

# Ethnopharmacologie et leishmanioses en Amérique latine

L. Acebey\*, V. Jullian\*\* et M. Sauvain\*\*\*1

R  
é  
s  
u  
m  
é

Cette revue répertorie les composés actifs isolés de plantes médicinales utilisées contre la leishmaniose en Amérique latine. Les principes actifs sont classés par groupes chimiques. La revue débute par une description de cette maladie parasitaire et de son importance éco-épidémiologique, mentionnant les différentes formes prises par l'infection, les composés utilisés en clinique, ceux en développement et les méthodes pharmacologiques adaptées à la mesure de l'activité antileishmanienne d'une substance naturelle. Une discussion est proposée sur la meilleure façon de sélectionner les plantes d'intérêt lors des enquêtes ethnopharmacologiques et le rôle que pourrait jouer l'immunomodulation et le contrôle de la réponse radicalaire du macrophage dans la proposition de nouvelles alternatives de traitements de la leishmaniose à base de substances naturelles.

**Mots-clefs** : antileishmaniens, leishmaniose, substances naturelles, macrophage, immunomodulation, plantes médicinales, Amérique latine

Les agents responsables de la leishmaniose sont des protozoaires flagellés qui appartiennent à la famille des Trypanosomatidae et à l'ordre des Kinetoplastidae. Le genre *Leishmania* est composé de plusieurs espèces qui, bien qu'elles soient toutes de morphologie similaire, causent une panoplie de manifestations cliniques allant d'affectations cutanées qui se résorbent d'elles-mêmes à des infections viscérales fatales en passant par des exacerbations inflammatoires causant de graves défigurations.

## CYCLE DE LA LEISHMANIOSE

On regroupe habituellement les espèces de *Leishmania* en « complexes » selon les similarités biochimiques de leurs iso-enzymes (Tableau 1). Les leishmanies sont des parasites hétéroxènes et dimorphiques c'est-à-dire possédant deux formes morphologiques différentes au cours de leur cycle de vie : tout d'abord la forme promastigote qui se développe chez l'insecte vecteur, un diptère hématophage, le phlébotome puis la forme amastigote qui se développe à l'intérieur des macrophages chez l'hôte mammifère (Ouellette et al., 2003 ; Vannier-Santos et al., 2002). Les amastigotes sont des parasites intracellulaires de forme ronde ou ovale d'environ 4 µm de long et 2 µm de large, possédant un flagelle très court (Dedet, 1999). L'introduction des promastigotes est effectuée par l'insecte vecteur lors d'un repas sanguin. Dans un premier temps, un signal émis par les promastigotes métacycliques permet aux macrophages dermiques de phagocyter les parasites. Le compartiment abritant ces derniers va subir des modifications jusqu'à aboutir à la formation de vacuoles parasitophores ou phagolysosomes. A ce stade,

les promastigotes vont se différencier en amastigotes adaptés à la vie intracellulaire. Le changement de température de 25°C à 37°C dans le cas de *L. donovani* (Garlapati et al., 1999) et le changement de pH, d'un pH physiologique à un pH aux environs de 5.0, induisent la différenciation en amastigotes. Les parasites après différenciation se divisent par fission binaire et l'infection chez les hôtes mammifères se répand par relargage et internalisation de macrophage à macrophage (Ouellette et al., 2003). A ce stade, les parasites vont assurer leur survie dans le phagolysosome grâce à différents mécanismes d'adaptation à la réaction immunitaire par médiation cellulaire. Le macrophage réagit à l'envahissement par un « burst » oxydatif (production d'espèces radicalaires oxygénées par activation de la NADPH oxydase) et une acidification du phagolysosome. Le parasite internalisé exprime des phosphatases qui agissent sur les protéines du macrophage et affectent les cascades signalétiques cellulaires. Les leishmanies ont la capacité de diminuer la production de l'interleukine IL-12 nécessaire dans la

## Contact

\* Instituto de Investigaciones Fármaco Bioquímicas, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, Universidad Mayor de San Andrés, Av. Saavedra 2224, La Paz (Bolivie)

\*\* UMR 152 IRD - Université Toulouse 3, 31062 Toulouse Cedex 9 (France)

\*\*\* UMR 152 IRD - Université Toulouse 3, mission IRD, Casilla 18, 1209 Lima 18 (Pérou)

1 Correspondance : michel.sauvain@ird.fr

réponse TH1, ce qui va entraîner une minimisation des mécanismes induits par la réponse TH1, c'est-à-dire, diminution de la synthèse d'interféron INF- $\gamma$  et par conséquent de la production de NO par les macrophages. Elle est également capable de favoriser la production d'interleukine 4 (réponse TH2) qui a une régulation négative sur la production de IL-12. Cela a pour effet de favoriser la multiplication et la dissémination parasitaire (Cunningham, 2002 ; Sacks et Noben-Trauth, 2002).

## ECO-ÉPIDÉMIOLOGIE DES LEISHMANIOSES

Actuellement, 20 espèces du genre *Leishmania* sont responsables de cette maladie et sont distribuées le long des régions tropicales et subtropicales dans 88 pays de quatre continents. Selon les données statistiques de l'Organisation Mondiale de la Santé, dans les régions endémiques, 350 millions d'individus sont en risque d'infection, 12 millions de personnes sont atteintes et l'on recense entre 1, 5 à 2 millions de nouveaux cas par an. Les formes cutanées de cette maladie touchent environ 1 à 1,5 million de personnes chaque année et la forme viscérale 500 000 individus (Desjeux, 2001 ; Vannier-Santos et al., 2002 ; <http://www.who.int/leishmaniasis/en/>).

Les pays les plus touchés par la leishmaniose viscérale, représentant 90% des cas mondiaux, sont le Bangladesh, **le Brésil**, l'Inde, le Népal et le Soudan. De même, 90% des cas mondiaux de leishmaniose cutanée sont recensés en Afghanistan, en Algérie, **au Brésil**, en Iran, **au Pérou**, en Arabie Saoudite et en Syrie. En ce qui concerne la leishmaniose mucocutanée, 90% des cas se trouvent **au Pérou, en Bolivie et au Brésil** (Desjeux, 1996, 2004). Dans différentes régions, l'augmentation des cas de leishmaniose a pris une ampleur importante, comme par exemple pour les cas de leishmaniose cutanée au Brésil où 21 800 individus étaient atteints en 1998, ce chiffre a augmenté en 2002 jusqu'à 40 000. Pour la leishmaniose viscérale au nord du Brésil en 1998, il y a eu 1 840 cas et en 2002, 6 000 (Desjeux, 2004).



— La déforestation de l'Amazonie, dans le Mato Grosso (Brésil)

La propagation des cas de leishmaniose est basée sur deux formes éco-épidémiologiques. Dans la première forme ou forme zoonotique, les mammifères sauvages ou domestiques interviennent en tant que réservoirs naturels, où l'être humain joue le rôle d'hôte facultatif lorsqu'il s'expose accidentellement au cycle de transmission. Ensuite, la deuxième forme ou forme anthroponotique est caractérisée par la présence d'un seul réservoir qui est aussi source d'infection : l'homme (Dedet, 1999 ; Desjeux, 2001, 2004 ; Ouellette et al., 2003).

Dans la forme zoonotique, les réservoirs naturels sont les chiens domestiques et des animaux sauvages comme des rongeurs et des grands mammifères répartis dans les forêts primaires et secondaires, et sont moins présents dans les zones périurbaines. Le contact entre l'homme et les réservoirs naturels peut être du à la dérégulation dans les cycles épidémiologiques par différents facteurs tels que les changements climatiques, la déforestation incontrôlée, la mise en place de nouveaux schémas d'irrigation. De même, les vagues de migration vers les régions endémiques et les activités touristiques entraînant une coexistence des réservoirs naturels, des vecteurs et de l'hôte facultatif (l'homme). Ceci peut aussi expliquer le nombre croissant de personnes infectées (Desjeux, 2001).

Par exemple, la distribution géographique des cas de leishmanioses en Bolivie est semblable à celle du vecteur, qui se situe entre 270 et 2400 mètres d'altitude. La population à risque est estimée à 800 000 habitants. En 2000, on a recensé 1 735 cas, dont 84% sont atteints de leishmaniose cutanée et 16% de leishmaniose mucocutanée (OPS/OMS, 2003). D'autre part, entre 1996 et 2005, les cas de leishmanioses d'origine anthroponotique n'ont pas cessé d'augmenter (Mollinedo et al., 2000). Cette maladie touche plutôt les hommes (55%) entre 20 et 30 ans. Plus particulièrement des migrants des hauts plateaux qui migrent vers les terres basses et fondent de petits villages liés à l'exploitation agricole et aux activités de recherche pétrolière.

Dans le cas des Guyanes, la maladie s'apparente à une zoonose. Les Guyanes (Guyana, Surinam, Guyane française) se situent en zone équatoriale humide à quelques degrés de latitude Nord sur le sous-continent sud-américain, dans une région de plateaux comprise entre les bassins de l'Amazone et de l'Orénoque. La forêt dense ombrophile *sempervirens* forme plus de 90% du territoire. Le climat se caractérise par une pluviométrie abondante (environ 4 000 mm d'eau par an) et par une forte humidité de l'air (près de 100% d'humidité relative en forêt). Ce biotope est idéal pour le développement des vecteurs et des hôtes de la leishmaniose. Elle est due essentiellement à *L. guyanensis* (Le Pont, 1984) et exceptionnellement à *L. amazonensis*. Le principal vecteur sylvestre responsable est *Lutzomyia umbratilis*, petit diptère piqueur de la canopée. Le réservoir de *L. guyanensis* est essentiellement le paresseux à deux doigts (*Choloepus didactylus*). L'homme est contaminé en circulant en sous-bois surtout à la fin de la journée et au début de la saison des pluies. Cette zoonose a vu sa prévalence augmentée en Guyane française à partir de 1977 avec le plan vert, lancé par le gouvernement français de l'époque, qui a entraîné la colonisation agricole de pans importants de forêt vierge avec des défrichements pour permettre l'installation de villages forestiers. La

situation a été très nette au village de Cacao créé en 1977 et habité par des réfugiés du Laos, les Hmongs. Ceux-ci ont subi l'attaque permanente des phlébotomes vivant dans les lambeaux de forêt subsistants en bordure du village, lui-même enclavé dans une région forestière. Depuis l'abattage contrôlé et expérimental de ces résidus forestiers, une baisse très importante de la prévalence de la maladie a été enregistrée dans ce village (Esterre et al., 1986). Cette étude montre nettement que les risques de contamination augmentent de façon significative chez l'homme si celui-ci se met en contact prolongé avec la forêt. D'autre part, il a été montré que la dégradation de la forêt primaire est un facteur favorable de la multiplication de *L. umbratilis* et donc de l'augmentation du risque de contamination (Alexandre et al., 1988).

Les grands programmes de colonisation en cours dans les forêts d'Amérique tropicale devraient tenir compte du risque important d'augmentation des cas de leishmanioses.

## LES FORMES CLINIQUES DE LA LEISHMANIOSE

Le parasite du genre *Leishmania* est, selon les espèces, responsable de différentes pathologies et représente une cause importante de morbidité et mortalité en médecine humaine et vétérinaire (Ouellette et al., 2003). Les manifestations symptomatiques peuvent être classées en quatre groupes (Desjeux, 1996, 2004).

*Leishmaniose cutanée (LC)*, cette manifestation clinique était autrefois appelée bouton d'Orient, elle se caractérise par la formation d'une petite papule prurigineuse rouge sombre qui apparaît au site de piquûre. Puis, elle s'ulcère, s'infiltré en profondeur et se recouvre d'une mince croûte évoluant lentement sous forme sèche ou forme humide. Le tout se résorbe généralement après quelques mois voire un an, en laissant, malheureusement, de profondes cicatrices non pigmentées (Dedet, 1999 ; Desjeux, 1996).

*Leishmaniose cutanéomuqueuse ou mucocutanée (LCM)*, connue sous le nom d'espundia, il s'agit d'une zoonose où les manifestations cliniques, de façon générale, évoluent en deux temps : d'une part, l'apparition d'ulcères cutanés initiaux, similaires à la leishmaniose cutanée, qui finissent par se résorber spontanément entre six mois et un an. D'autre part, une deuxième infection peut s'installer avant la guérison de la première ou apparaître plusieurs années plus tard. Elle provoque des lésions pouvant conduire à une destruction étendue et mutilante des muqueuses du nez, de la bouche et de la gorge. Ces lésions nécrosées peuvent entraîner des infections bactériennes et le tout engendre une grande difformité due à la perte des lèvres, nez, palais et pharynx. La mort du patient peut survenir à cause d'infections secondaires ou des problèmes de respiration (Desjeux, 1996).

*Leishmaniose cutanée diffuse (LCD)*, est caractérisée par la dissémination des lésions nodulaires ou en plaques qui ressemblent fortement à des formes lèproïdes, souvent présentes au niveau de visage ou des membres. Ces lésions ne guérissent pas de façon spontanée et sont plus fréquentes chez des individus ayant un système immunitaire défectueux.

