

Activité antiplasmodiale des plantes médicinales d'Afrique de l'Ouest: Revue de la littérature

[Antimalarial activity of medicinal plants from West Africa: A review]

Kodjovi Agbodeka¹, Holaly E. Gbekley¹, Simplicie D. Karou¹⁻², Kokou Anani¹, and Jacques Simpore²

¹Centre de recherche et de Formation sur les Plantes Médicinales, Université de Lomé, Togo

²Centre de Recherche Biomoléculaire Pietro Annigoni, Ouagadougou, Burkina Faso

Copyright © 2017 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: Until now, malaria remains a major public health problem in the intertropical zone. There is an urgent need to identify new anti-malarial drug targets, due to the increasing problem of drug resistance to malaria parasites. Historically, the majority of antimalarial drugs have been derived from medicinal plants or from structures modelled on plant lead compounds. In various West African countries, several plants have been reported to be having antimalarial effects and are being applied traditionally as antimalarial agents.

This review focuses on medicinal plants which are used to treat malaria in West Africa during the period of 2003 to 2015. It also attempts to describe some tests which can be used to evaluate plant extracts for antimalarial activity. One hundred and forty-six herbal plants have been captured in this article due to their local usage as antimalarial agents. Some like *Acanthospermum hispidum* D.C., *Ipomoea senegalensis*, *Pavetta crassipes*, *Croton labatus*, show intense activity against malaria parasites *in vitro* and in experimentally infected mice.

The array of medicinal plants employed as antimalarial agents in West Africa, unveils a promising source for the development of new and better antimalarial drugs. It is vital that the efficacy and safety of traditional medicines be validated and their active constituents be identified in order to establish reliable quality control measures.

KEYWORDS: Ethnomedicine, Plasmodium, antimalarial, Selectivity index, *Croton labatus*.

RÉSUMÉ: Le paludisme reste un problème majeur de santé publique dans la zone intertropicale. En raison du problème de plus en plus croissant de la résistance du Plasmodium aux antipaludiques classiques, il y a urgence de découvertes de nouvelles molécules. Historiquement, la majorité de ces médicaments est synthétisée à partir de plantes médicinales ou calquées sur les structures de leurs composés. Dans divers pays Ouest Africain, plusieurs plantes ont été signalés à avoir des effets antipaludiques et sont utilisées traditionnellement comme antipaludiques.

Cette revue recense et analyse les différentes publications relatives aux plantes médicinales ayant une activité antiplasmodiale en Afrique de l'Ouest au cours de la période de 2003 à 2015. Il tente également de mettre en exergue quelques tests utilisés pour évaluer des extraits de ces plantes. Cent quarante-six plantes médicinales ont été répertoriées. Certains, comme *Acanthospermum hispidum* D.C., *Ipomoea senegalensis*, *Pavetta crassipes*, *Croton labatus*, montrent une intense activité contre le plasmodium *in vitro* et chez des souris infectées expérimentalement.

La gamme de plantes médicinales employées comme antipaludiques en Afrique de l'Ouest, dévoile une source prometteuse pour le développement de nouveaux et de meilleurs médicaments antipaludiques. Il est essentiel que l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments traditionnels soient validées et leurs constituants actifs identifiés afin d'établir des mesures de contrôle de qualité fiables.

MOTS-CLEFS: Ethnomedicine, Plasmodium, antipaludique, Indice de sélectivité, *Croton labatus*.

1 INTRODUCTION

Le paludisme est la maladie parasitaire qui tue le plus dans le monde. En 2013, 216 millions de cas ont été répertoriés avec 528 000 décès dont 90% en Afrique sub-saharienne [1]. Aujourd'hui les antipaludiques les plus utilisés sont les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine et la quinine. Le principal problème dans le traitement est l'apparition de résistance du *Plasmodium* à ces médicaments de synthèse classiques d'où l'urgence de la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques. La méthode ethnopharmacologique est une voie intéressante, notamment pour la recherche de nouveaux antipaludiques [2].

A travers le monde les pharmacopées traditionnelles ont joué et continuent de jouer un rôle très important dans la découverte de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique et particulièrement dans la lutte contre le paludisme. En effet en dépit des avancées scientifiques faites par la médecine moderne, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 80% de la population africaine a toujours recours à la médecine traditionnelle en matière de soins de santé primaires [3].

L'utilisation de plantes médicinales dans la lutte contre le paludisme doit s'appuyer sur des résultats scientifiques de sécurité, d'efficacité et de qualité. C'est ainsi que dans la région ouest africaine, zone d'endémie palustre, de nombreuses recherches scientifiques sont menées sur les plantes médicinales recensées auprès des populations et des tradipraticiens de santé.

