

A travers les âges, l'homme a pu compter sur la nature pour subvenir à ses besoins de base : nourriture, abris, vêtements et également pour ses besoins médicaux. L'utilisation des plantes pour le traitement des maladies de l'homme est très ancienne et évolue avec l'histoire de l'humanité.

Dans le monde, près de 80% des populations ont recours à des plantes médicinales pour se soigner, par manque d'accès aux médicaments de la médecine moderne mais aussi parce que ces plantes ont souvent une réelle efficacité [OMS, 2007]. Aujourd'hui, le savoir des tradipraticiens, de moins en moins transmis, tend à disparaître. C'est pour cela que l'ethnobotanique et l'ethnopharmacologie s'emploient à recenser, partout dans le monde, des plantes réputées actives et dont il appartient à la recherche de préciser les propriétés et valider les usages [Pelt, 2001]. La recherche de nouvelles molécules entreprise au sein de la biodiversité végétale en se servant de données ethnopharmacologiques, permet de sélectionner des plantes potentiellement actives et d'augmenter significativement le nombre de découvertes de nouveaux principes actifs. Sachant qu'une plante peut contenir plusieurs substances différentes, on peut se rendre compte de la richesse naturelle du règne végétal.

Par définition, une plante médicinale est une plante utilisée pour ses propriétés particulières bénéfiques pour la santé humaine et animale. Selon Farnsworth, (1986), elle est définie comme une drogue végétale dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses.

Dans le cas du paludisme, les substances naturelles et leurs dérivés occupent une place prépondérante. Deux antipaludiques, la quinine et l'artémisinine, sont issus de plantes traditionnellement utilisées dans leur pays d'origine contre les fièvres et le paludisme. Il s'agit de l'écorce des arbres de la Cordillère des Andes poussant en haute altitude (*Cinchona calisaya* et autres espèces de *Cinchona*) et d'une herbacée originaire de Chine, *Artemisia annua*. Ces découvertes encouragent la recherche de nouveaux antipaludiques au sein de la biodiversité végétale.

Le paludisme ou malaria sévit dans les régions tropicales et subtropicales de l'hémisphère sud. Plus de deux milliards de personnes sont susceptibles de contracter la maladie à travers le monde. Actuellement, malgré l'arsenal thérapeutique existant, peu de médicaments sont disponibles sur le marché et sont accessibles aux populations concernées. De plus, le développement de phénomènes de résistance du parasite aux traitements actuels renforce le besoin urgent de trouver de nouveaux antipaludiques.

En 2013, des recherches effectuées par Tarkang et *al.* ont montré que les plantes et les composés ayant une activité antioxydante peuvent diminuer l'infection paludéenne et probablement éviter ses séquelles. Des expériences effectuées chez l'animal ont prouvé que les antioxydants empêchent le développement de complications cérébrales provoquées par le paludisme [Reis et *al.*, 2013]. En plus, Njozi et *al.* (2013), ont également prouvé que la prescription d'un antipaludique associé à un antibiotique améliore le traitement du paludisme. Ils ont montré l'efficacité d'une co-prescription artemether-lumefantrine, contre cette maladie. Dans le contexte socio-économique des pays en voie de développement, l'étude des plantes peut aboutir à l'obtention de réponses thérapeutiques adéquates et à faible prix, joignant à une efficacité scientifique prouvée, une acceptabilité culturelle optimale. La valorisation scientifique de la médecine traditionnelle doit conduire notamment à la mise au point de médicaments à base de plantes.

Parmi les thèmes de recherche du Centre National d'Application de Recherches Pharmaceutique, le paludisme, les autres maladies infectieuses, les maladies liées aux stress oxydatifs dûes aux radicaux libres sont des thèmes majeurs de recherche prospective.

Les objectifs de ce travail de thèse consistent à la valorisation des plantes endémiques et médicinales de Madagascar, à la recherche et la détermination des structures des molécules responsables des activités antiplasmodiales par la méthode bioguidée et à la prospection des deux autres activités biologiques : antiplasmodiale et antioxydantes dans les fruits de *Cryptocarya dealbata* et les écorces de *Cryptocarya rigidifolia* (**Lauraceae**).

Cet ouvrage est constitué de trois parties :

- Dans la première partie sont présentés les travaux antérieurs sur les connaissances botaniques et phytochimiques des deux espèces étudiées et sur les composés naturels spécifiques isolés de *Cryptocarya*. Une présentation du paludisme et des remèdes actuels terminera cette synthèse bibliographique.
- La seconde partie est consacrée à l'étude phytochimique de *Cryptocarya dealbata* et *Cryptocarya rigidifolia*. Nous détaillerons les étapes de fractionnement et nous décrirons l'identification des composés isolés.
- Dans la troisième partie, nous présentons les méthodes et les activités biologiques des extraits, fractions et les produits isolés des deux *Cryptocarya*.

Enfin, une conclusion générale synthétisera l'apport de ce travail suivie des perspectives de recherche.

Première partie : TRAVAUX ANTERIEURS

Elle consiste à la description botanique de *Cryptocarya* et des familles chimiques qui les caractérisent, des activités biologiques des composés et enfin aux généralités sur le paludisme.

I. BOTANIQUE

La Famille Lauraceae

La famille des Lauraceae appartient à l'ordre des Laurales [APGIII, 2009 ; Cronquist, 1988]. Cette famille intertropicale des régions chaudes est représentée par environ 54 genres et 2200 espèces [Schatz, 2001]. Il s'agit d'arbres ou d'arbustes à feuilles quasi persistantes et un genre monospécifique lianescent et parasite : *Cassytha filiformis* L.

Quelques genres qui composent cette famille sont cités ci après.