*Leishmaniose viscérale (LV)*, est également appelée kala-azar, un mot indien signifiant fièvre noire. Elle représente la forme la plus grave de la maladie, avec une mortalité proche de 100% en l'absence de traitement. Les parasites ne restent pas au site de piquûre, ils migrent vers les organes lymphoïdes (le foie, la rate et la moelle osseuse), via les systèmes sanguin et lymphatique. Elle se caractérise par des poussées de fièvre irrégulières, une perte de poids, une hépato-splénomégalie, une lymphoadénopathie et une anémie. La mort survient chez les patients non traités (Desjeux, 1996).

## LES MODÈLES D'ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE

### Modèles *in vitro*

Un modèle *in vitro* idéal doit être techniquement simple et à la fois pharmacologiquement et immunologiquement comparable à une situation clinique : le modèle idéal pour la pharmacologie est celui dans lequel les parasites sont sensibles aux concentrations sériques maximales atteignables dans la clinique humaine par les composés de référence que sont les sels d'antimoine, la Pentamidine ou l'Amphotéricine B. Un modèle immunologiquement approprié est dépendant du type viscéral ou cutané de la leishmaniose (Berman, 1985).

### 1. Promastigotes

Le modèle le plus simple à utiliser est celui dans lequel les promastigotes se multiplient dans un milieu sans cellules (Berman et Wyler, 1980). Le principal avantage de ce modèle est donc sa simplicité ainsi que la facilité avec laquelle les promastigotes peuvent être maintenus congelés, envoyés dans le monde entier pour être ensuite recultivés. Néanmoins, la forme promastigote n'existe que chez le vecteur de la maladie. Leur susceptibilité aux drogues est différente de celle des amastigotes. Les promastigotes de souches cutanées et viscérales sont relativement insensibles aux sels d'antimoine et à la Pentamidine. Dans tous les cas, les résultats obtenus doivent être vérifiés dans un modèle employant les amastigotes.

### 2. Amastigotes axéniques

Les amastigotes de certaines espèces de *Leishmania* sont cultivables seuls dans des milieux adaptés (Sereno et Lemesre, 1997a, 1997b). Les évaluations d'activité antileishmanienne effectuées sur des cultures d'amastigotes axéniques permettent l'obtention des résultats sur la phase responsable de la symptomatologie chez l'hôte vertébré. La culture des amastigotes axéniques imite parfaitement les conditions biologiques observées à l'intérieur du macrophage (pH acide et températures supérieures à 32°C) et répondent bien aux composés utilisés en clinique humaine. Toutes les espèces de *Leishmania* ne sont pas facilement cultivables sous forme axénique.

### 3. Amastigotes dans les macrophages péritonéaux de souris

Il a l'avantage de présenter une bonne sensibilité aux antileishma-

niens usuels (Neal et Matthews, 1982). Les cellules péritonéales exsudatives de souris sont simples à obtenir en petite quantité mais les propriétés des macrophages péritonéaux peuvent ne pas correspondre aux propriétés des macrophages du système réticulo-histocytaire et cutanés humains infectés en clinique.

#### 4. Amastigotes dans des macrophages humains issus de monocytes

Les macrophages humains contenant des amastigotes ont été employés comme cellules hôtes pour la multiplication des amastigotes car on présume que l'environnement à l'intérieur des macrophages humains *in vitro* mime l'environnement des amastigotes *in vivo*. C'est par adhésion différentielle des monocytes qu'on les sépare du reste des éléments du sang et qu'on obtient les macrophages. Il est important de permettre aux monocytes d'adhérer pendant quelques jours pour obtenir non seulement leur grande taille et adhésivité mais aussi pour permettre aux cellules de se débarrasser de leurs métabolites oxygénés potentiellement leishmanicides (Berman, 1985). Les amastigotes dans ce modèle sont sensibles aux concentrations sériques maximales atteintes par les composés usuels. La multiplication des leishmanies à l'intérieur des macrophages ainsi que leur sensibilité aux agents usuels aux doses employées en clinique représentent les deux avantages majeurs de ce modèle. Mais ce modèle soulève le problème de la manipulation de grandes quantités de sang complet ainsi que de son obtention. Un petit nombre de macrophages est obtenu qui ne se multiplient pas. La nécessité d'une maturation enzymatique des macrophages récoltés allonge les temps d'expérimentation.

Un modèle voisin fait appel à une lignée de monocytes humains tumoraux (U 937) qui sont transformés en macrophages adhérents par l'action du phorbol, un agent classiquement mitogène (Looker et al., 1986). Toutefois, les esters du phorbol ont été signalés comme provoquant à faible dose des altérations des ultra structures cellulaires des amastigotes et promastigotes de *L. amazonensis* (Vannier-Santos et al., 1988).

#### 5. Conclusion sur l'intérêt respectif de ces modèles

Le modèle de macrophage dérivé de monocyte humain est théoriquement le plus approprié car il ressemblerait le plus au macrophage infecté des situations pathologiques. Toutefois, seules les capacités immunologiques des macrophages péritonéaux de souris peuvent être facilement altérées, l'interaction entre la chimiothérapie et les réactions immunitaires est ainsi facilement explorée.

Un inconvénient pour les modèles existants est que le métabolisme des molécules par l'hôte est soit inexistant (promastigotes, amastigotes axéniques), soit peu approfondi (macrophages infectés). Il est par conséquent difficile de prévoir si la nature et la concentration des principes actifs et de leurs métabolites sont similaires à celles rencontrées par les organismes au niveau des lésions humaines. Les modèles les plus simples (promastigotes et amastigotes axéniques) permettent d'effectuer des fractionnements bioguidés des principes actifs présents dans les plantes (deux mg de chaque fraction est nécessaire). Une fois la substance naturelle active isolée, il

est indispensable de compléter ces essais par des mesures de toxicité sur le macrophage seul, une mesure de l'activité sur le macrophage infecté aux doses tolérées par le macrophage et si l'indice de sélectivité est intéressant (au moins égal à 10), une mesure d'activité *in vivo*.

#### Modèles *in vivo*

Nous limiterons la présentation aux rongeurs qui sont les seuls réellement accessibles dans le cadre des travaux présentés ici.

##### 1. Le hamster

Il s'agit du premier modèle d'étude de l'efficacité des drogues contre la maladie viscérale. Les doses de sels d'antimoine efficaces dans ce modèle sont comparables à celles utilisées en pathologie humaine. Par contre, la Pentamidine, sept fois plus efficace que les sels d'antimoine chez l'homme, l'est cinq fois moins chez le hamster. L'Amphotéricine B par contre est plus active chez le hamster avec toutefois une injection intracardiaque peu usitée chez l'homme. Il a été également essayé comme modèle des formes cutanées. Mais ce modèle est peu sensible aux antileishmaniens usuels (Hanson et al., 1977).

##### 2. La souris

Le modèle est utilisé pour les infections viscérales et cutanées. Seules les lignées consanguines sont sensibles à l'infection. Les dosages efficaces des antileishmaniens se comparent bien aux dosages généralement utilisés pour traiter les hommes. Mais la Pentamidine et l'Amphotéricine B ne sont pas efficaces contre la maladie viscérale dans ce modèle (Trotter et al., 1980). La maladie cutanée chez des souris consanguines est traitée soit le jour J0 de l'infection soit après plusieurs semaines (Bjorvatn et Neva, 1979). On suit l'effet des composés par la différence de taille des lésions entre animaux expérimentaux et les témoins non traités. Les sels d'antimoine n'agissent qu'imparfaitement sur les lésions cutanées. Ils agissent d'autant moins qu'ils sont administrés plus tardivement après la primo-infection. En fonction des lignées de souris et des souches de parasites, on obtient des réponses différentes aux leishmanicides classiques. On cherche la lignée dont les réponses à la leishmaniose et à ses traitements serait la plus proche des réponses chez l'homme.

##### 3. Intérêt de ces modèles

Les modèles *in vivo* sont potentiellement comparables à une situation clinique. Dans les modèles cutanés, les composés classiques sont partiellement efficaces sur la réduction en taille des lésions. Des tentatives pour améliorer l'activité des drogues en déterminant le nombre de parasites après traitement ou en choisissant une race de souris aux paramètres immunologiques proches de ceux des hommes n'ont pas été entreprises systématiquement. Dans les modèles viscéraux, le traitement des animaux peu après l'infection provoque une guérison avec les sels d'antimoine qui est reproductible et comparable aux doses nécessaires à un traitement efficace

## DOSSIER SPÉCIAL : Les parasitoses tropicales

chez l'homme. Mais le manque de données immunologiques pour ces modèles constitue un inconvénient. Les malades atteints de leishmaniose viscérale ne guérissent pas spontanément alors que pour les formes cutanées, les guérisons spontanées sont fréquentes. Un modèle *in vivo* idéal serait celui dans lequel les parasites interagissent avec le système immunitaire de l'hôte et avec les agents chimiothérapeutiques d'une façon comparable à ce qui se passe en clinique. Un modèle immunologiquement adapté à la leishmaniose viscérale serait celui dans lequel l'immunité cellulaire contre les antigènes leishmaniens serait inefficace ; pour la leishmaniose cutanée ce serait un modèle dans lequel l'immunité cellulaire est présente. Ce modèle aurait une métabolisation et une élimination des principes actifs comparable à l'homme. On attend plusieurs semaines avant d'administrer un agent antileishmanien. On évalue soit le nombre de parasites dans la lésion, soit la taille de la lésion elle-même en comparant les animaux traités aux témoins. Récemment, des parasites génétiquement modifiés par introduction dans le génome d'un gène codant pour une protéine fluorescente d'algue ou celui de la luciférase, ont été utilisés pour quantifier plus aisément les parasites *in vitro* et *in vivo* (Serenio, 2001, 2007 ; Singh, 2004).

Selon que la drogue est administrée peu de temps après l'infection ou plus tard, l'expérience évaluera le seul effet de la drogue sur la lésion ou un effet majoré des éventuels mécanismes immunologiques déclenchés chez l'animal sur une lésion plus infectée. Chez l'homme, on ne traite que lorsque les symptômes sont évidents : une lésion viscérale d'une semaine ou cutanée de trois semaines chez l'animal est comparable à la situation clinique.

### LES TRAITEMENTS USUELS

L'antimoine trivalent fût la première molécule utilisée contre les leishmanioses mais elle a été vite abandonnée à cause de sa toxicité. Depuis 1940, les médicaments de première ligne les plus utilisés sont des antimoniés pentavalents, la **N-méthyle glucamine** (Glucantime®) et le **stibogluconate de sodium** (Pentostam®). Ces traitements ont plusieurs désavantages, d'une part le patient doit être hospitalisé car l'administration intraveineuse ou intramusculaire est échelonnée entre 20 à 28 jours (Berman, 2003). D'autre part, ces médicaments montrent plusieurs effets secondaires de début de cure de type anaphylactique comme des douleurs musculaires, des éruptions cutanées, des vomissements, de l'hyperthermie, de la tachycardie et des hémorragies. Les autres effets secondaires surviennent en fin de cure et se traduisent par des signes généraux, des troubles cardiaques, hépatiques, pancréatiques, rénaux et hématologiques (Dedet, 1999). Le problème majeur est la résistance qui émerge chez les parasites. En effet, dans la province du Bihar en Inde, où la leishmaniose viscérale est endémique, 65% des nouveaux cas sont dus à des souches résistantes (Lira et al., 1999 ; Sundar, 2001). Sur le continent américain, certaines souches responsables de la leishmaniose cutanée et mucocutanée montrent également des résistances à ces médicaments (Grogl et al., 1992). Les mécanismes de résistance sont favorisés par différents facteurs, tels que l'état immunitaire des patients et la pharmacocinétique d'élimination du médicament. D'autre part, les différences aux niveaux biochimique et structural de chaque espèce de *Leishmania*,

sont responsables de réponses sélectives face aux médicaments (Croft et al., 2006). Le coût des traitements très élevé pour la majorité des populations contaminées facilite également la progression de la maladie.

Dans les cas où ces médicaments ne sont pas efficaces, les traitements de deuxième intention sont l'Amphotéricine B et la Pentamidine.

L'**Amphotéricine B** est un antibiotique polyénique, puissant antifongique utilisé dans le traitement des mycoses systémiques, et qui inhibe la déméthylation du lanostérol. Ce dernier s'accumule alors de façon anormale et provoque des modifications de la perméabilité de la membrane parasitaire. Cette molécule est utilisée surtout dans le cas de la leishmaniose viscérale (Dedet, 1999). Ce médicament est très efficace avec un taux de guérison de 97% et aucune résistance n'a encore été rapportée (Thakur et al., 1996). L'administration s'effectue par perfusion intraveineuse. Malheureusement, elle montre des effets toxiques rénaux et hématologiques non négligeables. Pour diminuer cette toxicité, certaines formulations lipidiques d'Amphotéricine B ont été élaborées. Les liposomes (AmBisome®) sont les plus efficaces (une dose de 15 mg/kg permet un taux de guérison de 95% sur des patients atteints de leishmaniose viscérale (Berman, 2003) et les moins toxiques mais les coûts très élevés de ces produits ne permettent pas leur usage dans les pays en voie de développement (Guerin et al., 2002).

La **Pentamidine**, est une diamine aromatique synthétisée qui inhibe la synthèse de l'ADN parasitaire par blocage de la thymidine synthétase et par fixation sur l'ARN de transfert. L'administration se fait par perfusion lente, et les effets toxiques dépendants de la dose, apparaissent au cours du traitement atteignant le rein, le pancréas ou les lignées sanguines (Dedet, 1999).

