h/Kg): 3,2-6,8 ; AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h/mL) : 2,5-12,5 (Qigui <i>et al.</i> , 2004)	Interaction avec le métabolisme de l'Hb par libération des radicaux libre (Cumming <i>et al.</i> , 1997 ; Eckstein-Ludwig, 2003).
Artéméther (Lactones sesquiterpéniques ; Hématine : vacuole digestive et cytosol) AM	 [66]	C <sub>max</sub> (ng/mL): 171-540; T <sub>max</sub> (h): 1,5-10; T <sub>1/2</sub> (h): 5,7-7; Vd(L/kg): 3,5-8,6 ; CL(L/h/Kg): 0,44-1,38 ; AUC <sub>0-∞</sub> (µg.h/mL): 0,81 ; 5,8 (WHO, 2015)	Inhibition des enzymes antioxydantes et métaboliques particulièrement pour le glutathion et le glucose (Saeed <i>et al.</i> , 2016) Inhibition de la PfATP6ase entraînant une accumulation du calcium intracellulaire (Zongru, 2016) MA : Dihydroartémether
Artémisinine : ART (Lactones sesquiterpéniques ; Hématine : vacuole digestive et cytosol)	 [67]	C <sub>max</sub> (ng/mL) : 40-445 ; T <sub>max</sub> (min) : 1-4,8 ; T <sub>1/2</sub> (h) : 0,2-2,4 ; Vd(L/kg): 3,5-8,6 ; CL(L/h/Kg): 1,019-933 ; AUC <sub>0-∞</sub> (µg.h/mL): 1,217 ; 3,745 (Gordi, 2002)	La molécule peut se lier à un grand nombre des cibles (Wang <i>et al.</i> , 2015). Son action nécessite une activation par clivage de sa fonction peroxyde entraînant la production des radicaux libres. Ces deniers causent des dommages aux protéines du parasite (Winzeler & Manary, 2014 ; Cravo <i>et al.</i> , 2015)
Artésunate : AS (Lactones sesquiterpéniques ; Hématine : vacuole digestive et cytosol)	 [68]	C <sub>max</sub> (ng/mL) : 34-451 ; T <sub>max</sub> (min) : 30-84 ; T <sub>1/2</sub> (h) : 48-150 ; Vd(L/kg): 3,5-8,6 ; CL(L/h/Kg): 0,63-1,66 ; AUC <sub>0-∞</sub> (µg.h/mL): 1,217 3,745 (WHO, 2015)	Transformation en DHA le quel subit un clivage du pond peroxyde et produit les radicaux libres après. Ces derniers endommagent les protéines membranaires du parasite (Cui <i>et al.</i> , 2009). La molécule peut aussi inhiber la production de la protéine -1lequel entre dans la formation de la glutathion S-transférase. Il s'en suit une baisse de la quantité de L-Glutathion et partant de la

Principe actif, (classe chimique et cible)	Structure	Pharmacocinétique	Mécanisme d'action & MA
Atovaquone : AV (Naphtoquinones ; Cytochrome C oxydo- reductase: Mitochondrie)	 [69]	Cmax (ng/mL) : 634-13270 ; Tmax(min) : 5,1-5,7 ; T1/2(h) : 29-134 ; Vd(L/kg): 4,7-13 ; CL(L/h/Kg): 0,09-0,32 ; AUC0-∞ (µg.h/mL): 2,67-27,63 (WHO, 2015)	quantité de la glutathion (Lisewski <i>et al.</i> , 2014)  Inhibition de la chaîne de transfert d'électrons sur DHODH ase (Fry & Pudnery, 1992 ; Scrivasta & Vaidya, 1997).
Azitromycine: AZ (Macrolides ; Ribosome (Noyau)	 [70]	Cmax (ng/mL) : 3-10 ; Tmax(min) : 5,1-5,7 ; T1/2(h) : 29-134 ; Vd(L/kg): 4,7-13 ; CL(L/h/Kg): 0,09-0,32 ; AUC0-∞ (µg.h/mL) : 2,67-27,63 (Luke <i>et al.</i> , 1996)	Inhibition de la synthèse de protéines par fixation à la sous unité 50 s (Muto <i>et al.</i> , 2011)
Chloroquine : CQ (4- amino quinoléiques ; Hémozoïne : vacuole digestive)	 [71]	Cmax (ng/mL) :283-1430 ; Tmax(min) : 2,7-6,9 ; T1/2(h): 60 ; Vd(L/kg): > 30 ; CL(L/h/Kg): 0,23-0,80 ; AUC0-∞ (µg.h/mL): 23-82(WHO, 2015)	Inhibition de la formation de l'hémozoïne (Sullivan, 1996b, Stocks, 2002 ; Jochem <i>et al.</i> , 2003).  Deshydrochloroquine
Clindamycine : CL (Lincosamides ; Ribosome (Apicoplaste)	 [72]	Cmax (ng/mL) :2,5-14 ; Tmax(min) : 0,75-3 ; T1/2(h) : 1,9-3,57 ; Vd(L/kg) : 49,1-132,6 ; CL(L/h/Kg): 10-26,52 ; AUC0-∞ (µg.h/mL): 24,63-26,87 (WHO, 2015)	Inhibition de la synthèse protéique par fixation sur la sous unité 50 S ribosomal (Smieja, 1998)
Dihydroartémisinine : DHA ; Artemimol (Lactones sesquiterpéniques ; Hématine (vacuole digestive et cytosol)	 [73]	Cmax (ng/mL) :366-698 ; Tmax(min) : 0,97-2,8 ; T1/2(h) : 0,85-1,4 ; Vd(L/kg): 1,47-3,59 ; CL(L/h/Kg): 1,19-2,16 ; AUC0-∞ (ng.h/mL): 0;84 1,95 (WHO, 2015)	Interaction avec le métabolisme de l'Hb par libération des radicaux libre (Cumming <i>et al.</i> , 1997 ; Eckstein-Ludwig, 2003).  C'est le métabolisme actif de l'artémisinine et dérivés
Doxycycline : DOX (Tétracyclines ; Ribosome ; Apicoplaste)	 [74]	Cmax (ng/mL) :3,06-6,9 ; Tmax(min) : 1,5-6 ; T1/2(h) : 8,8-22,4 ; Vd(L/kg) : 0,75-1,83 ; CL(L/h/Kg) : 29,5-112 ; AUC0-∞ (µg.h/mL): 39-108,4 (WHO, 2015)	Inhibition de la synthèse des protéines qui interviennent dans le fonctionnement de l'apicoplaste par fixation à la sous unité 30S (Maaland <i>et al.</i> , 2013).