<i>Actinodaphne</i>	<i>Dodecadenia</i>	<i>Ocotea</i>
<i>Adenodaphne</i>	<i>Endiandra</i>	<i>Paraia</i>
<i>Aiouea</i>	<i>Endlicheria</i>	<i>Persea</i>
<i>Alseodaphne</i>	<i>Eusideroxylon</i>	<i>Phoebe</i>
<i>Anaueria</i>	<i>Gamanthera</i>	<i>Phyllostemonodaphne</i>
<i>Aniba</i>	<i>Hexapora</i>	<i>Pleurothyrium</i>
<i>Apollonias</i>	<i>Hypodaphnis</i>	<i>Potameia</i>
<i>Aspidostemon</i>	<i>Iteadaphne</i>	<i>Potoxylon</i>
<i>Beilschmiedia</i>	<i>Kubitzkia</i>	<i>Povedadaphne</i>
<i>Brassiodendron</i>	<i>Laurus</i>	<i>Ravensara</i>
<i>Caryodaphnopsis</i>	<i>Licaria</i>	<i>Rhodostemonodaphne</i>
<i>Chlorocardium</i>	<i>Lindera</i>	<i>Sassafras</i>
<i>Cinnadenia</i>	<i>Litsea</i>	<i>Syndiclis</i>
<i>Cinnamomum</i>	<i>Mezilaurus</i>	<i>Triadodaphne</i>
<i>Clinostemon</i>	<i>Nectandra</i>	<i>Umbellularia</i>
<i>Cryptocarya</i>	<i>Neocinnamomum</i>	<i>Urbanodendron</i>
<i>Dehaasia</i>	<i>Neolitsea</i>	<i>Williamodendron</i>
<i>Dicypellium</i>	<i>Nothaphoebe</i>	

La plupart des individus de la famille Lauraceae se trouve dans les régions tropicales et subtropicales, exceptionnellement dans des zones de climat tempéré. La distribution de la famille des Lauraceae dans le monde est donnée à la **figure 1**.

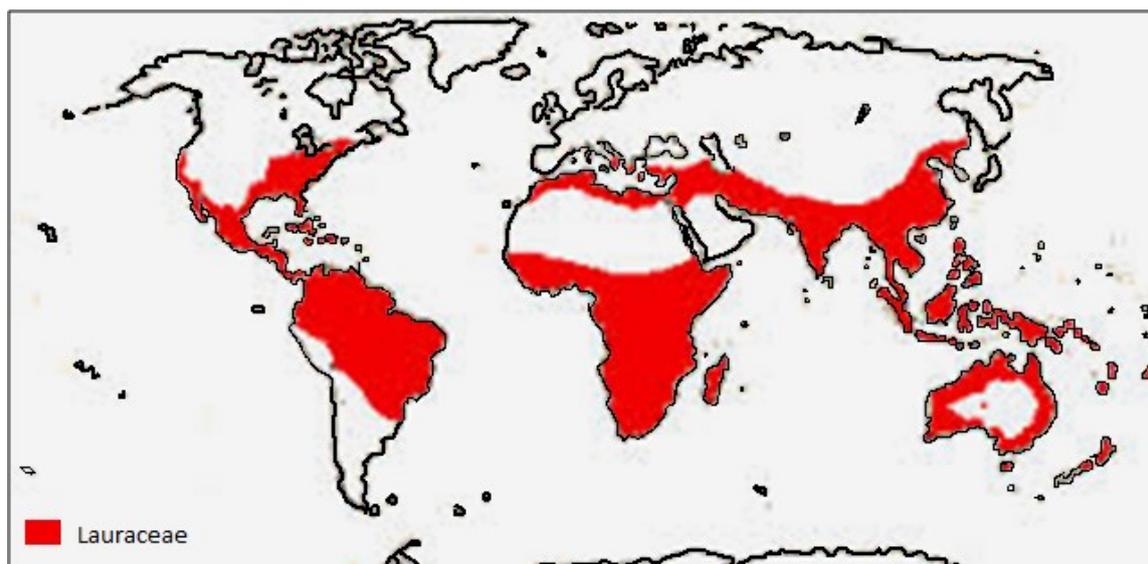


Figure 1 : Distribution de la famille des Lauraceae dans le monde [www.mobot.org]

Le genre *Cryptocarya* R. Br.

Cryptocarya est un genre intertropical représenté par environ 350 espèces, répandu surtout en Malaisie, en Nouvelle-Guinée mais peu en Amérique du Sud et en Afrique du Sud, absent de l'Afrique équatoriale [Rohwer, 1993]. A Madagascar, environ 35 espèces endémiques sont recensées. On peut aisément le reconnaître à la pubescence dense de couleur rouille des jeunes feuilles et tiges, à la face inférieure glauque ou pruinée de ses feuilles et à ses fruits globuleux portant un petit pore apical [Schatz, 2001].

2.1. L'espèce *Cryptocarya dealbata* Baker

2.1.1. Systématique

Selon la classification de Cronquist (1988) ou l'APG III (2009), *Cryptocarya dealbata* Baker appartient au :

Règne : Plantae (Végétal)

Sous-Règne : Tracheobionta (Plantes vasculaires)

Embranchement : Spermatophyta (Plantes à graines)

Sous-Embranchement : Angiospermae (Plantes à fleurs)

Classe : Magnolopsida (Dycotylédones)

Sous-classe : Magnoliidae

Ordre : Laurales

Famille : Lauraceae

Cette espèce est connue à Madagascar sous les noms de Tavolo lavaravina, Tavolo malandy [www.xycol.net/index.php?categorie=Cryptocarya+dealbata+Baker]

Arbre pouvant atteindre 30 m de haut, 40 cm de diamètre, à ramilles ferrugineux vers le sommet, bourgeons garnis de petits poils ferrugineux- tomentelleux. Feuilles simples, alternes, rigides-coriaces, les jeunes à tomentum très fin, denses, ferrugineuses ; feuilles adultes glabres, subovales-elliptiques de 3-5 cm sur 2-4 cm, à base aiguë, à bords récurvés, sommet obtus ou émarginé ; la face supérieure verte brillante et lisse ; la face inférieure terne, lisse, pruinée, à nervure nettement saillante, à 3-5 (6) côtes de chaque côté, saillantes. Inflorescences en panicules axillaires et subterminales, multiflores, pyramidales, à tomentum ferrugineux dense et très fin, longue de 2-5 cm, à pédoncules grêles. Fleurs sessiles, subcampanulées à poils très petits et serrés, ferrugineux, à tépales dressés-étalés, subégaux, ovales-elliptiques, glabres à l'intérieur ; 9 étamines dont 6 externes et 3 internes ; ovaire supère. Fruit vert, subglobuleux [Kostermans, 1950].