De nouveaux produits ont montré des résultats intéressants.

La **Miltefosine**, une hexadécylphosphocholine vient d'être approuvée en Inde. Son avantage, par rapport aux autres produits, est qu'elle est administrée oralement à une dose de 2,5 mg/kg/jours pendant 28 jours avec 98% de succès avec des effets secondaires négligeables (Berman, 2003). Après des essais de Phase IV, le gouvernement indien a décidé de l'utiliser comme traitement de première ligne depuis 2002 pour traiter la leishmaniose viscérale (Croft et al., 2005). La miltefosine a été utilisée en Colombie, avec un taux de guérison de 94% (Berman 2003). Cette même molécule a fait l'objet d'une étude en Bolivie avec un taux de guérison de 71% sur des patients atteints de LV (Soto et al., 2007). Elle n'est toutefois pas utilisable chez la femme enceinte pour son embryotoxicité relevée chez les animaux.

La **Paromomycine**, plus ancienne, est un antibiotique aminoglycosidique administré par voie parentérale dans des régions où la résistance aux antimoniés est très forte. De plus, des études sur l'efficacité des combinaisons entre la paromomycine et des antimoniés, ont été effectuées en Inde avec 94% de réussite (la dose testée était de 18 mg paromomycine/kg/jour et 20 mg antimoine/kg/jour pendant un période de 21 jours) (Berman, 2003). Des formulations

conditionnées sous forme de crème ont été testées (15% de Paromomycine et 0,5 % de gentamycine) en Colombie sur des patients ayant des lésions cutanées avec un taux de succès de 64% (Croft et Combs, 2003).

L'**imiquimod**, une imidazoquinoline qui induit la production d'oxyde nitrique est utilisée dans les formulations des crèmes pour les verrues génitales. Une concentration élevée de NO est toxique pour les parasites. Des études sur l'administration orale de ce médicament ont montré des taux de guérison de 60% à une dose de 5 mg/kg sur des souris parasitées avec *L. donovani* (Croft et Coombs, 2003). Ce médicament a été testé topiquement en combinaison avec des antimoniés montrant une diminution du temps de guérison des patients atteints de leishmaniose cutanée (Arevalo et al. ; 2001, Croft et al., 2006).

## LES SUBSTANCES NATURELLES EN COURS DE DÉVELOPPEMENT

Trois substances naturelles font l'objet de développements dus aux activités significatives mesurées sur plusieurs modèles animaux de leishmanioses cutanées et viscérales :

- ▶ De la réglisse chinoise a été isolée la Licochalcone A (chalcone prénylée) qui montre une activité intéressante par voie orale sur les leishmanioses viscérales et cutanées. Des dérivés synthétiques oxygénés montrent également une activité *in vivo*. Un dérivé supprime 97% de la charge parasitaire du foie d'un hamster parasité par *L. donovani* à la dose de 20 mg/kg/6 jours par voie intrapéritonéale. Le composé interférerait avec la fonction mitochondriale du parasite (Chen et al, 1993 ; 1994 ; Zhai et al., 1995 ; US Patent 5985935 ; US Patent 6603046). Une entreprise a vu le jour en 2000 au Danemark (<http://www.licapharma.com>) pour développer des produits antiparasitaires dérivés de la licochalcone A
- ▶ Un mélange de saponosides isolés de *Maesa balansea*, une plante médicinale asiatique, a montré une activité significative sur des modèles de leishmanioses viscérales et cutanées accompagnée d'une certaine toxicité. Des études sont en cours en milieu académique pour optimiser l'activité (Germonprez et al., 2005 ; Maes et al., 2004 ; International Patent WO 00/38700)
- ▶ Des quinoléines substituées en deux, isolées d'une plante médicinale utilisée par les indiens Chimanos en Bolivie ont montré une activité sur des modèles de leishmanioses viscérales et cutanées. 12 alcaloïdes quinoléiques ont été isolés de l'espèce *Galipea longiflora* (Rutaceae). C'est un arbre de la région amazonienne, connu localement sous le nom d'Evanta.



1.

2.



© IRD - Michel Sauvain

1. Enquête de terrain avec le tradipraticien Chayahuitas, M. Tangoa Pinsago en compagnie de J. Alban, professeur d'ethnobotanique de l'Université Mayor de San Marcos de Lima

2. Démonstration de l'application de jus exprimé de feuilles de *Piper sp* sur les ulcères provoqués par la *Uta*, nom local de la leishmaniose cutanée au Pérou

3. Village Chayahuitas de Soledad où ont été effectuées les enquêtes de terrain - JEP, 2007, 114, 254-259

4. Séchage des plantes dans le village



3.

4.



© IRD - Michel Sauvain

Cette espèce est utilisée dans la médecine traditionnelle au sein des communautés Tacana, Mosekene et Chimane. Les écorces broyées fraîches et/ou sèches sont utilisées sous forme de cataplasme pour traiter les symptômes de la leishmaniose cutanée. En complément de ce traitement, des tisanes à base de cette plante sont également consommées

Pendant la période 1985-1991, un groupe de chercheurs français et boliviens, travaillant notamment à La Paz au sein de l'IBBA (Instituto Boliviano de la Altura), a confirmé l'activité leishmanicide de l'espèce *Galipea longiflora*. 13 alcaloïdes ont été isolés et identifiés à partir des feuilles, des écorces et des racines de cette plante (Fournet et al., 1993a, Fournet et al., 1989). Trois de ces alcaloïdes, la Chimanine D, la Chimanine B et la 2-*n*-propyl quinoline, se sont montrés très efficaces et faiblement toxiques sur des modèles *in vivo* (Fournet et al., 1994a ; Fournet et al., 1996 ; Fournet et al., 1993a ; Munos et al., 1994). Des travaux se sont poursuivis sur des dérivés de synthèse et ont amené à l'extension des activités biologiques à d'autres pathologies comme HTLV-1 (Fournet et al., 2003). Ces études ont abouti au dépôt de brevets (brevet français FR 9112174 et US Patent 5541196)

L'IIFB (Instituto de Investigaciones Farmaco Bioquimicas) au sein de la Faculté de Pharmacie à La Paz, a poursuivi les travaux sur *G. longiflora* (Guarachi et al., 2008) et des tests d'évaluation antiparasitaires, toxicologiques et pharmacologiques ont été mis en place. L'IIFB a débuté les tests en phase I (traitement sur un nombre réduit de personnes saines) et II (traitement sur des patients sélectionnés en fonction des critères médicaux) des formulations pharmaceutiques à base des alcaloïdes totaux isolés des écorces de l'Evanta (Gimenez et al., 2005).

## LES SUBSTANCES NATURELLES LEISHMANICIDES

Les travaux sur les substances naturelles antileishmaniennes font régulièrement l'objet de revues (Iwu et al., 1994 ; Akendengue et al., 1999 ; de Carvalho et Ferreira, 2001 ; Chan-Bacab et Peña-Rodriguez, 2001 ; Fournet et Muñoz, 2002 ; Rocha et al., 2005).

Dans le tableau 2 sont résumés les principaux résultats concernant l'activité antileishmanienne de substances naturelles isolées de plantes médicinales utilisées en Amérique latine.

Pour en savoir plus sur les travaux de criblage portant sur des extraits de plantes, nous conseillons au lecteur de se reporter à la revue de Rochas et al (2005) qui donne une liste complète des plantes actives étudiées avec la mention de leur région d'origine. Nous citerons quelques travaux récents concernant des criblages d'activité contre la leishmaniose de plantes médicinales originaires des principaux pays d'endémie pour la leishmaniose, la Colombie (Weniger et al., 2001 ; Osorio et al., 2007), le Brésil (Braga et al., 2007), le Pérou (Estevez et al., 2007) ou le Mexique (Peraza-Sánchez et al., 2007).

## LA SÉLECTION DES SUBSTANCES NATURELLES ACTIVES ET LES RELEVÉS D'USAGE

La lecture du tableau 2 amène deux types de commentaires : le premier concerne l'hétérogénéité des résultats biologiques présentés et le second est relatif à la faiblesse des informations ethnobotaniques à la base du choix des plantes médicinales à tester contre la leishmaniose.

La publication de travaux en ethnopharmacologie reposant sur des critères biologiques peu sélectifs a été mise en cause récemment. Les critiques portent sur l'abus des tests cellulaires, le manque de sélectivité des tests utilisés, le petit nombre de confirmations d'activité sur l'animal (Cos et al., 2006 ; Houghton et al., 2007). Cette constatation peut être étendue à de nombreux travaux d'évaluation pharmacologique de composé organiques quel qu'en soit l'origine. Les travaux cités dans cette revue montrent pour beaucoup d'entre eux des limites semblables à celles décrites par les auteurs précédemment cités. Une difficulté supplémentaire en ce qui concerne la leishmaniose est la grande variété biochimique des parasites avec des sensibilités variables aux molécules de référence.

Cette faiblesse des critères de sélection apparaît également dans le choix des plantes à tester. La caractéristique la plus fréquente des travaux reportés ici est l'absence ou la rareté de l'information ethnobotanique qui a amené ce choix. Les informations sur le mode de préparation ou la posologie sont la plupart du temps absentes. Il est souvent mentionné que la plante est utilisée contre les ulcères, ce qui justifierait les essais contre la leishmaniose. Mais ces ulcères de la peau peuvent avoir des étiologies variées : une bactérie, un champignon, un autre protozoaire voire des helminthes.

Lors des enquêtes ethnobotaniques ou ethnomédicales, les concepts médicaux traditionnels se rapportant à la leishmaniose sont peu décrits. Des études de type connaissances, attitudes et pratiques (CAP) pourraient précéder le choix des plantes à tester comme dans le cas de travaux récents sur l'usage de plantes médicinales contre le paludisme en Guyane (Vigneron et al., 2005). Elles seraient basées sur une connaissance pratique de la nosologie de la leishmaniose et de son traitement par les patients atteints de la maladie et les soignants (tradipraticiens, médecine populaire ou familiale). Des enquêtes sur le parcours de soin de personnes atteintes de leishmaniose cutanée permettent de mieux cerner les traitements utilisés (Castillo et al., 2007).

Les traitements classiques doivent être administrés sur de longues périodes pour être efficaces. La durée traditionnelle du traitement doit être mesurée à l'aune de ce fait médical. On peut également souligné que les traitements traditionnels sont dans de nombreux cas des traitements topiques, les leishmanioses cutanées étant les plus fréquentes et les plus aisées à diagnostiquer en Amérique latine (Estevez et al., 2007). La maladie est reconnue traditionnellement sous sa forme cutanée, elle porte des noms populaires spécifiques dans différentes régions d'Amérique tropicale : «uta» au Pérou, «espundia» en Bolivie, «ulcéra del chichero» au Mexique. Les traitements sont souvent peu spécifiques, corrosifs (acide de batterie, latex). Ils font même appel à la cautérisation (poudre de fusil inflam-



© IRD - Michel Sauvain

— *Piper hispidum* var. *hispidum* Sw. [atukan en langue Chayahuitas] dont les feuilles sont utilisées par les Chayahuitas pour traiter les ulcères de la leishmaniose cutanée

mée sur la plaie). Ils sont alors le fait de populations de colons qui sont depuis peu de temps en contact avec la leishmaniose. En l'absence de traitement efficace, la caractéristique de la lésion parasitaire est sa persistance durant plusieurs mois malgré l'emploi d'antibiotiques ou d'antiseptiques, les leishmanies étant insensibles à ce type de produit.

En Guyane française, des travaux d'inventaire et de validation des plantes antiparasitaires (Grenand et *al.*, 1987, Sauvain, 1989) ont permis de définir une nosologie traditionnelle de la leishmaniose. La leishmaniose y est reconnue comme une maladie à part entière par toutes les populations et chaque groupe culturel lui donne un nom.

Chez les Noirs Marrons Ndjuka et Boni ou africains de Guyane, le nom illustre l'écologie de la maladie : *buchi jasi* ou bouton de la forêt. Il en est de même pour les populations créoles, la leishmaniose cutanée est désignée du nom de pian bois ou maladie de la forêt, le mot *pian* signifiant à la fois puant et désignant un petit animal de la forêt à odeur désagréable, *Didelphis marsupialis*. La lésion est souvent surinfectée en raison de la longue durée nécessaire à la cicatrisation et dégage alors une odeur putride. Dans le nom de *tataj jasa* donné par les Saramaka, le mot *jasa* se rapproche du *jasi* ou bouton des autres Noirs Marrons et *tataj*, la liane fait probablement allusion à l'origine forestière de la maladie. Les Wayâpi (groupe amérindien) insistent sur le caractère important de la lésion, le nom de *kalasapau* signifiant grand abcès par rapport aux abcès provoqués par d'autres causes. Les Palikur (autre groupe amérindien) donnent une appellation semblable dans son étymologie à

celle des créoles, *yatuw* désignant à la fois *D. marsupialis* et la leishmaniose. En résumé, la définition traditionnelle de la leishmaniose en Guyane se résume à des lésions cutanées persistantes et caractéristiques, ce qui est très proche de la description que pourrait en faire un dermatologue. Cette étude montre une réelle connaissance de la maladie par des groupes culturels aux traditions peu altérées.