Plusieurs revues récentes ont examinés les résultats portant sur les études des plantes utilisées en Afrique pour le traitement du paludisme [4]. D'autres ont montré les activités antiplasmodiales des plantes que ce soit *in vitro* ou *in vivo* ainsi que leurs toxicités en Afrique ou dans certains de ses pays ou régions [5], [6], [7]. Toutefois il n'y a pas encore de revue analysant les travaux des activités antiplasmodiales des plantes en Afrique de l'ouest sur ces dernières années.

Ainsi la présente étude est une analyse des différentes publications pharmacologiques de 2003 à 2015 portant sur les plantes utilisées de façon empirique les traitements antipalustres en Afrique de l'Ouest.

2 MÉTHODE DE L'ÉTUDE

Une recherche systématique a été réalisée dans la base de donnée Pub Med et google scholar en utilisant les mots clés suivants : malaria; West Africa; antimalarial activity; medicinal plants; plant extracts; pour des articles publiés de 2003 à 2015 et certaines références de ces articles. Ces articles sélectionnés portent sur des études ethnobotaniques, les tests antiplasmodiaux *in vitro* et/ou *in vivo*, les molécules isolées de ces plantes et les tests de toxicités.

L'Afrique de l'Ouest représente une des régions d'Afrique où les niveaux de transmission du paludisme sont les plus élevés [8]. Cette zone riche en biodiversité végétale, englobe des pays aux situations socio-économiques précaires. La pharmacopée traditionnelle antipaludique très répandue comprend une grande variété de plantes médicinales.

Suite aux recommandations de l'OMS et aux résultats obtenus par nos prédécesseurs dans plusieurs criblages antiplasmodiaux sur des extraits de plantes et des composés purs [9], [10], l'activité antiplasmodiale des extraits et des composés purs est classifiée comme suit:

Tableau 1: Classification de l'activité antiplasmodiale des extraits de plantes et des composés purs isolés.

Extrait	IC ₅₀ (µg/mL ou µM)	Classification
Bruts (µg/mL)	> 50	Inactif
	15<IC ₅₀ <50	Activité modérée
	5<IC ₅₀ <15	Actif
	<5	Très actif
Composés purs (µM)	>50	Inactif
	11<IC ₅₀ <50	Composé peu actif
	2<IC ₅₀ <11	Composé actif
	<1	Composé très actif (lead compound)

3 RÉSULTATS ET DISCUSSION

Au total 29 articles ont été sélectionnés dans 10 pays d'Afrique de l'Ouest de 2003 à 2015 avec 146 plantes étudiées. Il s'agit du Bénin, du Burkina Faso, de la Côte d'Ivoire, du Ghana, du Mali, du Niger, du Nigeria, du Sénégal, Sierra Leone et du Togo. Nous n'avons pas retrouvé d'articles des autres pays respectant nos critères de sélection dans les bases de données choisies. Le Burkina Faso et le Nigeria ont effectué plus de travaux avec respectivement 6 et 7 articles alors que le Nigeria et la Côte d'Ivoire ont étudié plus de plantes avec respectivement 36 et 38.

Les plantes médicinales sont en générales recensées auprès des populations et des tradipraticiens de santé des zones d'endémie palustre. Les plantes médicinales sont ensuite soumises à un long processus d'études expérimentales précliniques. Toutes les publications ont utilisés les méthodologies classiques de test antiplasmodial comme les méthodes de culture en continue sur des lignés de *Plasmodium falciparum* [11], l'activité *in vitro* utilisant les méthodes radio-isotopiques [12] ou microscopique, la recherche *in vivo* avec référence à l'activité schizocytomale sanguine des extraits de plantes [13]. Si la culture des clones de laboratoire est tout à fait routinière, l'adaptation des isolats de terrain aux conditions de prolifération *in vitro* demeure incertaine et bien souvent infructueuse [14]. De plus, la faiblesse de l'équipement, ainsi que la rareté des ressources dans les laboratoires de ces pays d'endémie palustre, rendent l'adaptation des plasmodies locales particulièrement ardue. Les cultures sont réussies, aussi bien avec la « cloche à bougie » qu'avec un mélange gazeux enrichi en gaz carbonique en présence ou en l'absence de sérum humain dans le milieu de culture [15].

Toutes ces approches de tester les plantes et leurs extraits ont été récemment revues [16]. Dans cette revue les extraits sont considérés comme actifs *in vitro* pour une valeur de IC50 $\leq 5\mu\text{g/ml}$ et *in vivo* quand la parasitémie est réduite de 50%.

L'absence ou le peu de travaux effectués dans d'autres pays est due à l'absence de centre de recherche sur le paludisme ou aux ressources financières limitées accordées à la recherche. C'est le cas du Togo où il n'est pas possible de réaliser jusqu'à ce jour les tests antiplasmodials *in vitro* et *in vivo*.