Les photos des feuilles avec fruits et herbier de *C. dealbata* sont données à la **figure 2**.



Source: Stephan Rakotonandrasana (CNARP), Référence: ST1443 (Stephan Rakotonandrasana)

Figure 2 : Photographies des feuilles avec fruits et herbier de *C. dealbata*

2.1.3. Distribution

Cryptocarya dealbata pousse dans des forêts sempervirentes humides à moyenne altitude. Elle est endémique de Madagascar. On la trouve au centre, dans Manankazo Ankazobe, Tsinjoarivo et Tsaratanana (**Figure 3**).

2.1.4. Utilisation

Pour sa résistance aux insectes et termites, le bois de *C. dealbata* est utilisé pour la construction des maisons et des meubles ou des ponts et des bateaux.

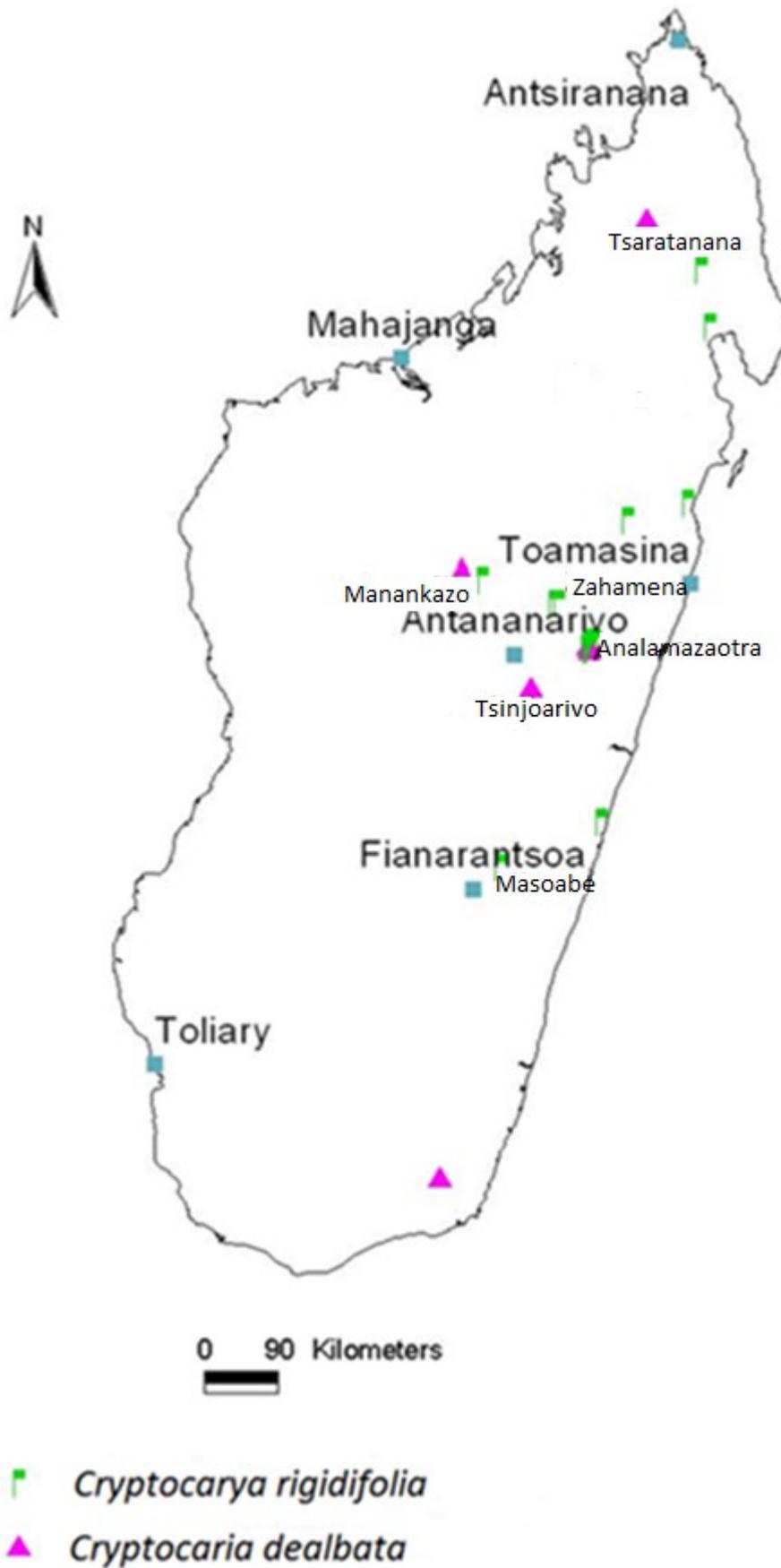


Figure 3 : Distribution des espèces *C. dealbata* et *C. rigidifolia* à Madagascar

2.2. L'espèce *Cryptocarya rigidifolia* van der Werff

2.2.1. Systématique

Selon la classification de Cronquist (1988) ou l'APG III (2009), *Cryptocarya rigidifolia* van der Werff appartient au,

Règne : Plantae (Végétal)

Sous-Règne : Tracheobionta (Plantes vasculaires)

Embranchement : Spermatophyta (Plantes à graines)

Sous-Embranchement : Angiospermae (Plantes à fleurs)

Classe : Magnolopsida (Dycotylédones)

Sous-classe : Magnoliideae

Ordre : Laurales

Famille : Lauraceae

Cette espèce est connue à Madagascar sous les noms de Tavolo, Tavolohetika ou Tavolopiky [www.ilerouge.org/wiki/index.php?title=Cryptocarya_rigidifolia].