Principe actif, (classe chimique et cible)	Structure	Pharmacocinétique	Mécanisme d'action & MA
Halofantrine : HL (Dérivé phénanthrène ; Hématine : Vacuole digestive)	 [75]	Cmax (ng/mL) :4-6 ; Tmax(min) : 1,5-6 ; T1/2(h) : 10-100 ; Vd(L/kg): 0,5-1,2 ; CL(L/h/Kg): 30-250 ; AUC0-∞ (µg.h/mL): 82,4-135,2 (Karbawang & Bangchang, 1994)	Inhibition de la synthèse de l'hémozoïne soit par fixation sur l'hématine (De Villiers et al, 2008) soit par inhibition de la plasmepsine (Friedman & Caflisch, 2009)
Luméfantrine (benflumetol) : LUM (Dérivé aryl-amino-alcool ; Vacuole digestive)	 [76]	Cmax (ng/mL) :4456-28300 ; Tmax(min) : 2-66,3 ; T1/2(h) : 32,7-275 ; Vd (L/kg): 0,5-1,2 ; CL(L/h/Kg): 0,077-0,104 ; AUC0-∞ (µg.h/mL): 207-2730 (WHO, 2015)	Inhibition de la formation de l'hémozoïne (Sullivan, 1996a ; Stocks, 2002) ; Transport à travers la membrane (Gero, 2003).
Méfloquine : MQ (4-amino quinoléiques ; Hémozoïne (vacuole digestive)	 [77]	Cmax (ng/mL) :4456-28300 ; Tmax(min) : 2-66,3 ; T1/2(h) : 32,7-275 ; Vd(L/kg) : 0,5-1,2 ; CL(L/h/Kg): 0,6-1,22 ; AUC0-∞ (µg.h/mL): 207-2730 (Qigui L & Hickman 2015)	Inhibition de la formation de l'hémozoïne (Sullivan, 1996b, Stocks, 2002 ; Jochem et al., 2003).
Pipéraquine : PIP (4-aminoquinoleine ; Hémozoïne : vacuole digestive)	 [78]	Cmax (ng/mL) :4456-28300 ; Tmax(min) : 2-66,3 ; T1/2(h) : 20-22J ; Vd(L/kg): 103-716 ; CL(L/h/Kg): 0,6-1,22 ; AUC0-∞ (µg.h/mL) : 207-2730 (Cohen et al., 2016)	Accumulation dans la vacuole digestive modification du pH vacuolaire et Inhibition de la polymérisation de l'hème en hémozoïne (Estman & Fidock, 2009).
Proguanil : PG (Antimétabolites ; Cytosol)	 [79]	Cmax (ng/mL) :4456-28300 ; Tmax(min) : 2-66,3 ; T1/2(h) : 12-15 ; Vd(L/kg): 103-716 ; CL(L/h/Kg): 0,6-1,22 ; AUC0-∞ (µg.h/mL) : 207-2730 (Cohen et al., 2016)	Transformation hépatique en Cycloguanil. Ce dernier est un Inhibiteur de la dihydrofolate réductase plasmodiale (Boggild et al.,2007) Prodrogue de la Cycloguanil
Primaquine : PQ (8-aminoquinoléique ; Mitochondrie)	 [80]	Cmax (ng/mL) :29,3-169,6 ; Tmax(min) : 1,5-8 ; T1/2(h) : 12-15 ; Vd(L/kg): 103-716 ; CL(L/h/Kg): 0,6-1,22 ; AUC0-∞ (µg.h/mL): 207-2730 (Kulkarni et al., 2013)	Endommagement la liaison Fe-S de l'aconitase et altère ainsi son activité enzymatique nécessaire au développement du parasite (Lalève et al., 2016).
Pyriméthamine : PYR (Antifolinique ; Cytosol)	 [81]	Cmax (ng/mL) :29,3-169,6 ; Tmax(min) : 1,5-8 ; T1/2(h) : 12-15 ; Vd(L/kg): 103-716 ; CL(L/h/Kg): 0,6-1,22 ; AUC0-∞ (µg.h/mL): 207-2730 (Kulkarni et al., 2013)	Inhibition de la DHFR (Nzila, 2000 ; Ollario et al., 2001).

Principe actif, (classe chimique et cible)	Structure	Pharmacocinétique	Mécanisme d'action & MA
Quinine :QN ((4-amino quinoléique) Animo alcool ; Vacuole digestive)	 [82]	Cmax (ng/mL) :5,27-17,9 ; Tmax(min) : 1,5-8 ; T1/2(h): 1-5,9 ; Vd(L/kg): 0,45-4,24 ; CL(L/h/Kg): 0,22-4,99 ; AUC0-∞ (µg.h/mL): 9,2-449 (Viriyayudhakorn <i>et al.</i> , 2000; WHO, 2015)	Inhibition de la formation de l'hémozoïne (Sullivan, 1996a ; Stocks, 2002) ; perturbation du transport membranaire (Gero, 2003) MA : 3 hydroxy quinine (WHO, 2015)

## Annexe IV. Questionnaire d'enquête

### A. Identité du tradipraticien

- Noms : Tél :
  - Sexe : a. M b. F
  - Age : a. 18-27 b. 28-37 c. 38-47 d. 48-57 e. +58
  - Ethnie : Adresse : secteur (commune), quartier
  - Niveau d'instruction
- a) Aucun b) Primaire c) Secondaire d) Supérieur e) Professionnelle f) Autres

### b. Questions

- Êtes-vous ? : a) Tradipraticien b) Féticheur c) Autre
- Depuis quand êtes-vous devenu tradipraticien ?
- Comment êtes-vous devenu tradipraticien et par quel moyen ?
- Initiation (apprentissage) b) Songe (rêve) c) héritage d) Autres.
- Connaissez-vous le malaria (la malaria) ? a. oui b. non
- Comment diagnostiquez-vous le malaria (les signes cliniques) ?
- Soignez-vous la malaria ? a) oui b) Non c. Fréquence de consultation (nombre de patients /jours)
- Quelles sont les autres maladies que vous soignez ?
- Quelles sont les recettes utilisées en associant plusieurs plantes pour traiter la malaria ?