Les extraits issus de 41 plantes sur 146 étudiées présentent une bonne activité *in vitro* sur des souches de *Plasmodium* au laboratoire avec CI50 des extraits bruts $\leq 5\mu\text{g/ml}$ (tableau 2). Des travaux du Burkina Faso, du Bénin et de la Côte d'Ivoire ont rapporté les plus grands nombres de ces plantes avec respectivement 10, 8 et 8. Donc 28% seulement des plantes présentent une bonne activité. Cependant, pour 72 % des plantes sélectionnées par la méthode ethnopharmacologique (donc qui semblent présenter une efficacité clinique), l'efficacité antipaludique n'a pas pu être mise en évidence *in vitro*. Des études similaires effectuées entre 1997 et 2007 par Soh et al. montrent 15% de plantes efficaces [5]. Selon ces auteurs, plusieurs raisons peuvent être évoquées:

- problème de reproductibilité de la méthode traditionnelle en laboratoire
- dégradation possible du ou des principes actifs au cours de l'extraction
- efficacité dépendante des associations de plantes
- pas d'action directe sur le parasite (symptômes, immunomodulation)...

En effet certains des extraits de plantes sont utilisés par les populations en décoction et en association. C'est l'exemple de « Saye » qui est un remède traditionnel utilisé au Burkina Faso dans le traitement du paludisme. Elle est composée des extraits de *Cochlospermum planchonii* (rhizome), *Cassia alata* (feuille) et *Phyllanthus amarus* (plante entière) [36].

Une autre association de plantes est l'extrait nommé « Agbo Iba » à Imo State au Nigeria. C'est une décoction à base de feuilles de : *Carica papaya*, *Psidium guayava*, *Citrus aurantifolia* et *Azadirachta indica* [39]. Ces associations augmentent l'efficacité des extraits dans le traitement du paludisme selon les auteurs, toutefois leurs activités *in vitro* sur des souches de *plasmodium* restent à prouver.

Toutes les études ont précisé les souches de *Plasmodium* utilisées mais nous n'avons pas retrouvé chez certaines les lignées cellulaires utilisées pour les tests de toxicités *in vitro* (Tableau 2). Les extraits les plus actifs sont retrouvés au Sénégal avec l'extrait de pentane d'*Icacina senegalensis* avec IC50=0,9 $\mu\text{g/ml}$ [19] et au Nigeria avec l'extrait de méthanolique de *Croton labatus* avec IC50=0,38 $\mu\text{g/ml}$ [22]. Ces extraits ont une activité similaire à celle d'*Artemisia annua*. Ceci confirme l'attention dans la recherche de nouvelles molécules antipaludiques.

Peu d'études *in vivo* sur les animaux de laboratoire ont été effectuées : 11 sur 146 (tableau 3). Les extraits sont en général administrés par voie orale sur model murin. L'un des rares à l'être par voie intrapéritonéale est l'extrait éthanolique de *Chlozophora senegalensis*[20]. Pour les administrations orales, aucune toxicité n'a été obtenue mais certaines doses sont très élevées ce qui pourra limiter leur transposition chez l'humain. C'est le cas d'*Acanthospermum histidum* DC où il faut une dose 2000 mg/kg pour obtenir une suppression de la parasitémie d'au moins 50% [21]. Il est à noter que certains de ces extraits

ont une importante activité *in vitro* mais leur activité *in vivo* est très faible. *Aziadiracta indica* est une plante communément utilisée en Afrique ouest-africaine pour le traitement du paludisme. Son extrait a une bonne activité *in vitro* sur le *Plasmodium falciparum* ($2,4 \leq IC_{50} \leq 4,17$). Mais il en faut une importante dose (800 mg/kg) pour avoir une inhibition significative *in vivo* [38].

Les tests d'efficacité thérapeutiques *in vivo* sur des patients paludéens ont été difficiles à réaliser à cause de l'éthique médicale et des pertes de vies. Malgré ces contraintes, une de ces études a été réalisée à Imo state au Nigeria sur l'extrait «Agbo Iba » avec des résultats satisfaisants [39]. Cette décoction a été administrée à 265 volontaires dont 163 sont porteurs de *Plasmodium falciparum* à raison de 200 ml par jour. Après trois jours de traitement, 149 patients sont revenus pour le control. Ils ont tous eu une goutte épaisse négative. Cette étude ne respecte toutefois pas les directives pour la sélection des antipaludéens établies par OMS [40] et décrites en quatre étapes. L'étape 1 stipule que le composé soit actif contre le Plasmodium. La deuxième sélection concerne la qualité et la quantité de l'activité antiplasmodiale et sa comparaison par rapport aux analogues. Le but de la troisième sélection est l'étude du parasite humain et non humain chez les primates avant la quatrième étape qui porte sur le test clinique.