Arbre de 13 m de haut, 13 cm de diamètre, à rameaux glabres, bourgeons garnis de petits poils ferrugineux. Feuilles simples, alternes, raides-coriaces, les jeunes garnies de poils serrés ferrugineux sur les deux faces, surtout en dessous, le tomentum persistant plus longtemps à la face inférieure; feuilles adultes glabres, subovales-elliptiques ou elliptiques de 4-17 cm sur 1,5-6 cm, à réseau très dense et fin, aréolé sur les deux faces, les feuilles adultes à la fin, lisses, à base obtuse ou brièvement aiguë, à bords récurvés, sommet obtus ou obtusément aiguë parfois émarginé ; la face supérieure verte brillante et lisse ; la face inférieure terne, lisse, pruinuse, à nervure nettement saillante, à 6-10 côtes de chaque côté, saillantes. Pétiole à poils petits ferrugineux, long de 5-10 mm, aplati en dessus. Inflorescences en panicules axillaires et subterminales, multiflores, pyramidales, à tomentum ferrugineux dense et très fin, longue de 1,5-3 cm, à pédoncules courts, à bractées très petites. Fleurs marrons, campanulées-urcéolées, densément ferrugineuses-tomenteuses, à tépales dressés-étalés, subégaux, largement ovales, à poils très petits à l'intérieur ; 9 étamines dont 6 externes et 3 internes ; ovaire supère. Fruit globuleux, un peu déprimé, lisse, à sommet nettement apiculé [Kostermans, 1950 ; Van der Werff, 2013].

Les photos des feuilles et herbier de *C. rigidifolia* sont présentées à la **figure 4**.



Source : Stephan Rakotonandrasana (CNARP) Référence : ROL718 (Roland Rakotondrajaona)

Figure 4 : Photographies des feuilles et herbier de *C. rigidifolia*

2.2.3. Distribution

C. rigidifolia est distribué dans des forêts humides sempervirentes. Endémique de Madagascar, on la rencontre dans les forêts d'Ambohitantely et ses environs, dans les forêts depuis Analamazaotra à Zahamena et aussi dans les forêts aux environs de Masoala (**Figure 3**).

2.2.4. Utilisation

Son bois est utilisé pour les constructions de maison et des meubles. L'enquête ethnobotanique réalisée pendant la collecte informe qu'en médecine traditionnelle, *C. rigidifolia* a été utilisée pour traiter les maladies comme la coqueluche, la toux et l'asthme.

II. TRAVAUX CHIMIQUES ANTERIEURS SUR LE GENRE *CRYPTOCARYA*

Plusieurs études chimiques sur les espèces du genre *Cryptocarya* ont montré que les familles chimiques les plus présentes sont les flavonoïdes [Feng *et al.*, 2012 ; Usman *et al.*, 2006 ; Dumontet *et al.*, 2001], les pyrones [Cavalheiro et Yoshida, 2000 ; Juliawaty *et al.*, 2000] et les alcaloïdes [Awang *et al.*, 2008 ; Borthakur *et al.*, 1989]. Les pyrones sont observées dans ce genre mais également présentes chez l'ensemble des Lauraceae ; les flavonoïdes semblent plus spécifiques des *Cryptocarya*.

Pour ces trois grandes classes de composés, quelques exemples de structures des molécules isolées du genre *Cryptocarya* sont données ci-après.

1. Flavonoïdes isolés de *Cryptocarya*

Flavonoïde, de flavus, « jaune » en latin, est le terme générique pour des composés basés sur un squelette à quinze atomes de carbone qui, à son niveau le plus simple, consiste en deux cycles phényles, les cycles A et B, connectés par un pont à trois carbones (structure en C₆-C₃-C₆). Le pont en C₃ entre les cycles A et B est communément cyclisé pour former le cycle C [Bruneton, 1999].

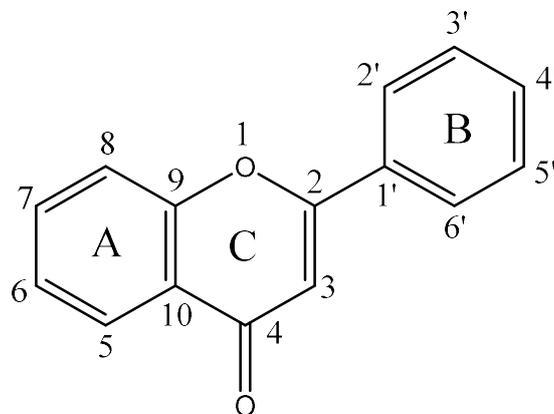
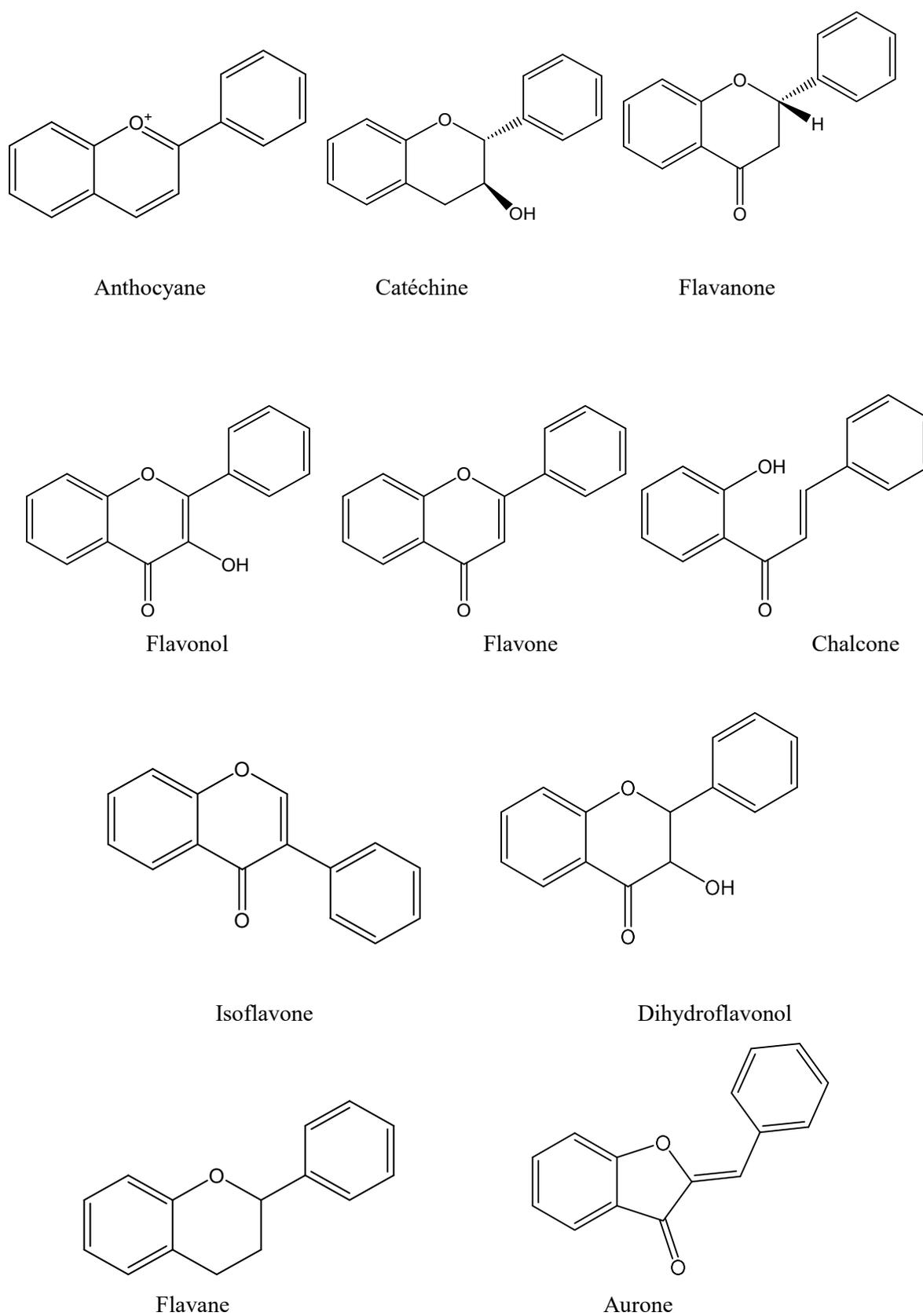


