

Contribution à l'évaluation de la relation structure-activité des extraits aqueux et organiques d'*Hygrophilla Auriculata* : Une plante antipaludique du Bushi - RD Congo

BWAMI MUSOMBWA Mwaty¹, BYUMANINE NTABAZA J. Roger², KWIBE MAYUNGA Daniel³, BAGALWA MASIMANGO J. Jacques⁴, SADIKI MUKOBELWA⁵, CIKURU MUSHAMALIRWA⁶, BILUNGA MAGAMBI MOISE⁷, OCTAVE SHAURI CIZUNGU⁸, and KAISHUSHA MBONY Daniel⁹

¹Assistant 2^e mandant, USK/BUKAVU et chef de Bureau à l'ISTM BUKAVU, RD Congo

²Assistant 2^e mandant, ISTCE/BUKAVU et ISTM/SHABUNDA, RD Congo

³Assistant 2^e mandant, ISTM/UVIRA et UPGL/UVIRA, RD Congo

⁴Attaché des recherches, Labo de Malacologie, CRSN/LWIRO, RD Congo

⁵Assistant 1^e mandant, ISTCE/BUKAVU et USK/BUKAVU, RD Congo

⁶Assistant 2^e mandant, ISTCE/BUKAVU, RD Congo

⁷Assistant 2^e mandant, ISTCE/BUKAVU, RD Congo

⁸Assistant 2^e mandant, ISTCE/BUKAVU, RD Congo

⁹Professeur Docteur à l'UCB/BUKAVU, RD Congo

Copyright © 2019 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: This scientific publishing consisted to evaluate the relationship between chemical structure and pharmacological activities of an antipaludical plant "*Hygrophilla auriculata*". The process consisted to a thin layer chromatography using two standards moderns' drugs with are usually used to treat paludism. Final results revealed factor retention (Rf) similar of quinine sulfate and another equal to the Rf of "L-artem forte". This result leaded us to conclud that there are similarities in chemical structure of some active ingredient of *Hygrophilla auriculata* and the modern antipaludical drugs.

KEYWORDS: relationship chemical-structure, *Hygrophilla auriculata*, paludism, modern drugs, chromatography.

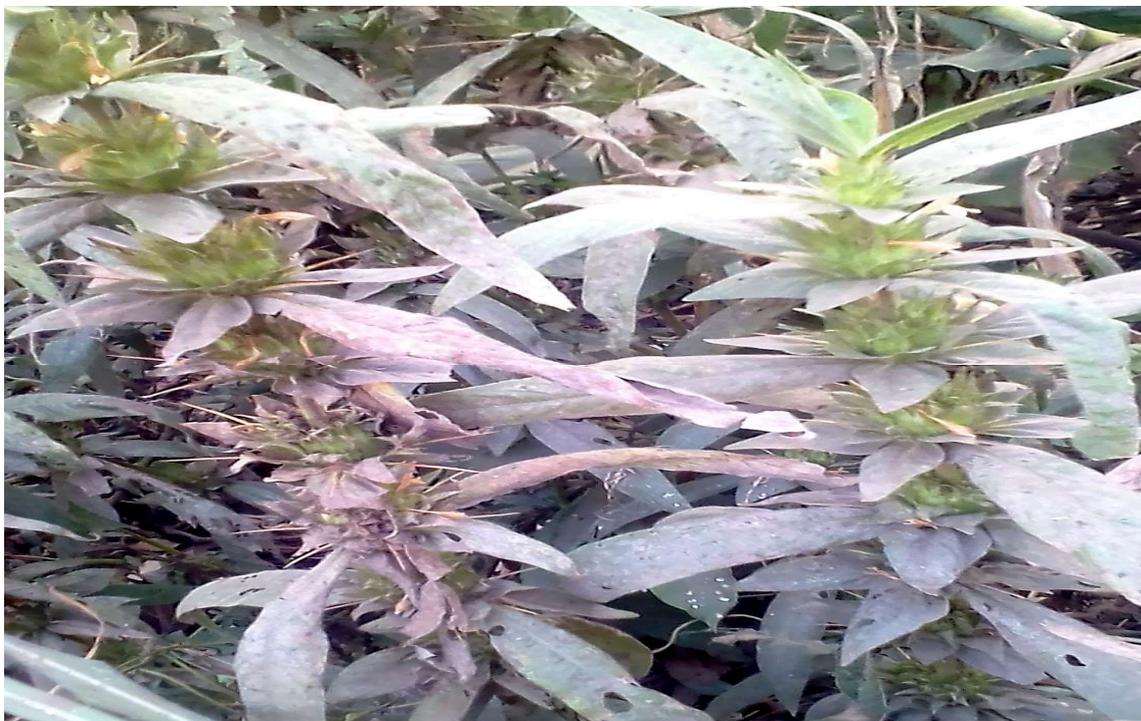
RESUME: Ce travail scientifique intitulé « CONTRIBUTION A L'EVALUATION DE LA RELATION STRUCTURE-ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE DES EXTRAITS AQUEUX ET ORGANIQUE DE *Hygrophilla auriculata*, PLANTE ANTIPALUDIQUE DU BUSHI », a été conçu dans le domaine de la phyto-chimie thérapeutique pour apporter notre contribution à l'usage des médicaments naturels, à la conservation de la nature qui contient les plantes médicinales et à la production des médicaments moins onéreux aux populations de la R.D.C.