Au mali, les études cliniques ont permis d'évaluer l'évidence ethno-médicale de l'utilisation du décocté d'*Argemone mexicana* dans le traitement du paludisme simple. Les résultats les plus encourageants ont été enregistrés pour les patients de plus de 5 ans, avec 89% de réponses cliniques adéquates [41]. L'étude clinique randomisée contrôlée, a permis de comparer le traitement du paludisme simple présomptif avec le décocté d'*Argemone mexicana* au traitement avec une combinaison thérapeutique à base d'Artémisinine. Dans les deux groupes, l'évolution vers le paludisme sévère, qui était l'indicateur principal retenu, est restée en dessous de 5%, niveau de référence rapporté dans les études internationales [42], [43]. Ces genres d'études méritent d'être menés jusqu'à isolement du principe actif, ce qui n'est généralement pas le cas à cause des multiples difficultés essentiellement matérielles et financières qui s'opposent à la recherche en Afrique.

Plusieurs molécules actives ont tout de même été isolées des plantes médicinales ouest africaines à activité antipalustre étudiées (tableau 4 et figure 1). Parmi ces composées, la majorité des plus actifs sont des alcaloïdes. Des études antérieures ont montré que les alcaloïdes isolées de ces plantes ont un grand potentiel pour le développement de médicaments antipalustres [44].

Tableau 2 : Plantes ouest africaine avec une forte activité antiplasmodiale (IC50 ≤ 5mg/ml)

Plantes	Solvant d'extraction : IC50 (µg/ml) des plantes ; Lignée de <i>P. falciparum</i>	IC50 de test de cytotoxicité(µg/ml) ; Lignée cellulaire	Index de sélectivité	Références
<i>Sida acuta</i>	Ethanol : 4,8 (Nigerian) Eau : 0,92 (Fc M ₂₉)			[17] [18]
<i>Icacina senegalensis</i>	Méthanol : 4,7 Pentane : 0,9	47 (Hepa 1-6 cells) 9 (Hepa 1-6bcells)	> 10	[19]
<i>Chrozophara senegalensis</i>	Eau : 1,6 (FCBI-Colombia)	>100 (Vero cells)	> 53	[120]
<i>Acanthoserimum hispidum</i>	Lactone : 2,33 (3D ₇)	42,87 (W138)	18,4	[21]
<i>D.C.</i>	Dichloromethane : 4,8 (W ₂)	88,32 (W138)		[10]
<i>Croton labatus</i>	Méthanol : 0,38 (3D ₇) Méthanol : 4,9 (3D ₇) Chlorométhylène : 2,8 K1 Chlorométhylène : 3,74(3D ₇)			[22]
<i>Hybanthus enneaspermus</i>	Chlorométhylène : 2,57 (K1)			[22]
<i>Combretum fragrans</i>	Alcaloïde : 3 (K1) Chlorométhylène : 5 (K1)	HepG2 HepG2		[23]
<i>Terminalia macroptera</i>	Acqueux : 1 (W ₂)			[24]
<i>Pavetta crassipes</i>	Chloroforme : 1,23 (W ₂) Chloroforme : 1,02 (D6)			[24]
<i>Anogeissus leiocarpus</i>	MeOH/H ₂ O: 4,9 (W ₂) Chlorométhylène : (3,8 K1)	K562S monocytes		[25] [26]
<i>Canthium multiflorum</i>	Méthanol : 4,69 (Frech clinical strain of <i>P. falciparum</i>)			[27]
<i>Ocimum gratissimum</i>	Ethylacétate : 1,8 (K1)			[28]
<i>Trema orientalis</i>	Hexane : 1,93 (K1)			[28]
<i>Nauclea latifolia</i>	Eau : 0,9 (FCM29 Nigeria)	400 (A375 melanoma)	471,14	[29]
<i>Pavetta corymbosa</i>	Méthanol : 2,042 (Frech clinical stain of <i>P. falciparum</i>)			[30]
<i>Tamarindus indica</i>	Extrait aqueux : 4,786			[30]
<i>Argemone mexica</i>	Méthanol : 1,0 Dichlorométhane : 1,22			[31]
<i>Cassia nigricans</i>	Ethanol : 2,8 (W ₂)			[32]
<i>Sebastiani Chamaelea</i>	Ethanol : 3,3 (W ₂)			[32]
<i>Euphorbia hirta</i>	Ethanol : 3,7 (W ₂)			[32]
<i>Fagara macrophylla</i>	Ethanol: 2.3 (FcB1)	28.5 (L-6)	12	[33]

Tableau 3 : Activité antiplasmodique in vivo et toxicité des plantes médicinales ouest-africaines