En conclusion, la sélection plus précise des plantes à tester économiserait des efforts qui pourraient être investis dans des études précliniques et cliniques sur les préparations médicinales les plus prometteuses dans le but de proposer des alternatives thérapeutiques réelles.

## THÉRAPIE COMBINÉE À BASE DE SUBSTANCES NATURELLES

La leishmaniose est une parasitose contrôlée par le système immunitaire de son hôte. La leishmanie est également un parasite qui modifie la réponse immunitaire de son hôte en sa faveur pour éviter son élimination par le macrophage. Des études récentes ont apporté la preuve que l'on peut améliorer le traitement des leishmanioses en combinant un parasiticide direct (sels d'antimoine) avec un immuno-modulateur comme l'Imiquimod utilisable par la voie percutanée (Arevalo et *al.*, 2001). Le traitement topique par l'Imiquimod active les macrophages localisés au niveau de l'ulcère qui ainsi tuent les parasites, l'utilisa-

## DOSSIER SPÉCIAL : Les parasitoses tropicales

tion concomitante par voie générale d'un antileishmanien élimine les amastigotes systémiques. Une utilisation uniquement par voie topique d'une combinaison pourrait être fort utile dans le cas de leishmanioses cutanées simples, du fait de la mauvaise observance des traitements donnés par voie générale (El-On, 1988 ; El-On, 2007 ; Llanos-Cuentas, communication personnelle).

Cette approche pourrait être étendue aux substances naturelles (Alavi-Naini, 2008) en s'appuyant sur des résultats obtenus récemment. Une équipe vénézuélienne a montré qu'un extrait d'ail (*Allium sativum*) possède une activité remarquable contre *Trypanosoma cruzi* responsable de la maladie de Chagas. L'ajoène, a été identifié comme le composé responsable de l'activité décrite. L'activité de l'ail a été ensuite montrée contre les parasites de la leishmaniose. Mais la réponse dans le cas de la leishmaniose est plus complexe. Deux types d'actions semblent mis en jeu : une activité parasiticide directe due à l'ajoène (Ledezma et al., 2002) et une réponse indirecte associée à une fraction protéique isolée de l'extrait de l'ail qui oriente la réponse de l'hôte de la leishmaniose vers la stimulation de la voie TH1 permettant la production de NO par la NO synthase du macrophage (Ghazanfari et al., 2007 ; Gamboa-León, 2007).

*Chenopodium ambrosioides* est une plante médicinale abondamment distribuée dans le monde tropical connue pour son activité anthelminthique. Une équipe brésilienne (Franca et al., 1996) a relevé son usage dans le traitement des ulcères de la leishmaniose cutanée dans le cadre d'une enquête qui a concerné l'usage de plantes médicinales chez une centaine de patients du nord-est brésilien. La chénopodiacée est l'une des plantes les plus citées. Des essais sur la souris infectée par *L. amazonensis* ont été effectués pour valider l'usage de l'extrait hydro-alcoolique de la plante (Patrició et al., 2008). Le test a été effectué 6 semaines post-infection par voie orale quotidienne durant 15 jours (5mg/kg) ou par 5 injections intralésionnelles espacées de 4 jours. La lésion est traitée alors qu'elle est déjà développée, situation semblable à la situation réelle. Cela reproduit ce qui se passe chez les patients traités par la médecine traditionnelle. La mesure de l'évolution de la maladie est double et se fait par l'évaluation de la taille de la lésion et de la charge parasitaire à la fin du traitement (patte, ratte et nodules lymphatiques). Elle montre l'efficacité du traitement intralésionnel qui entraîne une diminution du volume des pattes et une baisse de la charge parasitaire dans les organes cibles. Dans ce cas, la production de NO est significativement augmentée dans les macrophages collectés dans le péritoine et dans les nodules lymphatiques.

Il faut également remarquer que des essais ont été conduits par une autre équipe sur l'huile essentielle de *C. ambrosioides* à Cuba (Monzote et al., 2007) avec des résultats contradictoires avec ceux de l'équipe brésilienne. Dans le cas cubain, la voie intralésionnelle ne donne aucun résultat, alors que la voie intrapéritonéale est la plus efficace mais avec des signes de toxicité. La nature différente des extraits peut à elle seule expliquer la discordance des résultats.

L'extrait aqueux de *Kalanchoe pinnata* montre une activité significative sur *L. amazonensis* infectant la souris (traitements par voie orale, péritonéale et percutanée). L'application par voie topique utilise une crème à base de paraffine à 15 % du lyophilisat. La lésion est frottée une minute quotidiennement, durant 18 jours, 30 jours après l'infection. Une activité a été relevée mais de moindre ampleur que l'activité mesurée après administration du lyophilisat par voie orale (Da Silva et al., 1995). L'activité mesurée *in vivo* a été confirmée sur le macrophage infecté. Cette activité cellulaire de l'extrait aqueux a été corrélée à l'augmentation considérable de production de NO par le macrophage (Da Silva et al., 1999). A partir des résultats obtenus *in vitro* sur l'extrait aqueux de *K. pinnata*, des hétérosides actifs de type flavonoïdes ont été isolés. Le composé le plus intéressant, la quercitrine est active sur les amastigotes de *L. amazonensis* infectant le macrophage avec une  $CI_{50}$  de 2  $\mu$ M (1  $\mu$ g/mL). La cytotoxicité est > à 100  $\mu$ g/mL (Muzitano et al., 2006a, 2006b).

Cette plante a également fait l'objet d'une expérimentation préclinique sur un patient atteint de leishmaniose cutanée au Brésil. Il a été traité par voie orale par une prise quotidienne de 15 g de feuille de *K. pinnata*. La croissance de la lésion a été stoppée mais le traitement n'a pas permis sa guérison. Les paramètres biochimiques mesurant une éventuelle toxicité de la préparation chez le patient n'ont pas été altérés (Torres-Santos et al., 2003). Les flavonoïdes ont déjà été reportés comme agissant contre les parasites de la leishmaniose par l'intermédiaire de l'immunomodulation (Kayser et al., 2001 ; Kolodziej et al., 2001 ; Kiderlen et al., 2001). Cette classe de composés pourrait donc jouer le rôle de l'Imiquimod dans une thérapie combinée.

Ces exemples montrent que la stimulation du macrophage entre en jeu dans la réponse de la leishmaniose à certaines substances naturelles. Des plantes médicinales qui n'ont pas montré d'action parasiticide directe (modèles du promastigote ou de l'amastigote axénique) peuvent agir par la stimulation des voies macrophagiques directement ou indirectement. Il est donc intéressant de cribler ces plantes médicinales sur des modèles adaptés. La production de radicaux libres par le macrophage peut être explorée en mesurant la production de NO (Ding et al., 1988), le «burst» oxydatif, émission de lumière par capture des espèces radicalaires (Aponte et al., 2008), la production de TNF- $\alpha$  (Kolodziej et al., 2001) ou la baisse de la production d'urée par le macrophage (Vincendeau, 2003a, 1994).

**En conclusion**, la validation de l'usage des plantes médicinales et la découverte de nouvelles substances actives contre la leishmaniose passent par une meilleure connaissance des usages de ces plantes par les populations concernées (inventaire ethnique par ethnique, enquêtes CAP), par des modèles pharmacologiques plus sélectifs et actualisés tenant de l'interaction de l'hôte et du parasite, et une exigence de qualité des travaux présentés à la communauté scientifique.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Akendengue B., Ngou-Milama E., Laurens A., Hocquemiller R. (1999) Recent advances in the fight against leishmaniasis with natural products, *Parasite* 6, 3-8.
- Alavi-Naini R. (2008) Topical morphine for the treatment of cutaneous leishmaniasis, *Medical Hypotheses* 70, 81-84.
- Alexandre D.-Y., Dedet J.-P., Esterre P. (1988) La leishmaniose en Guyane française. 7. Caractéristiques structurales de quelques sites de contamination humaine en forêt, *Cahiers ORSTOM Entomol Méd Parasitol* 25, 101-109.
- Aponte J.C., Estevez Y., Gilman R.H., Lewis W.H., Rojas R., Sauvain M., Vaisberg A.J., Hammond G.B., Antiinfective and cytotoxic compounds present in *Blepharodon nitidum*, *Planta Medica*, in press.
- Arevalo I., Ward B., Miller R., Meng T.C., Najjar E., Alvarez E., Matlashewski G., Llanos-Cuentas A. (2001) Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator, *Clin Infect Dis* 33, 1847-1851.
- Berman J.D. (1985) "Experimental Chemotherapy of Leishmaniasis" in: *Leishmaniasis*, Eds. Chang K.P. et Bray R.S., Elsevier, 490 p.
- Berman J. (2003) Current treatment approaches to leishmaniasis, *Curr Opin Infect Dis* 16, 397-401.
- Berman J.D., Wyler D.J. (1980) An *in vitro* Model for Investigation of Chemotherapeutic Agents in Leishmaniasis, *J. Infect. Dis* 142, 83-86.
- Bjorvatn B., Neva F.A. (1979) Experimental Therapy of Mice infected with *Leishmania tropica*, *Am J Trop Med Hyg* 28, 480-485.
- Borges-Argáez R, Balnburly L., Flowers A., Giménez-Turba A, Ruiz G., Waterman P.G., Peña-Rodríguez L.M. (2007) Cytotoxic and antiprotozoal activity of flavonoids from *Lonchocarpus* spp., *Phytomedicine* 14, 530-533.
- Braga F.G., Bouzada M.L., Fabri R.L., de O Matos M., Moreira F.O., Scio E., Coimbra E.S. (2007) Antileishmanial and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil, *J Ethnopharmacol* 111, 396-402.
- Brito S., Crescente O., Fernandez A., Coronado A., Rodriguez N. (2006) Efficacy of a kaurenic acid extracted from the Venezuelan plant *Wedelia trilobata* (Asteraceae) against *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Biomedica* 26, 180-187.
- Carmona D., Sáez J., Granados H., Pérez E., Blair S., Angulo A., Figadère B. (2003) Antiprotozoal 6-substituted-5,6-dihydro-alpha-pyrone from *Raimondia cf. monoica*, *Nat Prod Res* 17, 275-280.
- Carvalho P. B., Ferreira E. I. (2001) Leishmaniasis phytotherapy. Nature's leadership against an ancient disease. Review, *Fitoterapia* 72, 599-618.
- Castillo D., Arevalo J., Herrera F., Ruiz C., Rojas R., Rengifo E., Vaisberg A., Lock O., Lemesre J.L., Gornitzka H., Sauvain M. (2007) Spirolactone iridoids might be responsible for the antileishmanial activity of a Peruvian traditional remedy made with *Himatanthus succuba* (Apocynaceae), *Journal of Ethnopharmacology* 112, 410-414.
- Chan-Bacab M.J., Peña-Rodríguez L.M. (2001) Plant natural products with leishmanicidal activity, *Nat. Prod. Rep* 18, 674-688.
- Chen M., Christensen S.B., Blom J., Lemmich E., Nadelmann L., Fich K., Theander T.G., Kharazmi A. (1993) Licochalcone A, a novel antiparasitic agent with potent activity against human pathogenic protozoan species of *Leishmania*, *Antimicrob Agents Chemother* 37, 2550-2556.
- Corraliza I.M., Campo M.L., Soler G., Modolell M. (1994) Determination of arginase activity in macrophages: a micromethod, *Journal of Immunological Methods* 174 : 231-235.
- Croft S.L., Barrett M.P., Urbina J.A. (2005) Chemotherapy of trypanosomiasis and leishmaniasis, *Trends in Parasitology* 21, 508-512.
- Croft S.L., Coombs G.H. (2003) Leishmaniasis-current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs, *Trends Parasitol* 19, 502-508.
- Croft S.L., Sundar S., Fairlamb A.H. (2006) Drug Resistance in Leishmaniasis, *Clinical Microbiology Reviews* 19, 111-126.
- Cunningham A. C. (2002) Parasitic Adaptive Mechanisms in Infection by *Leishmania*, *Experimental and Molecular Pathology* 72, 132-141.
- Da Silva S.A., Costa S.S., Mendonca S.C., Silva E.M., Moraes V.L., Rossi-Bergmann B. (1995) Therapeutic effect of oral *Kalanchoe pinnata* leaf extract in murine leishmaniasis, *Acta Trop* 60, 201-210.
- Da-Silva S.A., Costa S.S., Rossi-Bergmann B. (1999) The anti-leishmanial effect of *Kalanchoe* is mediated by nitric oxide intermediates, *Parasitology* 118, 575-582.
- de Carvalho P.B., Ferreira E.I. (2001) Leishmaniasis phytotherapy. Nature's leadership against an ancient disease, *Fitoterapia* 72, 599-618.
- Dedet J.P. (1999) *Les Leishmanioses*, Ellipses Paris, France.
- Delorenzi J.C., Freire-de-Lima L., Gattass C.R., de Andrade Costa D., He L., Kuehne M.E., Saraiva E.M. (2002) *In vitro* activities of iboga alkaloid congeners coronaridine and 18-methoxycoronaridine against *Leishmania amazonensis*, *Antimicrob Agents Chemother* 46, 2111-2115.
- Delorenzi J.C., Attias M., Gattass C.R., Andrade M., Rezende C., da Cunha Pinto A., Henriques A.T., Bou-Habib D.C., Saraiva E.M. (2001) Antileishmanial activity of an indole alkaloid from *Peschiera australis*, *Antimicrob Agents Chemother* 45, 1349-1354.
- del Rayo Camacho M., Phillipson J.D., Croft S.L., Marley, D., Kirby, G.C., Warhurst, D.C. (2002) Assessment of the antiprotozoal activity of *Galphimia glauca* and the isolation of new nor-secofriedelanes and nor-friedelanes, *J Nat Prod* 65, 1457-1461.
- Desjeux P. (1996) Leishmaniasis Public health aspects and control, *Clinics in Dermatology* 14, 417-423.
- Desjeux P. (2001) Worldwide increasing risk factors for leishmaniasis, *Medical Microbiology and Immunology* 190, 77-79.
- Desjeux P. (2004) Leishmaniasis: current situation and new perspectives, *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 27, 305-318.
- Ding A.H., Nathan C.F., Stuehr D.J. (1988) Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages. Comparison of activating cytokines and evidence for independent production, *Journal of Immunology* 141, 2407-2412.
- Do Socorro S Rosa Mdo S., Mendonça-Filho R.R., Bizzo H.R., de Almeida Rodrigues I., Soares R.M., Souto-Padrón T., Alviano C.S., Lopes A.H. (2003) Antileishmanial activity of a linalool-rich essential oil from *Croton cajucara*, *Antimicrob Agents Chemother* 47, 1895-1901.
- El-On J., Bazarsky E., Sneir R. (2007) *Leishmania major*: *in vitro* and *in vivo* antileishmanial activity of paromomycin ointment (Leshcutan) combined with the immunomodulator Imiquimod, *Exp Parasitol* 116, 156-162.
- El-On J., Jacobs G.P., Weinrauch L. (1988) Topical Chemotherapy of Cutaneous Leishmaniasis, *Parasitology Today* 4, 76-81.
- Esterre P., Chipaux J.P., Lefait J.F., Dedet J.P. (1986) Evaluation d'un programme de lutte contre la leishmaniose cutanée dans un village forestier de Guyane française, *Bull. World Health Org* 64, 559-565.
- Estevez Y., Castillo D., Tangoa Pisango M., Arevalo J., Rojas R., Alban J., Deharo E., Bourdy G., Sauvain M. (2007) Evaluation of the leishmanicidal activity of plants used by Peruvian Chayahuita ethnic group, *Journal of Ethnopharmacol* 114, 254-259.
- Feresin G.E., Tapia A., Sortino M., Zacchino S., de Arias A.R., Inchausti A., Yaluff G., Rodriguez J., Theoduloz C., Schmeda-Hirschmann G. (2003) Bioactive alkyl phenols and embelin from *Oxalis erythrorhiza*, *J Ethnopharmacol* 88, 241-247.
- Ferreira M.E., Rojas de Arias A., Torres de Ortiz S., Inchausti A., Nakayama H., Thouvenel C., Hocquemiller R., Fournet A. (2002) Leishmanicidal activity of two canthin-6-one alkaloids, two major constituents of *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolium*, *Journal of Ethnopharmacol* 80, 199-202.