Figure 5 : Structure de base des flavonoïdes

Les diverses classes de flavonoïdes diffèrent en fonction de la cyclisation et du degré d'insaturation et d'oxydation du cycle C alors que les composés individuels au sein d'une classe diffèrent par la substitution des cycles A et B. Parmi les nombreuses classes de flavonoïdes (**Figure 6**), nous citerons les principales : anthocyanes, flavonols, flavones, flavanones et isoflavones [Harbore et Marby, 1982].

**Figure 6** : Les diverses classes de flavonoïdes

Les flavonoïdes rencontrés dans le genre *Cryptocarya* sont essentiellement des flavanones comme les cryptogiones A-E (**1-5**) isolées des tiges de *C. chingii* [Feng et al., 2012] et la pinocembrine (**6**) isolée de *C. strictifolia*, *C. chingii* et *C. chartacea* (**Figure 7**), des chalcones comme la 2,4-dihydroxy-5, 6-diméthoxychalcone (**12**) et l'isodidymocarpine (**13**) isolées des écorces de *C. costata* [Usman et al., 2006] (**Figure 8**). La cryptocaryone (**11**) est le premier flavonoïde isolé d'un *Cryptocarya*, en 1973 par Govindachari et al., à partir des racines de *C. bourdilloni*. C'est une chalcone dont le cycle A est partiellement réduit. La cryptocaryone (**11**) a été par la suite retrouvée chez d'autres *Cryptocarya* : *C. chingii*, *C. infectoria* et *C. phoebeopsis* (**Figure 8**).