Plantes	Solvant d'extraction	Espèces plasmodiale	Dose et voie d'administration	Toxicité in vivo	Références
<i>Picratina nitida</i>	Extrait aqueux Ethanol	Py Pb	90mg/Kg/jour (Orale) 115mg/Kg/jour (Orale)	Non disponible Non disponible	[34] [35]
<i>Momordica balsamina</i>	Extrait aqueux	Pv	100mg/Kg/jour (Orale)	Non toxique sur model murin	[20]
<i>Cochlospermum planchonii</i>	Eau	Pb	112,78mg/kg/jour (Orale)	Non disponible	[36]
<i>Acanthospermum histidum DC</i>	Eau-acide	Pb	2000mg/kg/jour (orale)	Non Toxique	[21]
<i>Chlozophora senegalensis</i>	Ethanol	Pv	10mg/kg/jour (Intrapéritonéale)	Toxique	[20]
<i>Amaranthus spinous</i>	Extrait aqueux	Pv	500mg/kg/jour (Orale)	Non toxique	
<i>Azadiracta indica</i>	Extrait aqueux	Pb	789mg/kg/jour (Orale)	Non toxique sur model murin	[37]
	Eau	Py	800mg/kg/jour (orale)	Non toxique sur model murin	[38]

Py=Plasmodium yoelii nigeriensis. Pb=Plasmodium berghei. Pv=Plasmodium vinkei petteri

Tableau 4 : Activité antiplasmodiale et cytotoxicité des molécules isolées des plantes médicinales ouest africaines

Plantes	Molécule isolée : IC50 (µg/ml) des plantes ; Lignée de <i>P. falciparum</i>	IC50 de test de cytotoxicité (µg/ml) Lignée cellulaire	Index de sélectivité	Références
<i>Acanthospermum hispidum</i>	Alcaloïde : 5,02 (W2)	60,2 (THPI) 79,8 (MHN) 100,8 (HTB66)	12 15,90 20,08	[24]
	Alcaloïde : 4,69 (D6)	60,02 (THPI) 79,8 (MHN) 100,8 (HTB66)		
<i>Cassia siamea</i>	Emodine : 5,000 (K1) Lupéole : 5,000 (K1) Cassiarin A : 0,020			[45]
<i>Combretum fragrans</i>	Alcaloïde : 3 (K1)	HepG2		[23]
<i>Fagara zanthoxyloides</i>	Fagoronine : 0,018 (3D7)			[46]
<i>Morinda lucida</i>	Acide urosilique : 3,100 (CQ-sensitive)			[47]
<i>Pavetta crassipes</i>	Alcaloïde : 1,23 (D6)	46,1 (THPI) 62,7 (MHN) 79,9 (HTB66)	37,8 50,98 64,96	[24]
	Alcaloïde : 1,02 (W2)	46,1 (THPI) 62,7 (MHN) 79,6 (HTB66)	45,20 61,47 78,33	
<i>Picalima nitida</i>	Akuammicine : 0,450 (D6)			[48]
	Akuammine : 0,730 (W2) Alstonine : 0,950 (D6) Picraline : 0,660 (W2) Picratidine : 0,017 (D6) Akuammigine : 0,440 (D6) : 0,530 (W2)			[35]
<i>Quassia amara</i>	Simalikalactone D : 0,010 (FCB1)			[34]
<i>Sida acuta</i>	Cryptolepine : 0,114 (K1) Alcaloïde : 0,050		9,000	[17] [7]

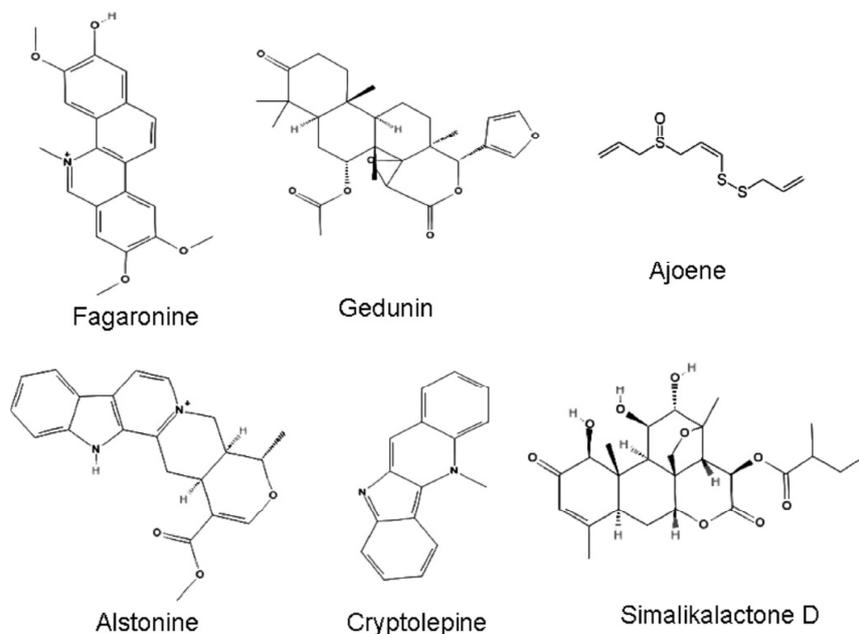


Fig. 1. structure de certains composés chimiques isolés de plantes utilisées pour le traitement du paludisme en Afrique de l'Ouest [45]