Pour y parvenir, nous avons procédé par une chromatographie comparative sur couche mince (CCM) en considérant comme médicaments témoins la quinine sulfate et la L-Artèm forte, des produits les plus utilisés dans le traitement du paludisme en République Démocratique du Congo.

Les résultats obtenus ont relevé 10 spots de rapport frontal différents pour certains et d'autres identiques dont un seul était identique au sulfate de Quinine et un autre identique à la L-Artèm forte.

Ces résultats nous ont amené à conclure qu'il existe une similarité dans la structure chimique de quelques principes actifs contenus dans cette plante avec les médicaments antipaludiques modernes pris comme témoins dans notre étude chromatographique.

MOTS-CLEFS: Relation structure activité, *Hygrophilla auriculata*, paludisme, médicaments modernes, chromatographie.



Hygrophilla Auriculata = Buganga bukali

1 INTRODUCTION

PROBLÉMATIQUE

Du latin « Paludis » = marais et de l'italien « mal aria » = mauvais air, le paludisme est une maladie parasitaire qui affecte l'homme et certaines espèces animales. L'agent causal du paludisme est principalement le plasmodium dont le moustique anophèle femelle est l'agent vecteur.

En effet, le moustique anophèle femelle est, lui aussi contaminé après avoir piqué une personne impaludée pour se nourrir. Il devient alors vecteur des hématozoaires du paludisme. Une autre personne saine qu'elle aura piquée sera contaminée pour cette pathologie. Cela se fait lorsque la victime est en plein repos (sommeil ou autre forme de repos).

Le parasite responsable de cette pathologie est du genre plasmodium dont il en existe plusieurs espèces:

- Plasmodium falciparum : responsable de plusieurs décès
- Plasmodium vivax, plasmodium ovale, plasmodium malaria et plasmodium knowlesi. Ils sont responsables des formes bénignes de malaria (ANONYME, 2013). Le plasmodium berghei ; parasite des hématies des rongeurs que l'on peut inoculer aux animaux de laboratoire comme la souris NMRI, utilisée dans les cultures parasitaires du plasmodium.

Selon les statistiques mondiales de 2005, le nombre d'enfants décédés du paludisme a été chiffré à 306.000 enfants de moins de 5 ans (OMS, 2006).

En 2009, les statistiques mondiales sur le paludisme montrent qu'entre 300 et 500 millions de cas du paludisme sont enregistrés chaque année, causant ainsi entre 1,5 et 2,7 millions de mort. Soit l'équivalent de 40% de la population mondiale (OMS, 2010).

De 2001 à 2015 : les patients suspects du paludisme dans les établissements de santé publique ayant été sous un test de diagnostic par région OMS a s'élève à plus de 650 millions.

Selon les dernières estimations de l'OMS publiées en 2016, il a été constaté plusieurs millions de cas de paludisme et 429.000 décès dus au paludisme au niveau mondial, soit 20,8% de décès. (OMS, 2016)

Il est à noter que le pourcentage de patients suspectés du paludisme dans les institutions de santé publique et ayant été soumis au traitement est en augmentation constante.

En 2015, près de la moitié de la population mondiale était exposé au risque de contracter le paludisme. La plupart des cas du paludisme et de décès dus à cette maladie surviennent en Afrique subsaharienne. Toutefois, l'Asie du Sud-Est, l'Amérique latine et le Moyen Orient sont également affectés. 91 pays étaient confrontés à une transmission continue du paludisme. Certains groupes des populations courent un risque plus élevé, que d'autres de contracter le paludisme et d'être gravement atteints : les nourrissons, les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes, les PVV, les migrants non immunisés, les personnes itinérantes et les voyageurs. En Afrique, la région OMS de l'Afrique supporte une part disproportionnée de la charge mondiale du paludisme.

En 2015, 90% de des cas de paludisme et 92% de décès dus à cette maladie sont survenus dans cette région. (OMS, 2016)

Entre 2010 et 2015, le taux de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans a baissé de 29% au niveau mondial. Toutefois, le paludisme demeure toujours le facteur majeur de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans et un enfant meurt toutes les 2 minutes.

Les rapports de l'OMS de 2005 montrent que 3000 enfants meurent chaque jour de suite du paludisme, soit un enfant toutes les 30 secondes. (DMT/ANTENNA, Nov. 2005).

Selon la ligue contre le paludisme, une famille touchée par la malaria ne récolterait qu'au plus 40% de sa production du fait des journées de travail perdues. (OMS/PNUD, 2010 in CHIZA J. Bout, ISTCE, 2014).

Le calcul du PIB (Produit Intérieur Brut) par l'OMS en 2008) montre que l'Afrique dépasserait de 115 milliards d'Euros son niveau actuel, soit 32% de plus si l'on parvenait à éradiquer le paludisme. (OMS, 2006.....)