## DOSSIER SPÉCIAL : Les parasitoses tropicales

- Flores N., Cabrera G., Jimenez I.A., Pinero J., Gimenez A., Bourdy G., Cortez Selva F., Bazzochi I. (2007) Leishmanicidal constituents from the leaves of *Piper rusbyi*, *Planta Medica* 73, 206-211.
- Fournet A., Muñoz V., Manjon A.M., Angelo A., Hocquemiller R., Cortes D., Cavé A., Bruneton J. (1988) Active antihelminthic alkaloids: active *in vitro* against *Leishmania tropica* the protozoa involved in leishmaniasis, *J Ethnopharmacol* 24, 327-335.
- Fournet A., Mahieux R., Fakhfakh M.A., Franck X., Hocquemiller R., Figadère B. (2003) Substituted quinolines induce inhibition of proliferation of HTLV-1 infected cells, *Bioorg Med Chem Lett* 13,891-894.
- Fournet A., Barrios A. A., Muñoz V. (1994a) Leishmanicidal and trypanocidal activities of Bolivian medicinal plants, *Journal of Ethnopharmacol* 41, 19-37.
- Fournet A., Barrios A.A., Muñoz V., Hocquemiller R., Cavé A. (1993b) Effect of some bisbenzylisoquinoline alkaloids on American *Leishmania* spp in BALB/c mice, *Phytotherapy Research* 7, 281-284.
- Fournet A., Barrios A.A., Muñoz V., Hocquemiller R., Roblot F., Cavé A. (1994c) Antileishmanial activity of a tetralone isolated from *Ampelocera edentula*, a Bolivian plant used as a treatment for cutaneous leishmaniasis, *Planta Medica* 60, 8-12.
- Fournet A., Barrios A. A., Munoz V., Hocquemiller R., Roblot F., Cavé A., Richomme P., Bruneton J. (1994b) Antiprotozoal activity of quinoline alkaloids isolated from *Galipea longiflora*, a Bolivian plant used as a treatment for cutaneous leishmaniasis, *Phytotherapy Research* 8, 174-178.
- Fournet A., Ferreira M. E., Rojas De Arias A., Torres De Ortiz S., Fuentes S., Nakayama H., Schinini A., Hocquemiller R. (1996) *In vivo* efficacy of oral and intralesional administration of 2-substituted quinolines in experimental treatment of new world cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania amazonensis*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 40, 2447-2451.
- Fournet A., Gantier J. C., Gautheret A., Leysalles L., Munos M. H., Mayrargue J., Moskowit H., Cave A., Hocquemiller R. (1994c) The activity of 2-substituted quinoline alkaloids in BALB/c mice infected with *Leishmania donovani*, *J. Antimicrob. Chemother* 33, 537-544.
- Fournet A., Hocquemiller R., Roblot F., Cavé A., Richomme P., Bruneton J. (1993a) Les Chimanines, nouvelles quinoléines substituées en 2, isolées d'une plante bolivienne antiparasitaire: *Galipea longiflora*, *Journal of Natural Products* 56, 1547-1552
- Fournet A., Munoz V. (2002) Natural products as trypanocidal, antileishmanial and antimalarial drugs, *Curr Top Med Chem* 2, 1215-1237.
- Fournet A., Vagneur B., Richomme P., Bruneton J. (1989) Aryl-2 et alkyl-2 quinoléines nouvelles isolées d'une Rutacée bolivienne: *Galipea longiflora*, *Canadian Journal of Chemistry* 67, 2116-2118.
- França F., Lago E.L., Marsden P.D. (1996) Plants used in the treatment of leishmanial ulcers due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* in an endemic area of Bahia, Brazil, *Rev Soc Bras Med Trop* 29, 229-232.
- Fuchino H., Koide T., Takahashi M., Sekita S., Satake M. (2001) New sesquiterpene lactones from *Elephantopus mollis* and their leishmanicidal activities, *Planta Med* 67, 647-653.
- Gamboa-León M.R., Aranda-González I., Mut-Martín M., García-Miss M.R., Dumonteil E. (2007) *In vivo* and *in vitro* control of *Leishmania mexicana* due to garlic-induced NO production, *Scand J Immunol* 66, 508-514.
- Garlapati S., Dahan E., Shapira M. (1999) Effect of acidic pH on heat shock gene expression in *Leishmania*, *Mol Biochem Parasitol* 100, 95-101.
- Germonprez N., Maes L., van Puyvelde L., Van Tri M., Tuan D. A., Kimpe N. (2005) *In vitro* and *in vivo* anti-leishmanial activity of triterpenoid saponins isolated from *Maesa balansae* and some chemical derivatives, *Journal of Medicinal Chemistry* 48, 32-37.
- Ghazanfari T., Hassan Z.M., Khamesipour A. (2006) Enhancement of peritoneal macrophage phagocytic activity against *Leishmania major* by garlic (*Allium sativum*) treatment, *J Ethnopharmacol* 103, 333-337.
- Giménez A., Avila J. A., Ruiz G., Paz M., Udaeta E., Ticona J. C., Salamanca E., Paredes C., Rodriguez N., Quints K., Chuqui R., Quenevo C., Dalence M. F., Bascope M. (2005) Estudios Químicos, Biológicos y Farmacológicos de *Galipea longiflora*, Krause, *Revista Boliviana de Química* 22, 94-107.
- Grenand P., Moretti C., Jacquemin H. (1987) *Pharmacopées traditionnelles en Guyane. Créoles, Palikurs, Wayampis*, Paris, Editions de l'ORSTOM, p. 569. (Mémoires, N° 108.)
- Grogl M., Thomason T.N., Franke E.D. (1992) Drug Resistance in Leishmaniasis: Its Implication in Systemic Chemotherapy of Cutaneous and Mucocutaneous Disease, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 47, 117.
- Guarachi M., Paz M., Chuqui R., Sauvain M., Flores N., Alvarez M.T., Giménez A. (2008) *In vitro* production of leishmanicidal alkaloid 2-phenyl-quinoline by *Angostura longiflora* Krause, *Journal of Ethnopharmacol*, in press.
- Guerin P.J., Olliaro P., Sundar S., Boelaert M., Croft S.L., Desjeux P., Wasunna M.K., Bryceson A.D.M. (2002) Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda, *Lancet Infectious Diseases* 2, 494-501.
- Hanson W.L., Chapman W.L., Kinnamon K.E. (1977) Testing of Drugs for Antileishmanial Activity in Golden Hamsters Infected with *Leishmania donovani*, *Int J Parasitol* 7, 443-447.
- Hermoso A., Jiménez I.A., Mamani Z.A., Bazzocchi I.L., Piñero J.E., Ravelo A.G., Valladares B. (2003) Antileishmanial activities of dihydrochalcones from *Piper elongatum* and synthetic related compounds. Structural requirements for activity, *Bioorg Med Chem* 11, 3975-3980.
- Houghton P.J., Howesb M.-J., Lee C.C., Steventon G. (2007) Uses and abuses of *in vitro* tests in ethnopharmacology: Visualizing an elephant, *Journal of Ethnopharmacol* 110, 391-400.
- Kayser O., Kiderlen A.F., Croft S.L. (2003) Natural products as antiparasitic drugs, *Parasitology Research* 90, 55-62.
- Kayser O., Kolodziej H., Kiderlen A.F. (2001) Immunomodulatory Principles of *Pelargonium sidoides*, *Phytotherapy Res* 15, 122-126.
- Kennedy M.L., Cortés-Selva F., Pérez-Victoria J.M., Jiménez I.A., González A.G., Muñoz O.M., Gamarro F., Castanys S., Ravelo A.G. (2001) Chemosensitization of a multidrug-resistant *Leishmania tropica* line by new sesquiterpenes from *Maytenus magellanica* and *Maytenus chubutensis*, *J Med Chem* 44, 4668-4676.
- Kiderlen A.F., Kayser O., Ferreira D., Kolodziej H. (2001) Tannins and Related Compounds: Killing of Amastigotes of *Leishmania donovani* and Release of Nitric Oxide and Tumour necrosis Factor  $\alpha$  in Macrophage *in vitro*, *Zeitung Naturforschung* 56, 444-454.
- Kolodziej H., Kayser O., Kiderlen A.F., Ito H., Hatano T., Yoshida T., Foo L.Y. (2001) Antileishmanial Activity of Hydrolyzable Tannins and their Modulatory Effects on Nitric Oxide and Tumours Necrosis Factor- $\alpha$  Release in Macrophages *in vitro*, *Planta Medica* 67, 825-832.
- Lavaud C., Massiot G., Vasquez C., Moretti C., Sauvain M., Balderrama L. (1995) 4-quinolinone alkaloids from *Dictyoloma peruviana*, *Phytochemistry* 40, 317-320.
- Ledezma E, Jorquera A, Bendezú H, Vivas J, Pérez G. (2002) Antiproliferative and leishmanicidal effect of ajoene on various *Leishmania* species: ultrastructural study. *Parasitol Res* 88, 748-753.
- Le Pont F. (1984) *Contribution à l'épidémiologie de la leishmaniose tégumentaire en Guyane française*, Thèse de doctorat d'Université, Université de Paris XI, France.
- Lira R., Sundar S., Makharia A., Kenney R., Gam A., Saraiva E., Sacks D. (1999) Evidence that the high incidence of treatment failures in Indian kala-azar is due to the emergence of antimony-resistant strains of *Leishmania donovani*, *J Infect Dis* 180, 564-567.
- Maes L., Berghe D. V., Germonprez N., Quirijnen L., Cos P., De Kimpe N., Van Puyvelde L. (2004) *In vitro* and *in vivo* activities of a triterpenoid saponin extract (PX-6518) from the plant *Maesa balansae* against visceral *Leishmania* species, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48, 130.