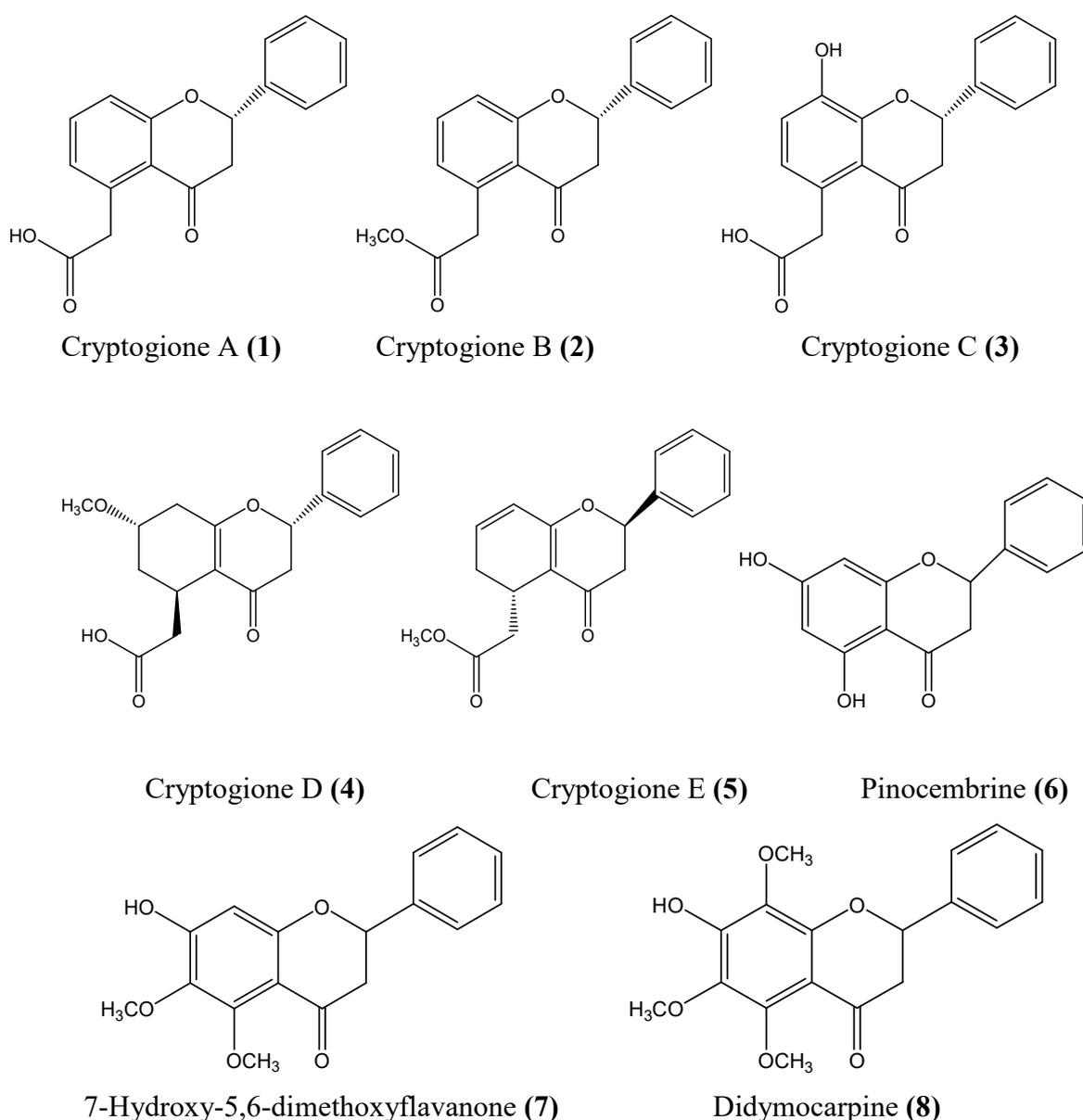


Figure 7 : Flavanones isolées du genre *Cryptocarya*

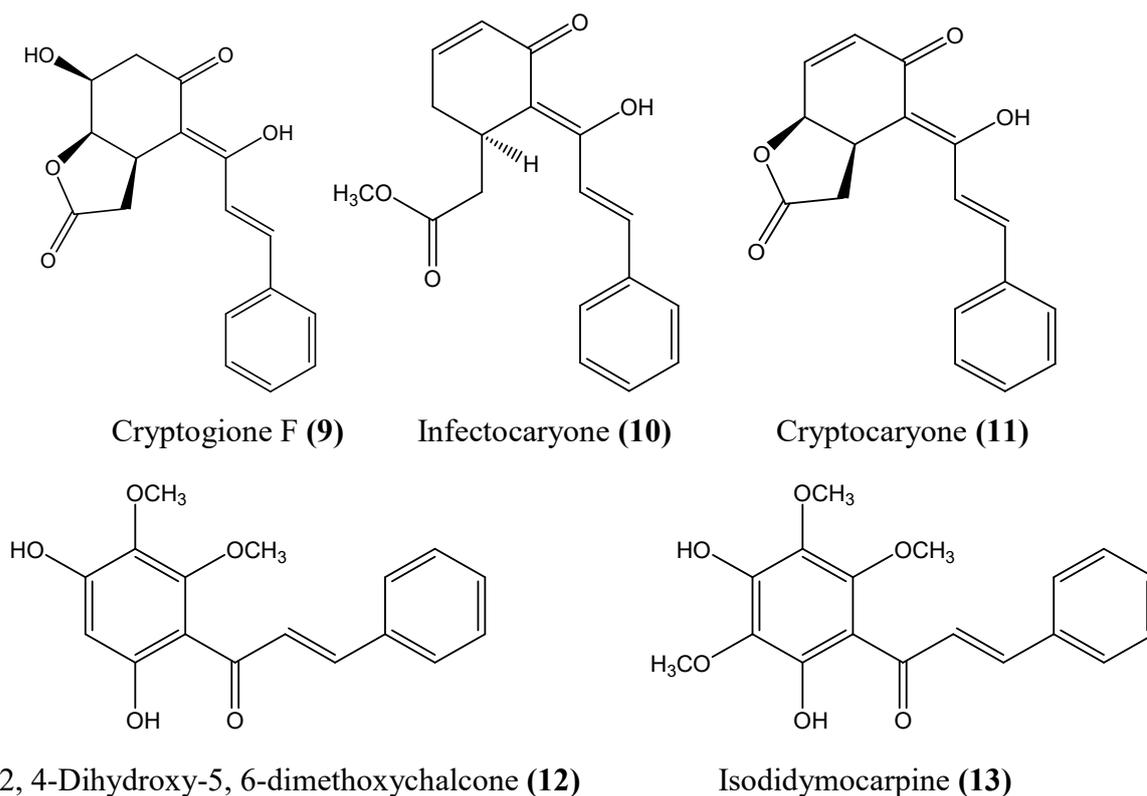


Figure 8 : Chalcones isolées du genre *Cryptocarya*

Des biflavonoïdes ont été aussi isolés dans le genre *Cryptocarya* comme la chalcocaryanone C (**14**) obtenue de *C. chingii* [Feng et al., 2012], *C. infectoria* [Dumontet et al., 2001], *C. phoebeopsis* [Kurniadewi et al., 2011] et la bicaryonone (**15**) isolée de *C. chingii* [Feng et al., 2012] et *C. infectoria* [Dumontet et al., 2001] (**Figure 9**).