4 CONCLUSION

Le présent article fait ressortir des informations sur l'efficacité de différentes plantes médicinales utilisées dans le traitement du paludisme dans la région ouest africaine. Quoique ces plantes soient largement utilisées, bien disponibles et abordables par rapport aux médicaments conventionnels, elles ne sont pas sans inconvénients. Certaines limites concernent la preuve de leur efficacité, le manque de dosage et la sécurité et l'effet à long terme. Ces limites dans la stratégie ethnopharmacologique montrent l'intérêt d'améliorer le concept, et l'obligation de standardiser les procédés, que ce soit dans la sélection des plantes médicinales antipaludiques, ou dans les stratégies d'explorations pharmacologiques. Il est évident que la pharmacopée traditionnelle ouest africaine peut apporter une contribution importante à la découverte de phytomédicaments sûrs, efficaces, de qualité et accessibles pour la prise en charge du paludisme. En outre à l'image de la quinine et de l'artémisinine les plantes médicinales constituent une source de molécules originales avec un large spectre pharmacologique et avec de possibles améliorations chimiques par pharmacomodulation.

5 REFERENCES

- [1] World Health Organization. World Malaria Report: 2014. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2014
- [2] Mok, S. *et al.*, Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* is associated with an altered temporal pattern of transcription. *BMC Genomics*, 2011, 12, 391.
- [3] World Health Organization. Factsheet No. 134. Traditional Medicine. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2008.
- [4] Chinedu E., D Arome, SF Ameh, African Herbal Plants used as Anti-Malarial Agents - A Review, *PharmaTutor*, 2014, 2(3), 47-53
- [5] Soh PN., Benoit-Vical F. Are West African plants a source of future antimalarial drugs? *J Ethnopharmacol.* 2007 Nov 1;114(2):130-40. .
- [6] Adebayo JO, Krettli AU. Potential antimalarials from Nigerian plants: a review. *J Ethnopharmacol.* 2011 Jan 27;133(2):289-302.
- [7] Karou D, Tchacondo T, Ilboudo P, Simpo J, 2011. Sub-Saharan Rubiaceae: A Review of Their Traditional Uses, *Phytochemistry and Biological Activities. Pakistan Journal of Biological Sciences*, 14: 149-169.
- [8] Kleinschmidt I., Omumbo J., Briet O., van de Giesen N., Sogoba N., Mensah N.K., Windmeijer P., Moussa M., Teuscher T. An empirical malaria distribution map for West Africa. *Tropical Medicine and International Health*, 2001. 6, 779–786.
- [9] Jonville M.C., Kodja H., Humeau L., Fournel J., De Mol P., Cao M., Angenot L., Frederich M. Screening of medicinal plants from Reunion Island for antimalarial and cytotoxic activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 2008. 120: 382–386.
- [10] Bero J., Ganfon H., Jonville MC., Frédéric M., Gbaguidi F., DeMol P., Moudachirou M., Quetin-Leclercq J. In vitro antiplasmodial activity of plants used in Benin in traditional medicine to treat malaria. *J Ethnopharmacol.* 2009;122(3):439-44.
- [11] Trager W., Jensen J.B., 1976. Human malaria parasites in continuous culture. *Science* 193, 673–675.
- [12] Desjardins R.E., Canfield C.J., Haynes J.D., Chulay J.D. Quantitative assessment of antimalarial activity in vitro by a semiautomated microdilution technique. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1979; 16, 710–718.
- [13] Peters, W. The chemotherapy of rodent malaria. XII. Substituted tetrahydrofurans, a new chemical family of antimalarials. The action of 2-(*p*-chlorophenyl)-2-(4-piperidyl)-tetrahydrofuran against *Plasmodium berghei* and *Plasmodium chabaudi*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1970. 64, 189–202.
- [14] Druilhe P. et Gentilini M – Culture *in vitro* de *Plasmodium falciparum*. Intérêt et limites – Méthodologie. *Méd Trop.* 1982 ; 42, 437-462.
- [15] Djimde A. A., Kirkman L., Kassambara L., Diallo M., Plowe C. V., Wellems T. E., Doumbo O. K. Culture *in vitro* d'isolats de terrain de *Plasmodium falciparum* au Mali *Bull Soc Pathol Exot*, 2007, 100, 1, 3-5
- [16] Krettli A.U., Adebayo J.O., Krettli L.G. Testing of natural products and synthetic molecules aiming at new antimalarials. *Current Drug Targets*, 2009. 10, 261–270
- [17] Banzouzi JT., Prado R., Menan H., Valentin A., Roumestan C., Mallié M., Pelissier Y., Blache Y. Studies on medicinal plants of Ivory Coast: investigation of *Sida acuta* for in vitro antiplasmodial activities and identification of an active constituent. *Phytomedicine.* 2004;11(4):338-41.
- [18] Karou, D., Dicko, M.H., Sanon, S., Simpo, J., Traore, A.S.. Antimalarial activity of *Sida acuta* Burm. f. (Malvaceae) and *Pterocarpus erinaceus* Poir. (Fabaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 2003. 89, 291–294.
- [19] Sarr SO., Perrotey S., Fall I., Ennahar S., Zhao M., Diop YM., Candolfi E., Marchioni E. *Icacina senegalensis* (Icacinaceae), traditionally used for the treatment of malaria, inhibits in vitro *Plasmodium falciparum* growth without host cell toxicity. *Malar J.* 2011 Apr 11;10:85.
- [20] Benoit-Vical F., Soh PN., Saléry M., Harguem L., Poupat C., Nongonierma R. Evaluation of Senegalese plants used in malaria treatment: focus on *Chrozophora senegalensis*. *J Ethnopharmacol.* 2008;116(1):43-8.