- Montenegro H., Gutiérrez M., Romero L.I., Ortega-Barría E., Capson T.L., Rios L.C. (2003) Aporphine alkaloids from *Gutteria* spp. with leishmanicidal activity, *Planta Medica* 69, 677-679.
- Monzote L., Montalvo A.M., Scull R., Miranda M., Abreu J. (2007) Activity, toxicity and analysis of resistance of essential oil from *Chenopodium ambrosioides* after intraperitoneal, oral and intralesional administration in BALB/c mice infected with *Leishmania amazonensis*: a preliminary study, *Biomed Pharmacother* 61, 148-53.
- Muhammad I., Bedir E., Khan S.I., Tekwani B.L., Khan I.A., Takamatsu S., Pelletier J., Walker L.A. (2004) A new antimalarial quassinoid from *Simaba orinocensis*, *J Nat Prod* 67, 772-777.
- Munos M. H., Mayrargue J., Fournet A., Gantier J.C., Hocquemiller R., Moskowitz H. (1994) Synthesis of an antileishmanial alkaloid isolated from *Galipea longiflora* and of related compounds, *Chem Pharm Bull* 42, 1914-1916.
- Muñoz V., Moretti C., Sauvain M., Caron C., Porzel A., Massiot G., Richard B., Le Men Olivier L. (1994) Isolation of bis-indole alkaloids with antileishmanian and antibacterial activities from *Peschiera van Heurkii* (Muell. Arg.) L. Allorge, (Syn. *Tabernaemontana van Heurkii*), *Planta Medica* 60, 455-459.
- Muhammad I., Dunbar D.C., Khan S.I., Tekwani B.L., Bedir E., Takamatsu S., Ferreira D., Walker L.A. (2003) Antiparasitic alkaloids from *Psychotria klugii*, *J Nat Prod* 66, 962-967.
- Muzitano M.F., Cruz E.A., de Almeida A.P., Da Silva S.A., Kaiser C.R., Guette C., Rossi-Bergmann B., Costa S.S. (2006a) Quercitrin: an antileishmanial flavonoid glycoside from *Kalanchoe pinnata*, *Planta Med* 72, 81-83.
- Muzitano M.F., Tinoco L.W., Guette C., Kaiser C.R., Rossi-Bergmann B., Costa S.S. (2006b) The antileishmanial activity assessment of unusual flavonoids from *Kalanchoe pinnata*, *Phytochemistry* 67, 2071-2077.
- Neal R.A., Matthews P.J. (1982) *In vitro* antileishmanial Properties of Pentavalent Antimonial Compounds, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Parasitol* 76, 284.
- OPS/OMS (2003) *Ministerio de Salud y Prevision Social, Direccion General de Epidemiologia "Anuario Epidemiologico 2000"*, Organizacion Panamericana de la Salud 24, 75-81.
- Osorio E., Arango G.J., Jiménez N., Alzate F., Ruiz G., Gutiérrez D., Pao M.A., Giménez A., Robledo S. (2007) Antiprotozoal and cytotoxic activities *in vitro* of Colombian Annonaceae, *J of Ethnopharmacol* 111, 630-635.
- Ouellette M., Olivier M., Sato S., Papadopoulou B. (2003) Le parasite *Leishmania* à l'ère de la post-génomique, *M/S: médecine sciences* 19, 900-909.
- Patrício F.J., Costa G.C., Pereira P.V., Aragão-Filho W.C., Sousa S.M., Frazão J.B., Pereira W.S., Maciel M.C., Silva L.A., Amaral F.M., Rebêlo J.M., Guerra R.N., Ribeiro M.N., Nascimento F.R. (2008) Efficacy of the intralesional treatment with *Chenopodium ambrosioides* in the murine infection by *Leishmania amazonensis*, *J of Ethnopharmacol* 115, 313-319.
- Peraza-Sánchez S.R., Cen-Pacheco F., Noh-Chimal A., May-Pat F., Simá-Polanco P., Dumonteil E., García-Miss M.R., Mut-Martín M. (2007) Leishmanicidal evaluation of extracts from native plants of the Yucatan peninsula, *Fitoterapia* 78, 315-318.
- Sacks D., Noben-Trauth N. (2002) The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in Mice, *Nature Reviews*, 2, 845-858.
- Rocha L.G., Almeida J.R., Macêdo R.O., Barbosa-Filho J.M. (2005) A review of natural products with antileishmanial activity, *Phytomedicine* 12, 514-535.
- Salvador M.J., Ferreira E.O., Pral E.M., Alfieri S.C., Albuquerque S., Ito I.Y., Dias D.A. (2002) Bioactivity of crude extracts and some constituents of *Blutaparou portulacoides* (Amaranthaceae), *Phytomedicine* 9, 566-571.
- Sauvain M. (1989) *Etudes de plantes antiparasitaires du plateau des Guyanes en Amazonie : anti-paludiques et anti-leishmaniens*, Thèse de Doctorat de l'Université Paris XI., France.
- Sauvain M., Dedet J.P., Kunesch N., Poisson J., Gayral P., Gantier J.C., Kunesch G. (1993) *In vitro* and *in vivo* leishmanicidal activities of natural and synthetic quinoids, *Phytotherapy Research* 7, 167-171.
- Sauvain M., Gantier J.-C., Gayral P., Kunesch N., Poisson J., Dedet J.-P. (1996) Isolation of Leishmanicidal Triterpens and Lignans from the Amazonian Liana *Doliodocarpus dentatus* (Dilleniaceae), *Phytotherapy Research* 10, 1-4.
- Schmeda-Hirschmann G., Razmilic B.I., Sauvain M., Moretti C., Muñoz V., Ruiz E., Balanza E., Fournet A. (1996) Antiprotozoal activity of Jatrogrossidione from *Jatropha grossidentata* and Jatrophone from *Jatropha isabellii*, *Phytotherapy Research*, 10, 375-378.
- Sereno D., Lemesre J.L. (1997a) Axenically cultured amastigote forms as an *in vitro* model for investigation of antileishmanial agents, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 41, 972-976.
- Sereno D., Lemesre J.L. (1997b) Use of an enzymatic micromethod to quantify amastigote stage of *Leishmania amazonensis in vitro*, *Parasitology Research* 83, 401-403.
- Sereno D., Roy G., Lemesre J.L., Papadopoulou B., Ouellette M. (2001) DNA Transformation of *Leishmania infantum* Axenic Amastigotes and Their Use in Drug Screening, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45, 1168-1173.
- Sereno D., Cordeiro da Silva A., Mathieu-Daude F., Ouassii A. (2007) Advances and perspectives in *Leishmania* cell based drug-screening procedures, *Parasitol Int* 56, 3-7.
- Singh N., Dube A. (2004) Short report: fluorescent *Leishmania*: application to anti-leishmanial drug testing, *Am J Trop Med Hyg* 71, 400-402.
- Soto J., Toledo J., Valda L., Balderrama M., Rea I., Parra R., Ardiles J., Soto P., Gómez A., Molleda F. (2007) Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine, *Clin Infect Dis* 44, 350-356.
- Sundar S. (2001) Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis, *Tropical Medicine and International Health* 6, 849-854.
- Thakur C.P., Sinha G.P., Pandey A.K. (1996) Comparison of regimens of amphotericin B deoxycholate in kala-azar, *Indian J Med Res* 103, 259-263.
- Tiuan T.S., Ueda-Nakamura T., Garcia Cortez D.A., Dias Filho B.P., Morgado-Diaz J.A., de Souza W., Nakamura C.V. (2005) Antileishmanial Activity of Parthenolide, a Sesquiterpene Lactone Isolated from *Tanacetum parthenium*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49, 176-182.
- Torres-Santos E.C., Lopes D., Oliveira R.R., Carauta J.P., Falcao C.A., Kaplan M.A., Rossi-Bergmann B. (2004) Antileishmanial activity of isolated triterpenoids from *Pourouma guianensis*, *Phytomedicine* 11, 114-20.
- Torres-Santos E.C., Moreira D.L., Kaplan M.A., Meirelles M.N., Rossi-Bergmann B. (1999) Selective effect of 2',6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone isolated from *Piper aduncum* on *Leishmania amazonensis*, *Antimicrob Agents Chemother* 43, 1234-1241.
- Torres-Santos E.C., Da Silva S.A.G., Costa S.S., Santos A.P.P.T., Almeida A. P., Rossi-Bergmann B. (2003) Toxicological Analysis and Effectiveness of Oral *Kalanchoe pinnata* on a Human Case of Cutaneous Leishmaniasis, *Phytother Res* 17, 801-803
- Trotter E.R., Peters W., Robinson B.L. (1980) The Experimental Chemotherapy of Leishmaniasis IV. The Development of a Rodent Model for Visceral Infection, *Ann Trop Med Hyg* 74, 127-138.
- Vannier-Santos M.A., Martiny A., de Souza W. (2002) Cell biology of *Leishmania* spp.: invading and evading, *Curr Pharm Des* 8, 297-318.
- Vannier-Santos M.A., Pimenta P.F.P., Souza W. de (1988) Effects of Phorbol Ester on : an Ultrastructural and Cytochemical Study, *J Submicr Cytol Pathol*
- Vigneron M., Deparis X., Deharo E., Bourdy G. (2005) Antimalarial remedies in French Guiana: A knowledge attitudes and practices study, *Journal of Ethnopharmacology* 98, 351-360.
- Vincendeau P., Gobert A.P., Daulouède S., Moynet D., Mossalayi M.D. (2003) Arginases in parasitic diseases, *Trends Parasitol* 19, 9-12.
- Weniger B., Robledo S., Arango G.J., Deharo E., Aragón R., Muñoz V.,

## DOSSIER SPÉCIAL : Les parasitoses tropicales

Callapa J., Lobstein A., Anton R. (2001) Antiprotozoal activities of Colombian plants, *J Ethnopharmacol* 78, 193-200.

Weniger B., Vonthron-Sénécheau C., Arango G.J., Kaiser M., Brun R., Anton R. (2004) A bioactive biflavonoid from *Camptosperma panamense*, *Fitoterapia* 75, 764-767.

Waechter A.I., Ferreira M.E., Fournet A., Rojas de Arias A., Nakayama H.,

Torres S., Hocquemiller R., Cavé A. (1997) Experimental treatment of cutaneous leishmaniasis with argentilactone isolate from *Annona haematantha*, *Planta Medica* 63, 433-435.

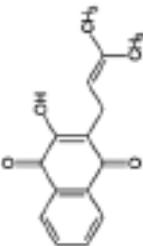
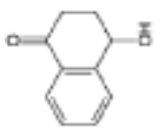
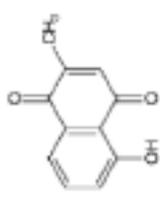
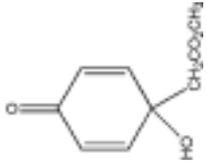
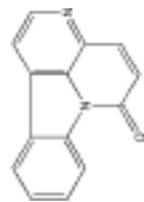
Zhai L., Blom J., Chen M., Christensen S.B., Kharazmi A. (1995) The antileishmanial agent licochalcone A interferes with the function of parasite mitochondria, *Antimicrob Agents Chemother*, 39, 2742-2748.

**Tableau 1** : Classification des principales espèces de *Leishmania* pathogènes pour l'homme, modifiée de Chan-Bacab et Peña-Rodriguez, 2001

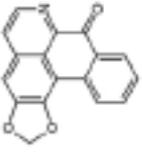
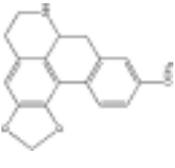
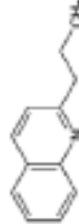
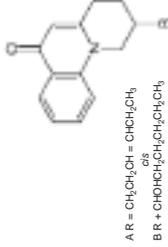
Famille	Genre	Sous-genre	Complexes	Espèces	Leishmanioses prédominantes	
Trypanosomatidae	Leishmania	Leishmania	<i>L. donovani</i>	<i>L. donovani</i> *	LV	
				<i>L. chagasi</i> **	LV	
				<i>L. infantum</i> *	LV	
			<i>L. tropica</i>	<i>L. tropica</i> *	LC	
				<i>L. killicki</i> *	LC	
			<i>L. major</i>	<i>L. major</i> *	LC	
			<i>L. aethiopica</i>	<i>L. aethiopica</i> *	LCD	
		Viannia	<i>L. mexicana</i>	<i>L. mexicana</i> **	LCD	
				<i>L. amazonensis</i> **	LCD	
				<i>L. pifanoi</i> **	LCD	
		Viannia	<i>L. guyanensis</i>	<i>L. venezuelensis</i> **	LCD	
				<i>L. lainsoni</i>	<i>L. lainsoni</i> *	LC
				<i>L. braziliensis</i>	<i>L. braziliensis</i> **	LCM
				<i>L. peruviana</i> **	LC	
Viannia	<i>L. guyanensis</i>	<i>L. guyanensis</i> **	LC			
		<i>L. panamensis</i> **	LC			

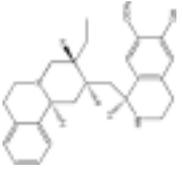
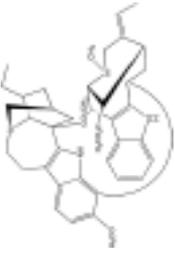
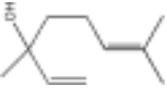
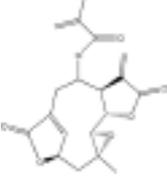
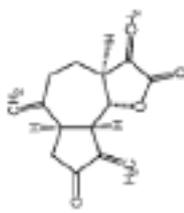
\* Espèces de l'ancien monde ; \*\* Espèces du nouveau monde ; LV leishmaniose viscérale ; LC leishmaniose cutanée ; LCD leishmaniose cutanéodiffuse ; LCM leishmaniose cutanéomuqueuse

Tableau 2 : Substances naturelles isolées de plantes latino-américaines avec activités leishmanicides