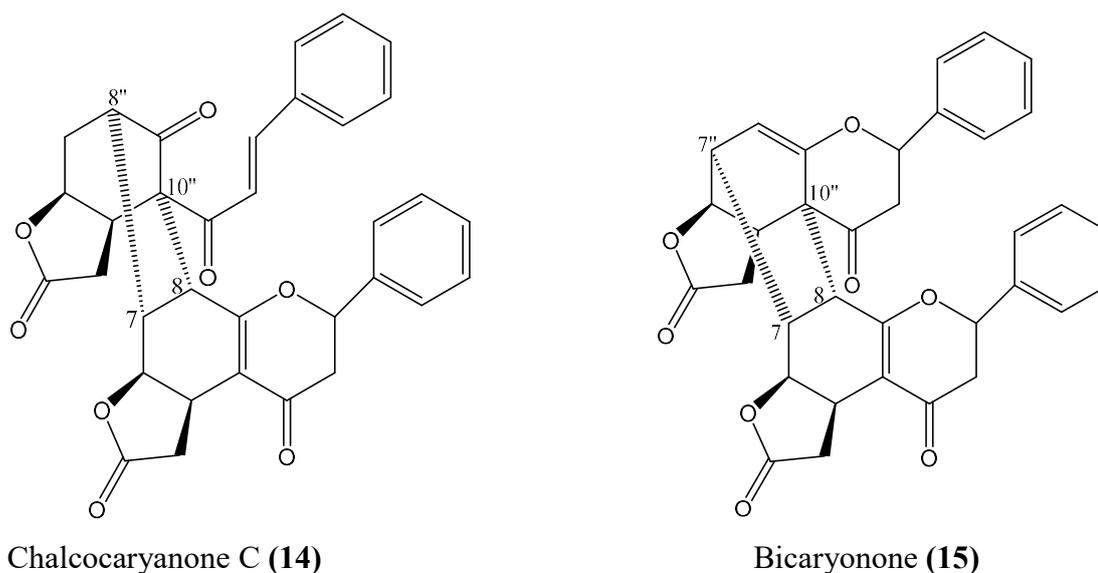
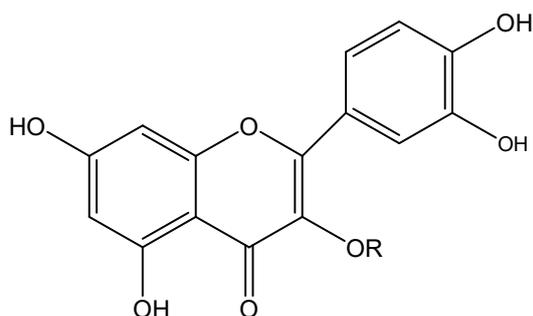


Figure 9 : Biflavonoïdes isolés du genre *Cryptocarya*

L'isoquercetine (**16**) et l'hyperine (**17**), des flavonols glycosides, ont été isolées à partir des feuilles de *C. ashersoniana* (**Figure 10**).



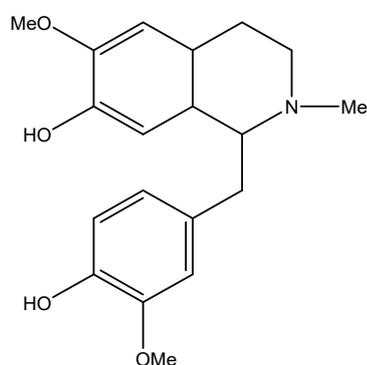
(16) Isoquercetine (R= glucosyl)

(17) Hyperine (R = galactosyl)

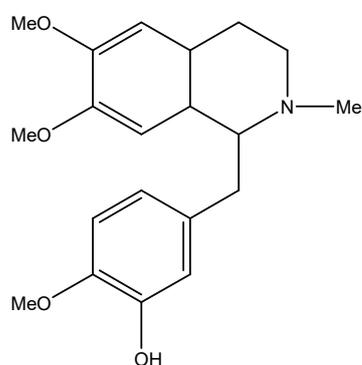
Figure 10 : Flavonols glycosides isolés de *C. ashersoniana* [Ricardo et al., 2004]

2. Alcaloïdes isolés de *Cryptocarya*

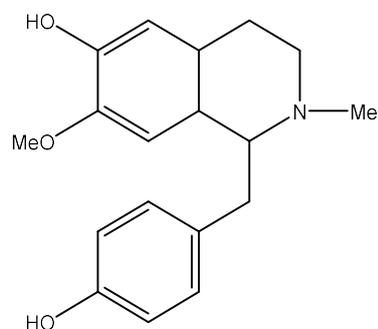
Les alcaloïdes sont des substances organiques azotées d'origine naturelle à caractère basique. Les alcaloïdes isolés du genre *Cryptocarya* sont des dérivés du squelette benzyltétrahydroisoquinoléique. A partir de ce squelette de base seront formés des alcaloïdes plus complexes de type aporphine, pavine ou encore dibenzopyrrocoline [Gottlieb O., 1972]. L'orientaline (18) et le laudanidine (19) retirés des écorces de *C. amygdalina* [Borthakur et al., 1981] et le N-méthylisococlaurine (20) obtenu des écorces de *C. nigra* [Narsullah et al., 2013] sont des exemples d'alcaloïdes de type benzyltétrahydroisoquinoléique. Le lysicamine (21) extraite des écorces de tige de *C. strictifolia* [Juliawaty et al., 2000] est un alcaloïde de type aporphine (**Figure 11**).



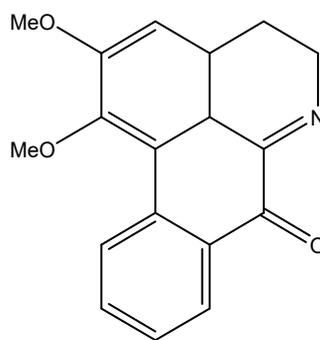
Orientaline (18)



Laudanidine (19)



N-méthylisococlaurine (20)



Lysicamine (21)

Figure 11 : Alcaloïdes de type benzyltétrahydroisoquinoléique et aporphine

Les alcaloïdes de type phénantroindolizidine comme l'antofine (**22**), séco-phénantroindolizidine comme le phyllostemine (**23**) et le phyllosteminine (**24**) isolés de *C. phyllostemon*, plante de la Nouvelle Calédonie [Cavé et *al.*, 1989], de type phénantroquinolizidine comme le cryptopleurine (**25**) isolé de *C. pleurosperma* [Lande, 1948] constituent d'autre classe d'alcaloïdes caractéristiques de *Cryptocarya* (**Figure 12**).