NVr	PU	MoRe	CC	PatS	Hab	NSc.	VaS
-----	----	------	----	------	-----	------	-----

NVr : nom vernaculaire et origine ; PU : partie utilisée ; MoRe /moment de la récolte ; CC : condition de conservation ; PatS : pathologie soignée ou indication ; Hab : habitat et ou localisation ; NSc : nom scientifique ; Vas : code herbier

14. Quelles sont les plantes que vous utilisez seules pour soigner la malaria ? (Nom vernaculaire et origine, pu, moment de la récolte, condition de conservation, autres pathologies soignées)

NVr	PU	MoRe	CC	PatS	Hab	NSc.	VaS
-----	----	------	----	------	-----	------	-----

NVr : nom vernaculaire et origine ; PU : partie utilisée ; MoRe /moment de la récolte ; CC : condition de conservation ; PatS : pathologie soignée ou indication ; Hab : habitat et ou localisation ; NSc : nom scientifique ; Vas : code herbier

- Proportion de patients soulagés ? Proportion de patients guéris ?
- Quels sont les cas de récurrence ?
- Connaissances ethnobotaniques

Pl.	PU	Mr	Fa	Po.	PE.	EI
-----	----	----	----	-----	-----	----

Pl: Plante; PU: Partie Utilisée; Mr: Mode de Préparation; Fa: Forme et Voie d'administration; Po: Posologie; PE: Précautions d'emplois; EI: Effets Indésirables

## Annexe V. Rendement d'extraction de 10 plantes

Espèce végétale	Organe	NHL	NHM	EA	EM	ED	EH	% (m/m)	
<i>Aframomum laurentii</i>	PE	IL4072	BR0000018879292	15,2	14,8	7,6	6,3		
<i>Chenopodium opulifolium</i>	PE	IL0846	BR0000018879247	21,3	20,3	12,3	5,7		
<i>Dalbergia katangensis</i>	F	IL1025	BR0000019598468	12,4	13,1	5,3	5,4		
<i>Dialium angolense</i>	F	IL1087	BR0000018879285	12,1	20,3	3,2	3,1		
<i>Ekebergia benguellensis</i>	R	IL2076	BR0000018879278	23,6	21,9	8,4	6,1		
<i>Julbernardia paniculata</i>	F	IL1076	BR0000024710657	15,4	15,1	7,6	2,7		
<i>Ochna schweinfurthiana</i>	ET	IL3075	BR0000024710633	17,8	16,2	9,2	7,2		
<i>Psorospermum corymbiferum</i>	ER	IL7849	BR0000018879261	38,5	35,7	10,7	5,2		
<i>Rothmannia engleriana</i>	F	IL4032	BR0000024710626	17,4	15,6	6,8	4,6		
<i>Senecio cineraria</i>	PE	IL2132	BR0000024711256	12,3	10,9	7,4	3,1		

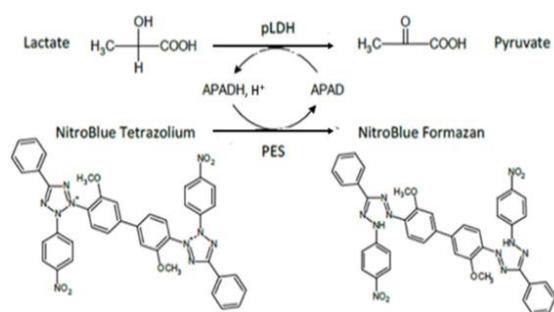
NHL : numéro herbar Lwiro ; NHM : numéro herbar Meise ; EA : extrait aqueux ; EM : extrait méthanolique ; ED : extrait au dichlorométhane ; EH : extrait n-hexanique. Rendement exprimé en %.

## Annexe VI. Classes de flavonoïdes, squelette de base, aglycone type, hétérosides et dérivé méthoxylé correspondant

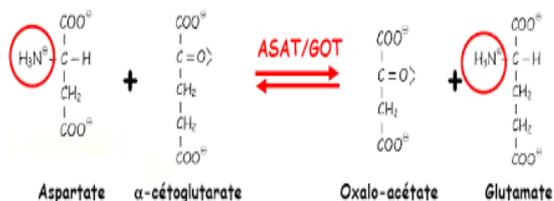
Classe	Squelette	Aglycone	Hétéroside	Dérivées méthoxylés
Flavone	2-phénylchromén-4-one	Apigénine (Madunić <i>et al.</i> , 2018)	Apiine (Korulkin & Muzychkina, 2015)	Nobilétine [21] (Damian-Reyna <i>et al.</i> , 2018)
Flavonol	3-hydroxy-2-phénylchromén-4-one	Quercétine (Ganesh <i>et al.</i> , 2012)	Rutine (Ganeshpurkar & Saluj, 2017)	Rhamnazine [25] (Cenić-Milošević <i>et al.</i> , 2013)
Dihydroflavonol, Flavanonol ou Flavon-3,4-diol	3-hydroxy-2,3-dihydro-2-phénylchromén-4-one	Taxifoline [27] (Topal <i>et al.</i> , 2016)	Astilbine [28] (Batista <i>et al.</i> , 2002)	Hovenitin I [ (Yoshikawa <i>et al.</i> , 1997)
Flavanone	dihydro-2-phénylchromén-4-one	Butine (Peng <i>et al.</i> , 2016)	Hespéridine (Iranshahi <i>et al.</i> , 2015)	Hespéretine (Iranshahi <i>et al.</i> , 2015)
Isoflavone	3-phénylchromén-4-one	Daizéine [31] (Nishizaki <i>et al.</i> , 2009)	Daidzin [32] (Cen <i>et al.</i> , 2015)	Formononétine [33] (El-Gammal & Mansour, 1986).
Aurone	2-Benzylidène-1-benzofuran-3(2H)-one	Hispidol [35] (Baek <i>et al.</i> , 2018)	Sulfurein [36] (Boucherle <i>et al.</i> , 2017)	Leptosin [37] (Soukup & Soukup, 2015)
Chalcone	(2E)-1,3-Diphénylprop-2-en-1-one [38]	Isoliquiritigénine [39] (Yokoyama <i>et al.</i> , 2018)	Aspalatine [40] (Erlwanger & Ibrahim, 2017)	Xanthohumol [41] (Logan <i>et al.</i> , 2019)
Dihydrochalcone	1,3-diphénylpropan-1-one [42]	Phlorétine [43] (Geohagen <i>et al.</i> , 2018)	Phloridzine [44] (Li <i>et al.</i> , 2018)	Calomelanone [45] (Morales <i>et al.</i> , 2018)
Flavan	3,4-dihydro-2-phényl-2H-1-benzopyran [46]	7-hydroxy flavan [47] (Sun <i>et al.</i> , 2019)	Broussoside F [48] (Xue <i>et al.</i> , 2018)	4'-hydroxy-7-méthoxyflavan (Kissling <i>et al.</i> , 2005)