- [21] Ganfon H., Bero J., Tchinda AT., Gbaguidi F., Gbenou J., Moudachirou M., Frédéric M., Quetin-Leclercq J. Antiparasitic activities of two sesquiterpenic lactones isolated from *Acanthospermum hispidum* D.C. *J Ethnopharmacol.* 2012 ;141(1):411-7.
- [22] Weniger B, Lagnika L, Vonthron-Sénécheau C, Adjobimey T, Gbenou J, Moudachirou M, Brun R, Anton R, Sanni A. Evaluation of ethnobotanically selected Benin medicinal plants for their in vitro antiplasmodial activity. *J Ethnopharmacol.* 2004 Feb;90(2-3):279-84.
- [23] Ouattara LP., Sanon S., Mahiou-Leddet V., Gansané A., Baghdikian B., Traoré A., Nébié I., Traoré AS., Azas N., Ollivier E., Sirima SB. In vitro antiplasmodial activity of some medicinal plants of Burkina Faso. *Parasitol Res.* 2014 Jan;113(1):405-16.
- [24] Sanon S., Ollivier E., Azas N., Mahiou V., Gasquet M., Ouattara CT., Nebie I., Traore AS., Esposito F., Balansard G., Timon-David P., Fumoux F. Ethnobotanical survey and in vitro antiplasmodial activity of plants used in traditional medicine in Burkina Faso. *J Ethnopharmacol.* 2003 Jun;86(2-3):143-7.
- [25] Gansané A., Sanon S., Ouattara LP., Traoré A., Hutter S., Ollivier E., Azas N., Traore AS., Guissou IP., Sirima SB., Nebié I. Antiplasmodial activity and toxicity of crude extracts from alternatives parts of plants widely used for the treatment of malaria in Burkina Faso: contribution for their preservation. *Parasitol Res.* 2010;106(2):335-40.
- [26] Vonthron-Sénécheau C., Weniger B., Ouattara M., Bi FT., Kamenan A., Lobstein A., Brun R., Anton R. In vitro antiplasmodial activity and cytotoxicity of ethnobotanically selected Ivorian plants. *J Ethnopharmacol.* 2003 Aug;87(2-3):221-5.
- [27] Akomo EF., Zongo C., Karou SD., Ogame LC., Savadogo A., Atteke C., Traore AS. In vitro antiplasmodial and antibacterial activities of *Canthium multiflorum* Schum and Thonn (Rubiaceae) extracts. *Pak J Biol Sci.* 2009;12(12):919-23.
- [28] Abiodun O., Gbotosho G., Ajaiyeoba E., Happi T., Falade M., Wittlin S., Sowunmi A., Brun R., Oduola A. In vitro antiplasmodial activity and toxicity assessment of some plants from Nigerian ethnomedicine. *Pharm Biol.* 2011 Jan;49(1):9-14.
- [29] Ménan H., Banzouzi JT., Hocquette A., Péliissier Y., Blache Y., Koné M., Mallié M., Assi LA., Valentin A. Antiplasmodial activity and cytotoxicity of plants used in West African traditional medicine for the treatment of malaria. *J Ethnopharmacol.* 2006 Apr 21;105(1-2):131-6.
- [30] Koudouvo K., Karou SD., Ilboudo DP., Kokou K., Essien K., Aklikokou K., de Souza C., Simpore J., Gbéassor M. In vitro antiplasmodial activity of crude extracts from Togolese medicinal plants. *Asian Pac J Trop Med.* 2011 Feb;4(2):129-32.
- [31] Diallo D., Diakite C., Mounkoro PP., Sangare D., Graz B., Falquet J., Giani S: [Knowledge of traditional healers on malaria in Kendi (Bandiagara) and Finkolo (Sikasso) in Mali]. *Mali Med* 2007, 22:1-8
- [32] Nassirou R., Ibrahim M.-L., Moussa I., Mahamadou B., Ilagouma A. T., Abdoulaye A., Oukem-Boyer O., Ikhiri K. In vitro antiplasmodial activity of extracts of plants from traditional pharmacopeia of Niger: *Sebastiania chamaelea* (L.) Müll. Arg., *Euphorbia hirta* L., *Cassia occidentalis* L. and *Cassia nigricans* (Vahl) Greene. *International Journal of Innovation and Applied Studies.* 2015 Vol. 10 No. 2, pp. 498-505
- [33] Zirihi GN., Mambu L., Guédé-Guina F., Bodo B., Grellier P. In vitro antiplasmodial activity and cytotoxicity of 33 West African plants used for treatment of malaria. *J Ethnopharmacol.* 2005 Apr 26;98(3):281-5.
- [34] Bertani, S., Bourdy, G., Landau, I., Robinson, J.C., Esterre, P., Deharo, E., Evaluation of French Guiana traditional antimalarial remedies. *Journal of Ethnopharmacology*, 2005. 98, 45–54
- [35] Okokon J.E., Antia B.S., Igboasoyi A.C., Essien E.E., Mbagwu H.O.. Evaluation of antiplasmodial activity of ethanolic seed extract of *Picralima nitida*. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007a. 111, 464–467.
- [36] Traoré M., Diallo A., Nikièma JB., Tinto H., Dakuyo ZP., Ouédraogo JB., Guissou IP., Guiguemdé TR. In vitro and in vivo antiplasmodial activity of 'saye', an herbal remedy used in Burkina Faso traditional medicine *Phytother Res.* 2008 Apr;22(4):550-1.
- [37] Hilou A., Nacoulma O.G., Guiguemde T.R.. In vivo antimalarial activities of extracts from *Amaranthus spinosus* L. and *Boerhaavia erecta* L. in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 2006. 103, 236–240.
- [38] Isah., A.B., Ibrahim Y.K., Iwalewa E.O.. Evaluation of the antimalarial properties and standardization of tablets of *Azadirachta indica* (Meliaceae) in mice. *Phytotherapy Research* 2003. 17, 807–810.
- [39] Ukaga C.N., Nwoke B., Onyeka P., Anosike J., Udujih O., Udujih O., Obilor R. Nwachukwu M. The use of herbs in malaria treatment in parts of Imo state, Nigeria *Tanzania Health Research Bulletin*, 2006;Vol. 8, No. 3, pp. 183-185
- [40] Chinedu E., D Arome, SF Ameh, African Herbal Plants used as Anti-Malarial Agents - A Review, *PharmaTutor*, 2014, 2(3), 47-53
- [41] WHO. 1973. WHO special programme for Research and Training in Tropical Diseases. Geneva, WHO Press, 1973.
- [42] Willcox M.L., Graz B., Falquet J., Sidibé O., Forster M., Diallo D., *Argemone mexicana* decoction for treatment of uncomplicated falciparum malaria, *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 101, pp. 1190-1198.