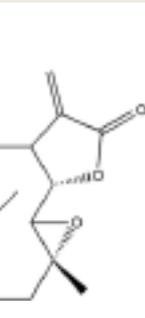
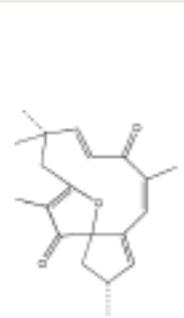
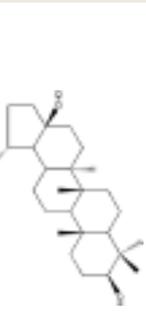
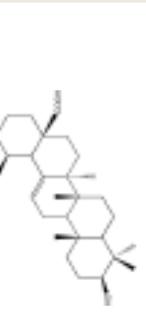
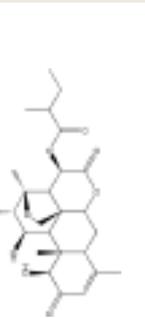
Famille et espèce végétale	Usage traditionnel	Famille chimique et nom de la molécule	Résultats d'activité biologique	Structure
Bignoniaceae <i>Tabebuia impetiginosa</i> .	-	Quinone : Lapachol	<i>In vitro</i> : actif sur des amastigotes intramacrophagiques de <i>L. braziliensis</i> <i>In vivo</i> : le composé administré oralement à des hamsters infectés par <i>L. braziliensis</i> n'empêche pas la formation d'ulcères à une dose de 300 mg/kg/jour administrée pendant 42 jours. (Fournet et Muñoz, 2002)	
Ulmaceae <i>Ampelocera edentula</i>	Ecorces du tronc utilisées par les indiens Chimanes (Bolivie) en cataplasme contre les ulcères de la LC	Quinone : 4-hydroxy-1-tétralone	<i>In vitro</i> : actif sur promastigotes de <i>L. donovani</i> , <i>braziliensis</i> et <i>amazonensis</i> (CI <sub>50</sub> = 10 µg/mL) <i>In vivo</i> : en administration sous-cutanée est actif sur des souris infectées par <i>L. amazonensis</i> et <i>venezuelensis</i> à 25 mg/kg/jour (activité semblable au Glucantime à la dose de 56 mgSb/kg/jour). Administrée par voie intralésionnelle à des souris infectées par <i>L. amazonensis</i> , la quinone est plus active que le Glucantime (50 mg/kg/jour vs. 112 mgSb/kg/jour respectivement) (Fournet et al, 1994c)	
Euphorbiaceae <i>Pera benensis</i>	Ecorces du tronc fraîchement récoltées, utilisées en Bolivie, appliquées directement sur l'ulcère de la LC	Naphtoquinone : Plumbagine	<i>In vitro</i> : actif sur des promastigotes de <i>L. braziliensis</i> , <i>donovani</i> et <i>amazonensis</i> (CI <sub>50</sub> = 5 µg/mL). Actif sur des amastigotes de <i>L. amazonensis</i> et <i>donovani</i> (CI <sub>50</sub> de 0,42 et 1,1 µg/mL respectivement). A 10 µg/mL, l'indice de survie (SI) des parasites est de 16,5% et à cette concentration, il est remarqué une absence de toxicité sur les macrophages. <i>In vivo</i> : activité détectable à 2,5 mg/kg/jour sur <i>L. amazonensis</i> et 5 mg/kg/jour sur <i>L. venezuelensis</i> (Fournet et al, 1992)	
Bignoniaceae <i>Jacaranda copaia</i>	Ecorces de tronc utilisées par les populations créoles de Guyane française contre les ulcères de la LC	Benzoquinone : Jacaranone	<i>In vitro</i> : la jacaranone a montré une activité significative contre les stades promastigotes 1 et amastigotes de <i>L. amazonensis</i> (CI <sub>50</sub> de 20 µM). <i>In vivo</i> : activité confirmée par voie intralésionnelle sur la souris infectée par <i>L. amazonensis</i> . Des dérivés synthétiques ont montré une activité plus importante mais accompagnée d'une importante toxicité cutanée (Sauvain et al, 1993)	
Rutaceae <i>Zanthoxylum chiloperone</i> var. <i>angustifolium</i>	Au Paraguay la décoction des racines est buée contre les crises de paludisme, comme emménagogue et anti-rhumatismal	Alcaloïde Canthine-6-one	<i>In vitro</i> : activité modérée de la Canthine-6-one et de son dérivé méthoxylé sur <i>L. amazonensis</i> , <i>L. braziliensis</i> , <i>L. donovani</i> (100 µg/mL) <i>In vivo</i> : activité non significative sur la souris infectée par <i>L. amazonensis</i> par voie orale (10 mg/kg/14 J) et intralésionnelle (10 mg/kg/4 J) (Ferreira et al., 2002)	

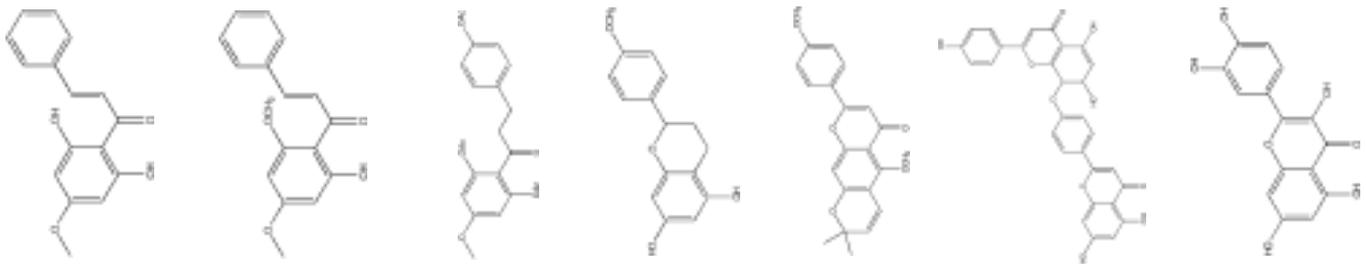
# DOSSIER SPÉCIAL : Les parasitoses tropicales

<p>Annonaceae :  <i>Annona spinescens</i>  <i>Rollinia emarginata</i></p>	<p>Alcaloïde isoquinoléique :                      L'iriodénine</p>	<p><i>In vitro</i> : actif sur des promastigotes de <i>L. donovani</i>, <i>braziliensis</i> et <i>amazonensis</i> avec un <math>CI_{100}</math> = 100 µg/mL (<i>A. spinescens</i>)  <i>In vitro</i> : actif sur des promastigotes de <i>L. donovani</i>, <i>braziliensis</i> et <i>amazonensis</i> avec un <math>CI_{100}</math> = 5 µg/mL (<i>R. emarginata</i>)                      (2 résultats différents pour la même molécule) (Chan-Bacab et Peña-Rodriguez, 2001)</p>	
<p>Annonaceae  <i>Guatteria amplifolia</i></p>	<p>Alcaloïde isoquinoléique :                      Xylopine</p>	<p><i>In vitro</i> : actif sur les promastigotes de <i>L. mexicana</i>, <i>L. panamensis</i> (<math>CI_{50}</math> = 3 µM) avec une faible toxicité sur les macrophages (concentration 37 fois plus importante). (Montenegro et al., Planta Medica 2003)</p>	
<p>Annonaceae,                      Berberidaceae,                      Hernandiaceae,                      Menispermaceae</p>	<p>Alcaloïdes bisbenzyl-isoquinoléiques</p>	<p><i>In vitro</i> : actif sur promastigotes de <i>L. donovani</i>, <i>braziliensis</i> et <i>amazonensis</i> à 10 µg/ml (Fournet et al, 1988, JEP)  <i>In vivo</i> : l'isotétrandrine est presque aussi active (100 mg/kg/j) que le Glucantime (56 mg/kg/j) sur des souris infectées par <i>L. amazonensis</i> (Fournet A. et al. 1993b)</p>	
<p>Rutaceae :  <i>Galipea longiflora</i></p>	<p>Alcaloïdes quinoléiques:                      Chimanine B</p>	<p><i>In vitro</i> : actif sur des promastigotes de <i>L. braziliensis</i>, <i>amazonensis</i> et <i>donovani</i> avec un <math>CI_{90}</math> = 25 µg/mL (Glucantime <math>CI_{90}</math> &gt; 100 µg/mL) (Fournet et al., 1994b)</p>	
<p>Rutaceae  <i>Galipea longiflora</i></p>	<p>Alcaloïdes quinoléiques :                      Chimanine D</p>	<p><i>In vitro</i> : actif sur des promastigotes de <i>L. braziliensis</i>, <i>amazonensis</i> et <i>donovani</i> avec un <math>CI_{90}</math> = 25 µg/mL (Glucantime <math>CI_{90}</math> &gt; 100 µg/mL)                      Subcutanée : à une dose de 0,54 mmol/kg/jour/pendant 10 jours inhibe 86,6% des parasites dans le foie de souris BALB/c infectées avec <i>L. donovani</i> (Glucantime à 56 µg/kg/jour pendant 10 jours inhibe 97,4%) (Fournet et al., 1994b, Fournet et al., 1994c, Fournet et Muñoz, 2002)</p>	
<p>Rutaceae  <i>Galipea longiflora</i></p>	<p>Alcaloïdes quinoléiques :                      2-<i>rr</i>-propyl quinoline</p>	<p><i>In vitro</i> : actif sur des promastigotes de <i>L. braziliensis</i>, <i>amazonensis</i> et <i>donovani</i> avec un <math>CI_{90}</math> = 50 µg/mL (Glucantime <math>CI_{90}</math> &gt; 100µg/mL)                      Oralement : à une dose de 0,54 mM/kg/jour/pendant 10 jours supprime 99,9% des parasites dans le foie de souris BALB/c infectées avec <i>L. donovani</i> (Glucantime à 56 mg/kg/jour pendant 10 jours supprime 89,8%) Fournet et al., 1994b, Fournet et al., 1994c, Fournet et Muñoz, 2002)</p>	
<p>Rutaceae  <i>Dictyoloma peruviana</i></p>	<p>Alcaloïdes pipéridino-quinolinone :                      Dictyolomides A et B</p>	<p><i>In vitro</i> : produisent la lyse totale de promastigotes de <i>L. amazonensis</i> à 100µg/mL. Ils sont moins actifs sur <i>L. braziliensis</i> à la même concentration. Ces composés sont 20 fois moins actifs que la Pentamidine (<math>CI_{100}</math> = 5µg/mL) (Lavaud C. et al., 1995).</p>	 <p>A R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>                      cis                      B R = CHOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></p>

Rubiaceae <i>Psychotria kilgii</i>	Arbuste de l'Amazonie péruvienne, pas d'usage reporté	Alcaloïdes : Benzoquinolizidine	<i>In vitro</i> : la cephaéline est l'alcaloïde le plus actif sur les promastigotes transfectés à la luciférase de <i>L. donovani</i> (CI <sub>50</sub> = 0,03 µg/mL) alors que la cytotoxicité sur cellules VERO est plus faible (CI <sub>50</sub> = 5,3 µg/mL) (Muhammad et al., 2003)	
Apocynaceae <i>Peschiera van heurkii</i>	La plante est médicinale en Bolivie	Alcaloïde indolique : Conocurine	<i>In vitro</i> : actif sur les promastigotes de <i>L. amazonensis</i> et <i>braziliensis</i> à la dose de 10 µg/mL. Actif sur des amastigotes de <i>L. amazonensis</i> à 25 µg/mL avec un indice de Survie (IS) des parasites de 3% <i>In vivo</i> : ce composé est actif par voie intralésionnelle sur les souris BALB/c infectées par <i>L. amazonensis</i> mais il est moins efficace que le Glucantime (Muñoz et al., 1994)	
Apocynaceae <i>Peschiera australis</i>	Chimiotaxonomie	Alcaloïde indolique : Coronaridine	<i>In vitro</i> : actif sur promastigotes et les amastigotes de <i>L. amazonensis</i> (CI <sub>50</sub> = 1,5 µg/mL). Activité forte de la coronaridine à 20 µg/ml avec une élimination à 99% des amastigotes dans le macrophage (Delorenzi et al., 2001 et 2002)	
Euphorbiaceae <i>Croton cajucara</i>	La plante est utilisée couramment au Brésil pour traiter les désordres gastro-intestinaux	Monoterpène : huile essentielle riche en linalool.	Les auteurs ont testé cette huile et le linalool contre les promastigotes de <i>L. amazonensis</i> (CI <sub>50</sub> 8,3 µg/mL et 4,3 µg/mL respectivement) et les amastigotes (CI <sub>50</sub> 22 µg/mL et 15,5 µg/mL respectivement). L'huile essentielle possède une activité parasiticide sur les parasites isolés : 15 ng/ml tue 100% des promastigotes ou des amastigotes en 60 min. L'activité n'a pas été retrouvée sur les macrophages infectés dans les mêmes proportions : un effet maximal de 50 % d'inhibition de la multiplication des amastigotes intramacrophagique est observé à la dose maximale testée (do Socorro et al, 2003)	
Celastraceae <i>Maytenus magellanica</i> et <i>M. chubutensis</i>		Sesquiterpène de type dihydro-β-agarofurane	<i>In vitro</i> : potentialisation par les sesquiterpènes de <i>Maytenus</i> spp de l'action de la daunomycine sur les promastigotes d'une souche de <i>L. tropica</i> multi-résistante (Kennedy et al., 2001)	
Asteraceae <i>Elephantopus mollis</i>	Récoltée au Pérou (Iquitos) nommée lingua de vaca et au Brésil (Bélem), cette herbacée a de nombreux usages médicaux	Sesquiterpène lactone : Elephantopine	<i>In vitro</i> : CI <sub>50</sub> < 0,1 µg/mL sur les promastigotes de <i>L. major</i> . Ces composés sont connus pour posséder une forte cytotoxicité. Pas de données de cytotoxicité reportées (Fuchino et al., 2001)	
Asteraceae <i>Munozia maronii</i>	Pas d'usage en médecine traditionnelle	Sesquiterpène lactone : Déhydrozalanine C	<i>In vitro</i> : actif sur des promastigotes des différents souches avec des CI <sub>50</sub> comprises entre 2,5 et 10 µg/mL. Sur des promastigotes de <i>L. mexicana</i> et <i>amazonensis</i> la CI <sub>90</sub> est de 25 µg/ml <i>In vivo</i> : diminution de la sévérité des lésions causées par <i>L. amazonensis</i> sur des souris BALB/c (Chan-Bacab et Peña-Rodriguez, 2001)	