Classe	Squelette	Aglycone	Hétéroside	Dérivées méthoxylés
Catéchine ( <a href="#">Flavan-3-ol</a> )	2-phényl-3,4-dihydro-2H-chromene-3-ol	Catéchine [51] (Mrabti <i>et al.</i> , 2018)	Catéchine-7-O-Glucoside [52] (Mudura <i>et al.</i> , 2018, Rao <i>et al.</i> , 2018).	Meciadanol [51] (Taamalli <i>et al.</i> , 2015)
Leucoanthocyanidines : Flavan-3,4-diol	2-phényl-3,4-dihydro-2H-chromene-3,4-diol	Leucodelphinidine [55] (Geetha & Mathew, 1994 ; Kumar <i>et al.</i> , 2018)	Catéchine-4-ol-3-O-alpha-L-rhamnopyranoside [56] (Ho <i>et al.</i> , 2018).	Leucopéonidine [57] (Pandey <i>et al.</i> , 2016).
Anthocyanidol ou Anthocyanidine	2-phénylchromenylium	Pélargonidine [59] (Noda <i>et al.</i> , 2002)	Pélargonidine 3-O-glucoside [59] (Amini <i>et al.</i> , 2018 ; Diretto <i>et al.</i> , 2019)	Malvidine [61] (Sun <i>et al.</i> , 2018 ; Saulite <i>et al.</i> , 2019)

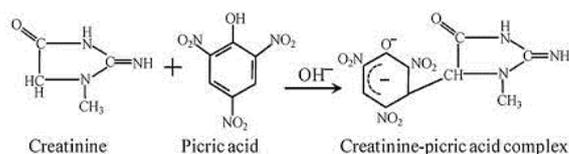
## Annexe VII. Quelques réactions



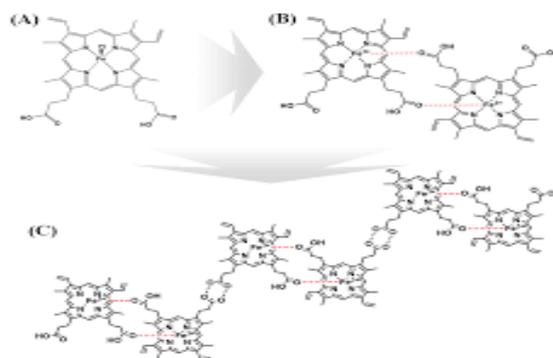
[Rx1]. Réaction de la transformation de pyruvate et formation de bleu de formazan (colorant) ; pLDH), APAD (3-acétyl pyridine adénine dinucléotide), APADH (3-acétyl pyridine adénine dinucléotide réduit) et PES (phénazine éthosulfate).



[Rx3] Réaction enzymatique de l'AST



[Rx 6] Principe de réaction de dosage de la créatinine Lung-Ming Fu *et al.*(2018). Invention 2018, 3(2), 34;



[[Rx2] Réaction polymérisation de la beta hématine: (A) heme, (B) β-hematin, and (C) Lee et al (2019) Enhanced In-Vitro Hemozoin Polymerization by Optimized Process using Histidine-Rich Protein II (HRPII) Polymers 11, 1162; doi:10.3390/polym11071162

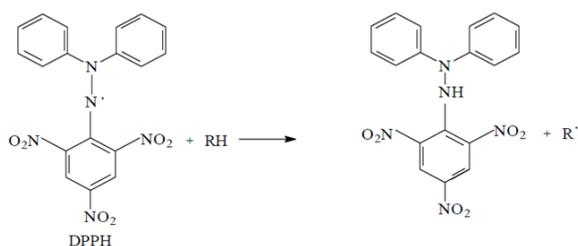
1. L-alanine + E•PLP → E•PMP + pyruvate
2. E•PMP + 2-oxoglutarate → E•PLP + L-glutamate



[Rx 4] Reaction enzymatique de la GPT. Structural Analysis and Mutant Growth Properties Reveal Distinctive Enzymatic and Cellular Roles for the Three Major L-Alanine Transaminases of Escherichia coli

- Urea + H<sub>2</sub>O  $\xrightarrow{\text{urcase}}$  2NH<sub>3</sub> + CO<sub>2</sub>
- NH<sub>3</sub> + α-Ketoglutarate + NADH + H<sup>+</sup>  $\xrightarrow{\text{glutamate dehydrogenase}}$  L-glutamate + NAD<sup>+</sup> + H<sub>2</sub>O

[Rx7] Principe de dosage de l'urée (<https://slideplayer.com/slide/4366195/>)

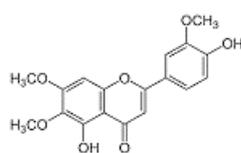


[Rx 8] Réduction du 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl  
(Talbi *et al.*, 2015).