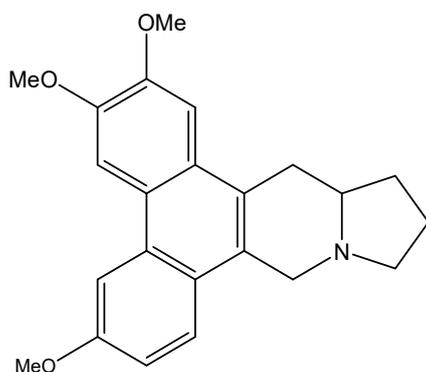
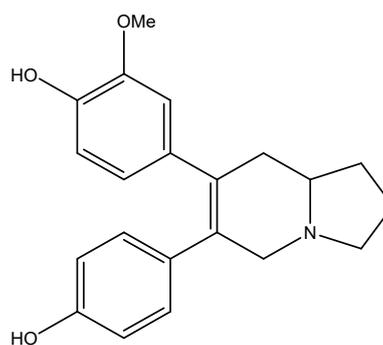
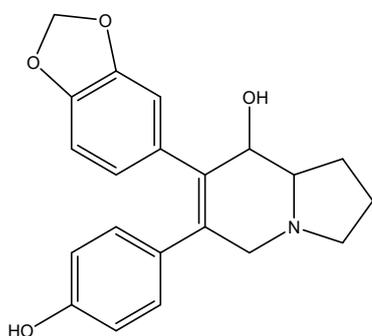
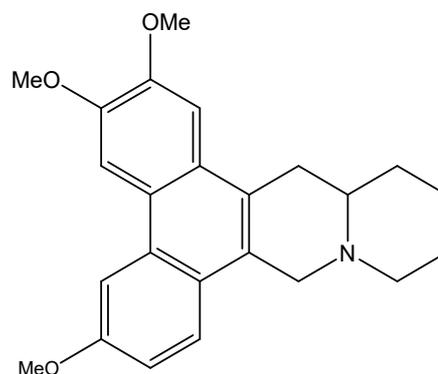
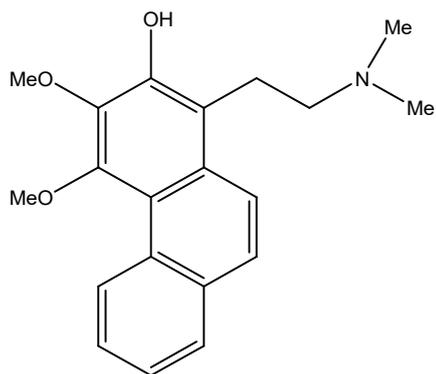
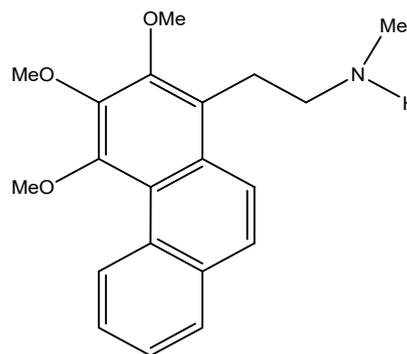
Antofine (**22**)Phyllostemine (**23**)Phyllosteminine (**24**)Cryptopleurine (**25**)

Figure 12 : Alcaloïdes caractéristiques de *Cryptocarya* de types indolizidine et quinolizidine

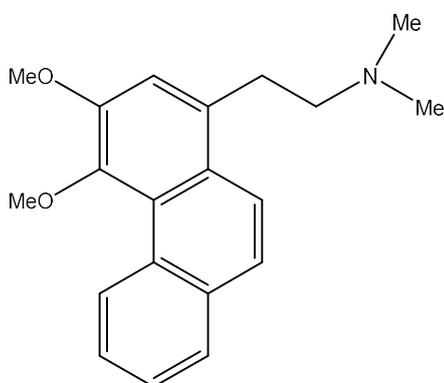
Le 2-Hydroxyatherosperminine (**26**) et le N-Deméthyl-2-méthoxyatherosperminine (**27**) sont deux nouveaux alcaloïdes de type phénantrène isolés de *C. crassinervia* par Awang et *al.* en 2008. Le composé (**26**) a été retrouvé par Narsullah et *al.* dans les écorces de *C. nigra* avec d'autres alcaloïdes, l'atherosperminine (**28**) et le noratherosperminine (**29**) en 2013 (**Figure 13**).



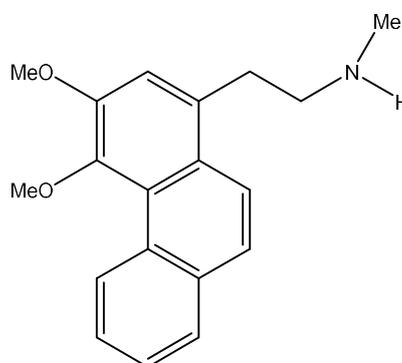
2-Hydroxyatherosperminine (26)



N-Deméthyl-2-méthoxyatherosperminine (27)



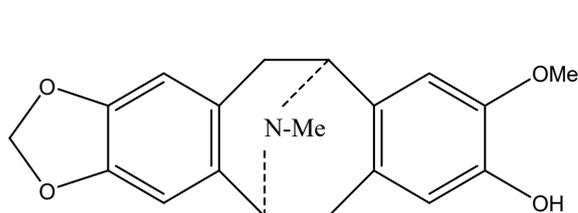
Atherosperminine (28)



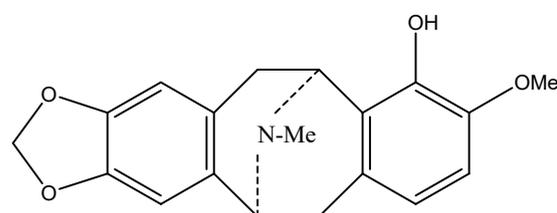
Noratherosperminine (29)

Figure 13 : Alcaloïde de *Cryptocarya* à squelette phénanthrène

Le caryachine (30) et le néocaryachine (31), alcaloïdes de type pavine ont été isolés des écorces de *C. chinensis*, une plante de Taïwan et du Sud Est de la Chine [Chang et *al.*, 1998] (**Figure 14**).



Caryachine (30)



Néocaryachine (31)

Figure 14 : Alcaloïdes de type pavine isolés de *C. chinensis*