- [43] Graz B., Diakite C., Falquet J., Dackuo F., Sidibe O., Giani S., Diallo D. *Argemone mexicana* versus artesunate-amodiaquine for the management of malaria in Mali : policy and public health implications, *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 104 (2010) 33–41.
- [44] Graz B., Kitua Y., Malebo M. To what extent can traditional medicine contribute a complementary or alternative solution to malaria control programmes? *Malaria Journal* 2011, 10(Suppl 1):S6
- [45] Onguéné P., Ntie-Kang F., Likowo Lifongo L., Ndom J., Sippl W., Mbaze L. The potential of anti-malarial compounds derived from African medicinal plants, part I: a pharmacological evaluation of alkaloids and terpenoids. *Malar J.* 2013; 12: 449.
- [46] Ajaiyeoba E.O., Oladepo O., Fawole O.I., Bolaji O.M., Akinboye D.O., Ogundahunsi O.A., Falade C.O., Gbotosho G.O., Itiola O.A., Happi T.C., Ebong O.O., Ononiwu I.M., Osowole O.S., Oduola O.O., Ashidi J.S., Oduola A.M. Cultural categorization of febrile illnesses in correlation with herbal remedies used for treatment in Southwestern Nigeria. *Journal of Ethnopharmacology*. 2003 ; 85, 179–185.
- [47] Kassim O.O., Loyevsky M., Elliott B., Geall A., Amonoo H., Gordeuk V.R.. Effects of root extracts of *Fagara zanthoxyloides* on the in vitro growth and stage distribution of *Plasmodium falciparum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005. 49, 264–268.
- [48] Cimanga R.K., Tona G.L., Mesia G.K., Kambu O.K., Bakana D.P., Kalenda P.D.T., Penge A.O., Muyembe J-J.T., Totté J., Pieters L., Vlietinck A.J. Bioassay guided isolation of antimalarial triterpenoid acids from the leaves of *Morinda lucida*. *Pharmaceutical Biology*. 2006 ; 44, 677–681.
- [49] Okunji, C.O., Iwu, M.M., Ito, Y., Smith, P.L. Preparative separation of indole alkaloids from the rind of *Picralima nitida* (Stapf) T. Durand & H. Durand by pH-Zone-Refining Countercurrent chromatography. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technology* 2005. 28, 775–783.