## Annexe VIII. Structures de quelques molécules évoquées dans le travail

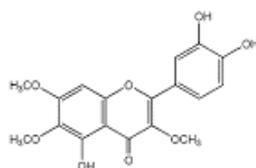
Structure chimique	Structure chimique	Structure chimique
<p style="text-align: center;">Trioxaquine</p> <p style="text-align: center;"><b>PA1103/SAR16242 [1]</b></p>	<p style="text-align: center;">OZ439, X = H OZ657, X = F</p> <p style="text-align: center;"><b>OZ439 [2]</b></p>	<p style="text-align: center;">OZ277</p> <p style="text-align: center;"><b>OZ277 [3]</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>Salinomycin [4]</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>N-(7-chloroquinolin-4-ylamino)-ethylartesunate-19-carboxamide [5]</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Ferroquine [6]</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>Sedemetan [7]</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>TCMDC-134379 [8]</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>NITD609 Cipargamin [9]</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>Cinchonine [10]</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Cinchonidine [11]</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Quinidine [12]</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>Artémétine [13]</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Casticine [14]</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Chrysoplénétine [15]</b></p>

## Structure chimique



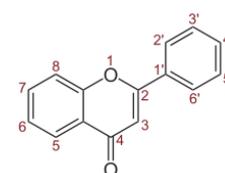
Cirsilinéol [16]

## Structure chimique

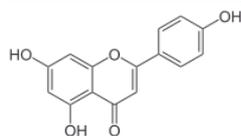
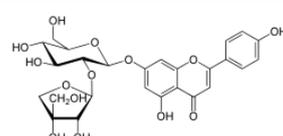


Chrysosplénol D [17]

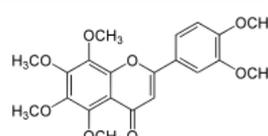
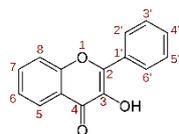
## Structure chimique



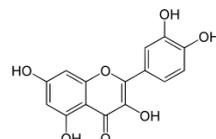
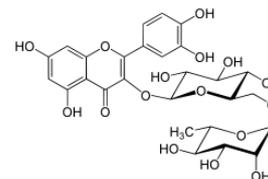
2-phénylchromén-4-one [18]

[19] Apigénine (Madunić *et al.*, 2018)

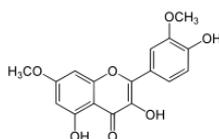
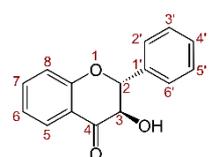
[20] Apiine (Korulkin &amp; Muzychkina, 2015)

[21] Nobiletine (Damian-Reyna *et al.*, 2018)

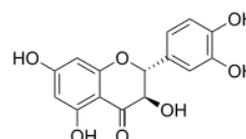
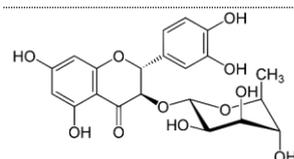
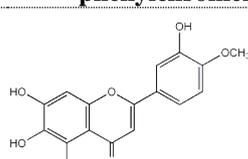
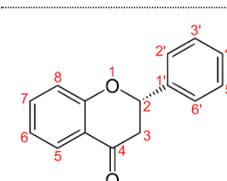
3-hydroxy-2-phénylchromén-4-one [22]

[23] Quercétine (Ganesh *et al.*, 2012)

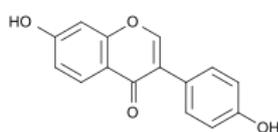
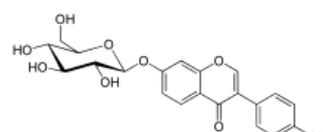
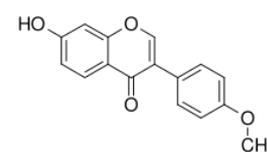
[24] Rutine (Ganeshpurkar &amp; Saluj, 2017)

[25] Rhamnazine (Cenić-Milošević *et al.*, 2013)

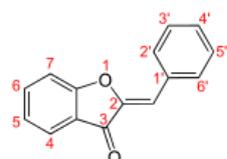
3-hydroxy-2,3-dihydro-2-phénylchromén-4-one [26]

[27] Taxifoline (Topal *et al.*, 2016)[28] Astilbine (Batista *et al.*, 2002)[29] Hovenitin I (Yoshikawa *et al.*, 1997)

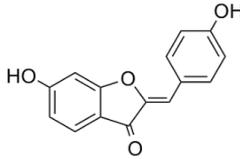
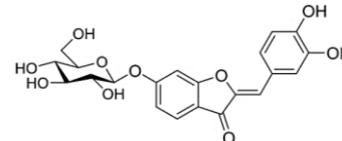
3-phénylchromén-4-one [30]

[31] Daizéine (Nishizaki *et al.*, 2009)[32] Daidzin (Cen *et al.*, 2015)

[33] Formononétine (El-Gammal &amp; Mansour, 1986).

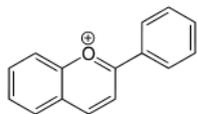


2-Benzylidène-1-benzofuran-3(2H)-one [34]

[35] Hispidol (Baek *et al.*, 2018)[36] Sulfurein (Boucherle *et al.*, 2017)

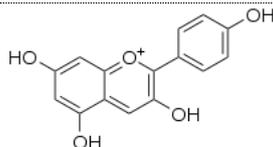
Structure chimique	Structure chimique	Structure chimique
<b>[37] Leptosin (Soukup &amp; Soukup, 2015)</b>	<b>(2E) -1,3-Diphénylprop-2-en-1-one [38]</b>	<b>[39] Isoliquiritigénine (Yokoyama <i>et al.</i>, 2018)</b>
<b>[40] Aspalatine (Erlwanger &amp; Ibrahim, 2017)</b>	<b>[41] Xanthohumol (Logan <i>et al.</i>, 2019)</b>	<b>1,3-diphénylpropan-1-one [42]</b>
<b>[43] Phlorétine (Geohagen <i>et al.</i>, 2018)</b>	<b>[44] Phloridzine (Li <i>et al.</i>, 2018)</b>	<b>[45] Calomelanone (Morales <i>et al.</i>, 2018)</b>
<b>3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran [46]</b>	<b>[47] 7-hydroxy flavan (Sun <i>et al.</i>, 2019)</b>	<b>[48] Broussoside F (Xue <i>et al.</i>, 2018)</b>
<b>[49] Kissling <i>et al.</i> (2005)</b>	<b>2-phényl-3,4-dihydro-2H-chromen-3-ol [50]</b>	<b>[51] Catéchine (Mrabti <i>et al.</i>, 2018)</b>
<b>[52] Catéchine-7-O-Glucoside (Mudura <i>et al.</i>, 2018, Rao <i>et al.</i>, 2018).</b>	<b>[53] Mecidanol (Taamalli <i>et al.</i>, 2015)</b>	<b>2-phényl-3,4-dihydro-2H-chromene-3,4-diol [54]</b>
<b>[55] Leucodelphinidin (Geetha &amp; Mathew, 1994 ; Kumar <i>et al.</i>, 2018)</b>	<b>[56] Catéchine-4-ol-3-O-alpha-L-rhamnopyranoside (Ho <i>et al.</i>, 2018).</b>	<b>[57] Leucopéonidine (Pandey <i>et al.</i>, 2016).</b>