## DOSSIER SPÉCIAL : Les parasitoses tropicales

<p>Asteraceae <i>Tanacetum parthenium</i></p>	<p>Sesquiterpène lactone : Parthenolide</p>	<p><i>In vitro</i> : actif sur des promastigotes de <i>L. amazonensis</i> (CI<sub>50</sub> = 0,37 µg/mL). Sur la phase intramacrophagique à une concentration de 0,81 µg/mL, l'indice de survie (SI) des parasites est de 50%. Ce composé ne montre pas d'effets toxiques sur des cultures de macrophages (Tirman et al., 2005)</p>	
<p>Euphorbiaceae <i>Jatropha isabelli</i> et <i>grossidentia</i></p>	<p>Diterpène : Jatrophone et jatrogrossidione</p>	<p><i>In vitro</i> : la jatrogrossidione a une forte activité sur les promastigotes de <i>L. amazonensis</i>, <i>braziliensis</i> et <i>chagasi</i> (CI<sub>100</sub> = 0,75 µg/mL). Elle reste également active sur les amastigotes de <i>L. amazonensis</i> infectant le macrophage (CI<sub>50</sub> &lt; 0,25 µg/mL) avec une toxicité sur le macrophage à des concentrations supérieures à 0,5 µg/mL. <i>In vivo</i> : la jatrophone est plus active par voie sous-cutanée à 25 mg/kg/jour sur la souris infectée par <i>L. amazonensis</i> que le glucantime à 112 mg SbV par kg/jour. (Schmeda-Hirschmann et al., 1996)</p>	
<p>Dilleniaceae <i>Dolicoarpus dentatus</i></p>	<p>Triterpènes : Aldéhyde bétulinique</p>	<p><i>In vitro</i> : activité sur le macrophage infecté par les amastigotes de <i>L. amazonensis</i> (12 % de survie à 60 µg/mL). Toxicité observée sur le macrophage (Sauvain et al., 1996)</p>	
<p>Moraceae <i>Pourouma guianensis</i></p>	<p>Les écorces de tronc en infusion utilisées au Brésil pour traiter la dysenterie et les fruits immatures les blessures</p>	<p><i>In vitro</i> : inhibition de la croissance de promastigotes de <i>L. amazonensis</i> à 100 µg/mL par 5 triterpènes. Seuls les acides ursolique et oléanolique présentent une activité sur le macrophage infecté (respectivement CI<sub>50</sub> = 27 µg/mL et 11 µg/mL). Cytotoxicité au dessus de 40 µg/mL (Torres-Santos et al. 2004)</p>	
<p>Simaroubaceae <i>Simaba orinocensis</i></p>	<p>Arbre poussant en Amazonie. Pas d'usage médicinal reporté</p>	<p><i>In vitro</i> : beaucoup plus actif que la pentamidine et l'amphotéricine B sur les promastigotes de <i>L. donovani</i> (CI<sub>50</sub>= 0,035 µg/mL vs CI<sub>50</sub> = 1,6 et 1,1 µg/m). La cytotoxicité sur cellules cancéreuses est moins importante (CI<sub>50</sub> entre 0,3 et 1 µg/mL) (Muhammad et al., 2004)</p>	
<p>Amaranthaceae <i>Blutaparon portulacoides</i></p>	<p>Employée en médecine populaire brésilienne contre les leucorrhées</p>	<p><i>In vitro</i> : activité moyenne d'un mélange d'acyle stéryle glycoside sur les amastigotes axéniques de <i>L. amazonensis</i> (64 % d'inhibition à 14 µg/mL). Pas de mesure de cytotoxicité (Salvador et al., 2002)</p>	
<p>Annonaceae <i>Raimondia cf monoica</i></p>	<p>Récolté en Colombie (zone forestière de Cordoba). Pas d'usage médicinal reporté</p>	<p><i>In vitro</i> : activité intéressante de l'une des pyrones (CI<sub>50</sub> = 0,42 µg/mL mais avec un indice de sélectivité faible de 2,3. CI<sub>50</sub> = 1,0 µg/mL sur monocytes U-937. (Carmona et al., 2003)</p>	
<p>Annonaceae <i>Annona haematantia</i></p>	<p>α, β-lactones insaturées : Argentilactone</p>	<p><i>In vitro</i> : actif sur des promastigotes de <i>L. donovani</i>, <i>amazonensis</i> et <i>L. major</i> <i>In vivo</i> : administration sous-cutanée à des souris infectées par <i>L. amazonensis</i> à la dose de 25 mg/kg/jour pendant 14 jours. Le composé réduit la taille de la lésion (résultats semblables au Glucantime) (Waechter et al., 1997).</p>	



*In vitro* : actif sur les promastigotes (CI<sub>50</sub> = 0,5 µg/mL) et les formes intracellulaires (CI<sub>50</sub> = 24 µg/mL de *L. amazonensis*. L'activité semble spécifique puisque jusqu'à 80 µg/ml, les ultra structures du macrophage hôte ne sont pas affectées (Torres-Santos et al., 1999)

*In vitro* : activité moyenne sur les promastigotes de *L. amazonensis*, *L. donovani* et *L. braziliensis* (CI<sub>50</sub> = 11,2 µM)  
*In vivo* : le composé confirme son activité sur la leishmaniose cutanée de la souris à *L. amazonensis* à la dose de 5 mg/kg par voie sous-cutanée durant 28 jours (Flores et al., 2007).

*In vitro* : actif sur promastigotes de *L. braziliensis* (CI<sub>50</sub> = 2,98 µg/mL), *L. tropica* (CI<sub>50</sub> = 9,29 µg/mL) et *L. infantum* (CI<sub>50</sub> = 9,11 µg/mL). Absence de cytotoxicité sur macrophages aux doses testées (A. Hermoso et al., 2003)

*In vitro* : activité du mélange de deux flavanes sur les amastigotes de *L. amazonensis* infectant le macrophage (CI<sub>50</sub> = 10 µg/mL). Absence de toxicité sur le macrophage à des doses inférieures ou égales à 50 µg/mL (Sauvain et al., 1994)

*In vitro* : activité sur les promastigotes de *L. amazonensis*, *L. braziliensis* et *L. donovani* (CI<sub>50</sub> = 5,6 µg/mL) avec une cytotoxicité plus faible sur cellules tumorales P388 (CI<sub>50</sub> = 34 µg/mL) (Borges-Argáez et al., 2007).

*In vitro* : actif sur amastigotes de *L. donovani* (CI<sub>50</sub> = 3,9 µg/mL), pas de mesure de cytotoxicité (Weniger et al., 2004)

*In vitro* : activité légère sur promastigotes de *L. donovani* (CI<sub>50</sub> = 55 µg/mL). Un composé isolé, la quercétine a une activité réduite (CI<sub>50</sub> = 64 µM) avec un indice de sélectivité de 4 (del Rayo Camacho et al., 2002)

Chalcone :  
2',6'-Dihydro-4'-méthoxy-chalcone

Chalcone :  
Flavokavaine B

Chalcone :  
Dérivés triacétylés de chalcones naturelles

Flavonoïde :  
5,7-dihydroxy-4'-méthoxyflavane

Flavonoïde :  
flavone  
médicinaux reportés.

Flavonoïde lanaroflavone

Flavonoïde :  
Quercétine

Arbuste récolté dans la province de Rio Janeiro (Brésil).  
Pas d'usage médicinal reporté

Arbuste récolté dans la province d'Abel Ituralde, La Paz, Bolivie.  
Pas d'usage médicinal reporté

Arbuste récolté au Pérou.  
Pas d'usage médicinal reporté

Arbuste récolté en Guyane française utilisée contre la LC

Plante récoltée au Yucatan (Mexique).  
Pas d'usage médicinal reporté

Pas d'usage médicinal.  
Source de bois de menuiserie sur la côte pacifique de Colombie

Utilisée en médecine traditionnelle mexicaine contre les douleurs cardiaques, calmer les nerfs, traiter, les diarrhées, le paludisme et les désordres mentaux

Piperaceae  
*Piper aduncum*

Piperaceae  
*Piper rusbyi*

Piperaceae  
*Piper elongatum*

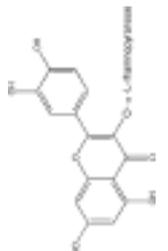
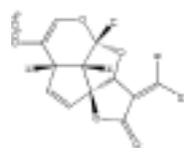
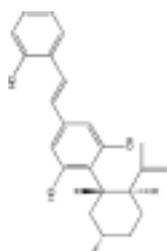
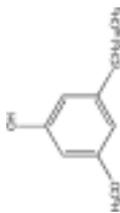
Rubiaceae  
*Faramea guianensis*

Fabaceae  
*Lonchocarpus xulul*  
et *yucatanensis*

Anacardiaceae  
*Campnosperma panamense*

Malpighiaceae  
*Galphimia glauca*

# DOSSIER SPÉCIAL : Les parasitoses tropicales

Crassulaceae <i>Kalanchoe pinnata</i>	Plante médicinale tropicale très utilisée comme cicatrisant	Flavonoïde : Quercitrine	<i>In vitro</i> : la quercitrine est active sur les amastigotes de <i>L. amazonensis</i> infectant le macrophage avec une $CI_{50}$ de 2 $\mu$ M (1 $\mu$ g/mL). La cytotoxicité est > à 100 $\mu$ g/mL (Muzitano et al., 2006a, 2006b) <i>In vivo</i> : activité du lyophilisat de l'extrait aqueux de <i>K. pinnata</i> sur <i>L. amazonensis</i> infectant la souris (traitements par voie orale, péritonéale et percutanée). L'application par voie topique utilise une crème à base de paraffine à 15 % du lyophilisat. La lésion est frottée une minute quotidiennement, durant 18 jours, 30 jours après l'infection. Une activité a été relevée mais de moindre ampleur que l'activité mesurée après administration du lyophilisat par voie orale (Da Silva et al., 1995)	
Apocynaceae <i>Himatanthus sucuuba</i>	Plante médicinale péruvienne utilisée comme cicatrisant par application du latex sur les ulcères cutanés notamment leishmaniens	Spiro lactone iridoïdes : Pluméricine et son isomère	<i>In vitro</i> : actif sur amastigotes axéniques et sur amastigotes infectant les macrophage de <i>L. amazonensis</i> . Activité comparable à celle de l'Amphotéricine B ( $CI_{50}$ = 1 $\mu$ M) (Castillo et al., 2007)	
Fabaceae <i>Machaerium multiflorum</i>	Pas d'indication médicinale. Criblage antiparasitaire et antinfectieux	Machaeridiol B	<i>In vitro</i> : le machaeridiol B présente une activité sur les promastigotes de <i>L. donovani</i> , $CI_{50}$ = 0,9 $\mu$ g/mL, cytotoxicité > 4,7 $\mu$ g/mL (Muhammad et al., 2003)	
Oxalidaceae <i>Oxalis erythrorhiza</i>	La plante est utilisée en Argentine contre les attaques cardiaques provoquées par <i>Trypanosoma cruzi</i>	Alkyl phénol 3-heptadecyl-5-méthoxy-phénol	<i>In vitro</i> : le composé isolé est actif sur les promastigotes de <i>L. amazonensis</i> et de <i>L. donovani</i> avec 100% lyse à 100 $\mu$ g/mL (Feresin et al., 2003)	
Asteraceae <i>Wedelia trilobata</i>	Pas d'information	Acide kaurénique (ent-kaur-16-in-19-oico)	<i>In vitro</i> : activité sur promastigotes et amastigotes de <i>L. braziliensis</i> ( $CI_{50}$ = 0,25 et 0,78 $\mu$ g/mL respectivement). La cytotoxicité sur les macrophages est modérée ( $CI_{50}$ = 25 $\mu$ g/mL). L'activité sur macrophages infectées est moins intéressante proche de la cytotoxicité <i>In vivo</i> : 70 % de réduction de la taille des lésions de la peau de souris BALB/c infectées par <i>L. braziliensis</i> traité par le composé (30mg/kg/J pendant 7 jours (Brito et al., 2006)	