## Structure chimique

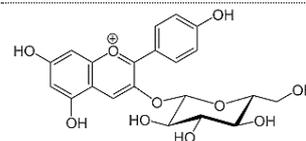
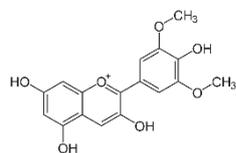
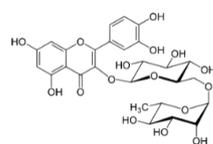


2-phénylchromenylium [58]

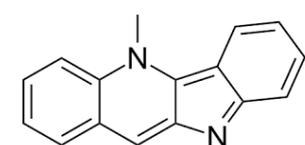
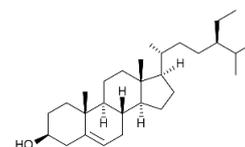
## Structure chimique

[59] Pélargonidine (Noda *et al.*, 2002)

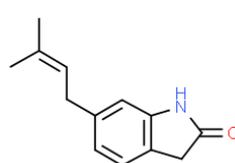
## Structure chimique

[60] Pélargolidine 3-O-glucoside (Amini *et al.*, 2018 ; Diretto *et al.*, 2019)[61] Malvidine (Sun *et al.*, 2018 ; Saulite *et al.*, 2019)

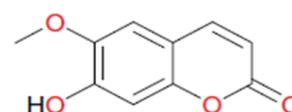
Hypéroside [62]

 $\beta$ -sitostérol [63]

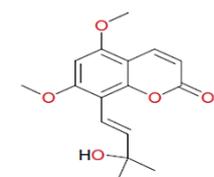
Cryptolépine [64]



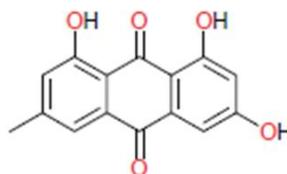
6-(3-méthylbut-2-ényl-1)-dihydroindol-2-one [65]



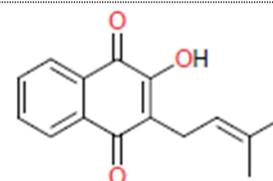
Scopléine [66]



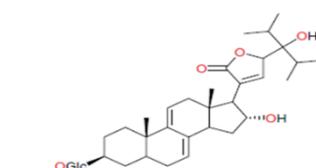
5,7-diméthoxy-8-(30-hydroxy-30-méthyl-10-butène) - coumarine [67]



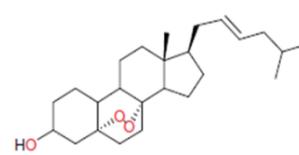
émordine [68]



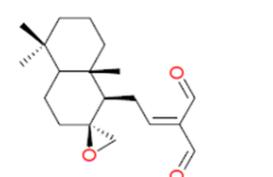
lapachol [69]



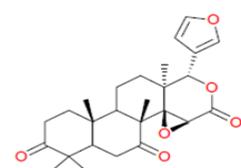
vernionoside A4 [70]



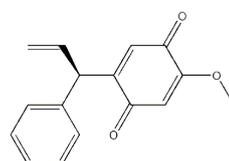
ergostérol-5,8-endoperoxide [71]



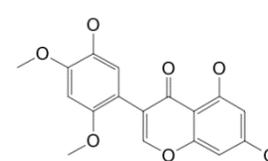
Aframodial [72]



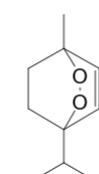
ekeberine [73]



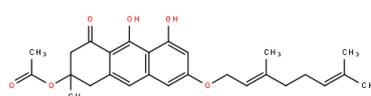
(R)-4'-méthoxydalbergione [74]



dalparvone [75]



Ascaridole [76]



acétylvismione D [77]

## Annexe IX. Production scientifique réalisée pendant la formation doctorale

### A. Publications alignées pour la thèse

**Bashige Chiribagula V**, Bakari Amuri S, Okusa Ndjolo P., Kahumba Byanga J. , Duez Pierre, Lumbu Simbi JB (2020). Ethnobotanical study of plants used as antimalarial in traditional medicine in Bagira in Eastern DR Congo. *JPP* 9 (4): 01-14.

**Bashige Chiribagula V**, Bakari Amuri S, Okusa Ndjolo P., Kahumba Byanga J, Duez Pierre, Lumbu Simbi JB (2020). Phytochemical screening and antioxydant activity of methanolic extracts of 53 antimalarial plants. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences* 12 (2): 099-118.

**Bashige Chiribagula V**, Bakari Amuri S, Okusa Ndjolo P., Kahumba Byanga J, Duez Pierre, Lumbu Simbi JB (2020). Antiplasmodial, inhibitor of hemozoin synthesis and antioxydant activities of some plants used as antimalarial drugs in Bagira (DR Congo). *International Journal of Pharmacongosity and Clinical Research* 2(1): 01-08.

**Bashige Chiribagula V**, Bakari Amuri S, Okusa Ndjolo P., Kahumba Byanga J, Duez Pierre, Lumbu Simbi JB (2020). Antiplasmodial, antioxydant and toxicological study of leaves's extracts of *Dalbergia katangensis* Lecheneaud (Fabaceae) from Eastern DR Congo. *GSCARR* 2(1): 01-08.

**Bashige Chiribagula V**, Bakari Amuri S, Okusa Ndjolo P., Kahumba Byanga J, Duez Pierre, Lumbu Simbi JB (2020). Antimicrobial, antioxidant activities and toxicity on *Cavia porcellus* of *Dialium angolense* Welw. Ex Oliv, a traditional medicinal plant from Bagira in Eastern of DR Congo. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences* 04(02):032-042.

**Bashige Chiribagula V**, Bakari Amuri S, Okusa Ndjolo P, Many Mboni H, Kahumba Byanga J, Duez Pierre, Lumbu Simbi JB (2020). *In vivo* Antiplasmodial and toxicological studies of *Dialium angolense* Welw. ex Oliv., (Fabaceae) leaves extracts, a medicinal plant from Eastern DR Congo. *WJBPHS* 04(02): 032-042.

### B. Articles scientifiques comme premier auteur et en lien directe avec les thématiques de la thèse

**Bashige Chiribagula V**, Bakari Amuri S, Okusa Ndjolo P., Kahumba Byanga J, Duez Pierre, Lumbu Simbi JB (2020). Potential nutrition of leaves and fruits of *Dialium angolense* Welw. Ex Oliv (Fabaceae) an antimalarial plant from Eastern of DR Congo. *Int. J. Adv. Re.* 8 (06): 336-345.

**Bashige-chiribagula V**, Bakari-Amuri S, Mbuyi-Kalonji S, Kahumba-Byanga J, Duez P, Lumbu-Simbi JB. (2017). Etude ethnobotanique, phytochimique et évaluation de l'activité antiplasmodiale de 13 plantes réputées antipaludéennes dans la commune de la Kenya – RD Congo. *Phytothérapie* DOI 10.1007/s10298-015-1004-5. Disponible sur <https://link.springer.com/article/10.1007/s10298-017-1152-x>

**Bashige Chiribagula V**, Bakari Amuri S, Okusa Ndjolo P., Kahumba Byanga J, Duez Pierre, Lumbu Simbi JB (2020). Self medication with antimalarials drugs in Lubumbashi City DR Congo. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences* 12 (2): 007-020.

**Bashige Chiribagula V**, Bakari Amuri S, Okusa Ndjolo P., Kahumba Byanga J, Duez Pierre, Lumbu Simbi JB (2020). Self medication in the management of malarial in Bukavu City DR Congo. *WJBPHS* 12 (2): 007-020.

### C. Articles réalisés en pharmacognosie

**Bashige Chiribagula Valentin**, Alombong Alonie Gracia, Kamwimba Mahungala Arlette, Bakari Amuri Salvius, Okusa Ndjolo Philippe (2020) Ethnobotanical study of medicinal plants used in the treatment of sexual dysfunctions in traditional medicine in Kampemba- Lubumbashi, DR Congo. *World journal of Advanced Research and Reviews* 07(03) : 016-032.

**Valentin Chiribagula Bashige**, Amuri Salvius Bakari, Philippe Ndjolo Okusa, Emery Mutombo Kalonda et Jean Baptiste Simbi Lumbu. (2020) Criblage phytochimique et activité antimicrobienne de six rhizomes comestibles utilisés en médecine traditionnelle à Lubumbashi (RDC). *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 14(4) : 1367-1380.

**Bashige Chiribagula V**, Bakari Amuri S, Numbi wa Ilunga E, Kalonda Mutombo E , Okusa Ndjolo P, Kahumba Byanga J, Lumbu Simbi JB (2018). Criblage Phytochimique et activité antimicrobienne de sept fleurs comestibles utilisées en médecine traditionnelle à Lubumbashi (RDC). *Journal of Applied Biosciences* 124: 12455-1246.

**Bashige-Chiribagula V**, Many Mboni H, Ntabaza-Ndage V, Numbi Ilunga E, Bakari-Amuri S, Kalonda Mutombo E, Kahumba-Byanga J, Okusa-Ndjolo P, Duez P, Lumbu-Simbi JB. (2016). Ethnobotany, biological and

chemical study of plants used as anti-cariogenicin Lubumbashi – RD Congo. *Phytothérapie* DOI 10.1007/s10298-015-1004-5.

#### D. Autres domaines

**Bashige** CV, Manya MH, Bakari AS, Sangwa KG, Kahumba BJ, Duez P, Lumbu SJB. (2015). Prévalence et caractéristiques de l'automédication chez les étudiants de 18 à 35 ans résidant au Campus de la Kasapa de l'Université de Lubumbashi. *Pan African Medical Journal*. 21:107. doi:10.11604/pamj.2015.21.107.5651.

E.N. Wa Ilunga , R.K. Muya, A.A. Kaponda, C.M.A. Kaput, S.M. Kalonji , **V.B. Chiribagula**, B.N. Nshikala , A.N. N'sasi , J.-B.L. Simbi. (2018). Prévalence de la co-infection VIH-tuberculose et impact du VIH sur les tuberculeux dans la zone de santé de Lubumbashi de 2014 à 2015. *Revue de Pneumologie clinique* (2018) 74 : 9—15.

Pierrot Mwamba Tshilumba, Elie Rongorongo Kagoha, **Valentin Bashige chiribagula**, Glauber Mbayo kalubandika, Vianey Ntaaza Ndage, Tresor Smbu Nzuzi, Evodie Numbi wa Ilunga, Pierre Duez, Jean Baptiste Kalonji Ndoumba. (2016). Preliminary study on counterfeiting of Artemether and Artesunate marketd in Lubumbashi. *Pararmacology & Pharmacy* 7: 185-192.

Kabamba T, Shamashanga K, Manya M, **Bashige C**, Longanga O et Lukumwena Z. Evaluation des métaux lourds dans les poissons de la rivière Munama, Katanga/RDC. (2014). *Revue médicale des grands lacs* 6 (2) :41-43.

#### E. Communications scientifiques

**Bashige chiribagula**. (2019) Antihépatotoxicité et Hépatoprotection des extraits aqueux et méthanolique des feuilles de *Dialium angolense* et *Dalbergia katangensis*. Conférences aux journées internationales de recherche en sciences de la santé du 12 au 14 juin 2019 au pullman hôtel de Lubumbashi [**Présentation orale**].

**Bashige Chiribagula valentin**, Bakari Amuri Salvius, Kahumba Byanga Joh, Duez Pierre and Lumbu Simbi Jean-Baptiste.(2019). De l'enquete ethnobotanique à l'expérimentation biologique : cas des plantes réputées antimalariques à Bukavu et à Lubumbashi (RDC). *Resititution aux tradipraticiens de Lubumbashi du 21 au 23 janvier 2019 au centre ARUPE*, Lubumbashi, RDC[**Présentation orale**].

**Bashige chiribagula**. (2018) Découverte des molécules actives à partir de plantes utilisées en médecine traditionnelle congolaise contre la malaria. *Concours régional et national de l'AUF, ma thèse en 180 secondes, mai et juin 2018*. Campus numérique AUF à Lubumbashi et Institut français à Kinshasa, RDC [**Présentation orale**].

**Bashige Chiribagula**.(2018). Mécanisme de résistance aux antipaludéens : état de lieu et perspectives. *Formation continue du pharmacien organisé par l'ordre des pharmaciens-province du Haut-Katanga sous le thème la place du pharmacien dans la lutte contre le paludisme du 9 au 11 février 2018*. Lubumbashi : RDC [**Présentation orale**].

**Bashige Chiribagula valentin**, Bakari Amuri Salvius, Kahumba Byanga Joh, Duez Pierre and Lumbu Simbi Jean-Baptiste. (2017). Antiplasmodial and antioxydant activies, acute toxicity and phytochremistry of leaf extracts of *Dalbergia katangensis* Lechenaud. *Joint 5th SASA international conference & 2nd Rwanda biotechnology conference: translational science and biotechnology advances in Africa 4-6 october 2017*; Kigali: Rwanda [**Oral presentation**].

**Bashige Chiribagula valentin**, Bakari Amuri Salvius, Kahumba Byanga Joh, Duez Pierre & Lumbu Simbi Jean-Baptiste. Activité antiplasmodiale de 11 plantes réputées antipaludéennes à Bukavu (Bagira) RDC. *Journées scientifiques - Faculté des sciences pharmaceutiques UNILU : Sciences du vivant et développement durable* ; du 30 au 31 mai 2017. Lubumbashi : RDC. [**Présentation orale**].

**Bashige Chiribagula valentin**, Bakari Amuri Salvius, Kahumba Byanga Joh, Duez Pierre & Lumbu Simbi Jean-Baptiste (2017) Activités antiplasmodiale et antioxydante, toxicité aigüe et criblage phytochimique des extraits de feuilles de *Dalbergia katangensis* Lechenaud. *Journées scientifiques - Faculté des sciences pharmaceutiques UNILU : Sciences du vivant et développement durable* ; du 30 au 31 mai 2017. Lubumbashi : RDC. [**Présentation orale**].

**Bashige chiribagula** (2015). Connaissances ethnobotaniques de plantes réputées antipaludéennes à Bagira (RD Congo). *Journées scientifiques Médecine-pharmacie-santé publique-médecine vétérinaire du 20 au 22 mars 2015*. Lubumbashi-UNILU-RDC. [**Présentation orale**].

**Bashige Chiribagula valentin**, Bakari Amuri Salvius, Kahumba Byanga Joh, Duez Pierre & Lumbu Simbi Jean-Baptiste (2019).Evaluation du potentiel nutritionnel des feuilles et fruits de *Dialium angolense* Welw Ex Oliv

(Fabaceae). Conférences aux journées internationales de recherche en sciences de la santé du 12 au 14 juin 2019 au pullman hôtel de Lubumbashi [**Poster**].

**Bashige Chiribagula valentin**, Bakari Amuri Salvius, Kahumba Byanga Joh, Duez Pierre & Lumbu Simbi Jean-Baptiste (2019). Automédication aux antipaludéens chez les patients consultants dans les HGR de la ville de Lubumbashi. Conférences aux journées internationales de recherche en sciences de la santé du 12 au 14 juin 2019 au pullman hôtel de Lubumbashi [**Poster**].

**Bashige Chiribagula valentin**, Bakari Amuri Salvius, Kahumba Byanga Joh, Duez Pierre & Lumbu Simbi Jean-Baptiste (2017). Antiplasmodial, antibacterial and antioxidant activities, acute toxicity and Phytochemical study of leaf extracts of *Dialium angolense* (Oliv.)DC (Fabaceae). 1st international conference on clinical trial & innovative therapeutic 24-26 July 2017: Cape Town, South Africa [**Poster**].

**Bashige Chiribagula valentin**, Bakari Amuri Salvius, Kahumba Byanga Joh, Duez Pierre & Lumbu Simbi Jean-Baptiste (2017). Antioxidant activity in vitro and phytochemistry of 16 plants used in traditional medicine in DR Congo against malaria. Journées scientifiques : Faculté des sciences pharmaceutiques UNILU : Sciences du vivant et développement durable ; du 30 au 31 mai 2017. Lubumbashi: RDC [**Poster**].

**Bashige Chiribagula valentin**, Bakari Amuri Salvius, Kahumba Byanga Joh, Duez Pierre & Lumbu Simbi Jean-Baptiste (2017) Activité antiplasmodiale in vitro et in vivo, activité antibactérienne et toxicité aigüe des feuilles de *Dialium angolense* Welw. Ex Oliv (Fabaceae). Journées scientifiques : Faculté des sciences pharmaceutiques UNILU : Sciences du vivant et développement durable ; du 30 au 31 mai 2017. Lubumbashi: RDC [**Poster**].

**Bashige Chiribagula valentin**, Bakari Amuri Salvius, Kahumba Byanga Joh, Duez Pierre & Lumbu Simbi Jean-Baptiste (2015) Hemozoin synthesis inhibition effect of plant used as antimalarial in Bagira – DRC. ARES-UNR (September 2015). Theme: “Applied biotechnology in Africa”, September 24th -25th 2015: Kigali, Rwanda[**Poster**].

**Bashige Chiribagula valentin**, Bakari Amuri Salvius, Kahumba Byanga Joh, Duez Pierre & Lumbu Simbi Jean-Baptiste (2015). Ethnobotanical study of plants reputed antimalarial in the town of BAGIRA, South - Kivu in DR CONGO. Joint meeting of the GP-TCM Research Association, the TCM chemistry speciality committee and the TCM pharmaceutical Analysis speciality committee of the world federation of Chinese medicine societies -12th-15th July, 2015: Mons, Belgium [**Poster**].