En RDC, la transmission du paludisme est quasi-pérenne. Le pays est buté à deux problèmes majeurs concernant le paludisme : le parasite qui y circule appelé plasmodium falciparum est responsable de la forme la plus grave de la maladie dite accès perniciosus et le vecteur ou le moustique qui transmet la maladie est le plus capable. « C'est un mélange explosif ». Les 97% de la population vivent dans les régions où la transmission est permanente (PNLP, 2015). Le paludisme y constitue la première cause de morbidité et de mortalité chez les enfants de 0 à 5 ans, les femmes enceintes, les PVV et les voyageurs non immunisés (APP, 1998).

En 1980, le taux de prévalence était de 33% chez les enfants de 0 à 15 ans. Elles constituent 59% de motif de consultation chez les enfants de 0 à 5 ans et 48% des motifs d'hospitalisation.

En 1997, la conférence des médecins et personnels soignants tenue à Kinshasa sur le paludisme a estimé que plusieurs et surtout 300.000 enfants de 0 à 5 ans sont mort du paludisme au courant de cette année.

En 2000, 86% de cas reçus en salle d'urgence pédiatrique de l'HGR de Kinshasa était dû au paludisme. Dans ce même hôpital, 87% des transfusions administrées sont consécutives à l'anémie palustre (PNLP, 2001). Le nombre de décès était de 467.000 malades parmi lesquels 200.000 enfants de 0 à 5 ans selon le chiffre du ministère. (OMS, 2001)

En 2009, il a été montré que la RDC et le Nigeria totalisent eux seuls chaque année plus de 40% du nombre estimatif total de décès dus au paludisme dans le monde.

La cuvette centrale a une transmission permanente. Elle est une zone d'hyper endémie (50 à 75% de personnes infectées) et d'holoendemie (plus de 75% de personnes infectées). Les 3% restants vivent dans les régions montagneuses de la RDC où le paludisme est instable avec une probabilité de persistance de l'endémie.

Au Sud-Kivu, la transmission est sporadique et saisonnière sur les hauts plateaux de l'Est. Le taux d'inoculation moyenne varie de 2,8 et 620,5 piqûres par personne par 24heures. La division provinciale de la santé signale qu'en 2016, 1.241.679 cas du paludisme ont été enregistrés et 100.550 décès soit 8% de décès et pour le premier trimestre de l'année 2017, la DPS a déjà enregistré 102.077 cas avec 93 décès. (DPS, Sud-Kivu, 2017)

Dans la ville de Bukavu, l'évolution du paludisme suit un rythme de plus en plus inquiétant comme dans tous les milieux surpeuplés à cause des facteurs favorisant le développement des moustiques anophèles : constructions anarchiques, non

utilisation des moustiquaires imprégnés d'insecticides, habitudes ignorantes malgré les conseils donnés par les institutions de santé, pauvreté des habitants jusqu'à manquer des moyens suffisants de lutte.

Au Maniema dans la zone de santé de KALIMA par semaine 55 cas de décès dû au paludisme ont été enregistrés sur 147 reçus souffrant du paludisme en 2013. Alors que dans la zone de santé de KAMPENE une augmentation de cas du paludisme parmi les enfants de 0 à 5 ans avec 800 cas qui augmentent par semaine.

Malgré les mesures de lutte contre le paludisme : distribution gratuite des moustiquaires imprégnés d'insecticides, utilisation des médicaments modernes (A.C.T. ; Quinine...) lors des prises en charge dans les formations sanitaires, le paludisme persiste et la résistance aux antipaludéens est un problème récurrent. Son traitement au moyen des produits synthétiques et semi-synthétiques engendre des effets indésirables tels que le chinconisme pour la prise de la quinine. Ce qui explique d'ailleurs l'échec thérapeutique par abandon du traitement avant d'atteindre la cure.

Il est alors nécessaire de renforcer les mesures de lutte pour endiguer le paludisme. Durant ces 20 dernières années, des recherches ont été entreprises dans le but de découvrir des nouveaux produits de lutte contre le paludisme. Plus précisément des combinaisons à base de l'artémisine, Amodiaquine et autres

Il apparaît de plus en plus que les plantes peuvent constituer une source des produits nouveaux moins onéreux surtout aux populations en développement et efficaces contre la malaria. Lesquelles plantes peuvent être utilisées par des ménages si les scientifiques accompagnent le public par des études préalables visant à confirmer ce qui est préconisé par les tradipraticiens de l'art de guérir.

Pour tout médicament l'activité pharmacologique ou chimiothérapeutique dépend des principes pharmacologiques qui y sont identifiés. Cette activité biologique est fonction de la structure chimique des principes actifs contenus dans un médicament. C'est la relation « structure activité (RSA) ». La RSA est une fonction logarithmique. $\text{Log} \frac{k_1}{k_2} = \sum_{i=1}^n a_i x_i + a_0$ où k_1 et k_2 = constante d'équilibre ou de vitesse.

La quinine possède sa relation structure-activité grâce à la fonction alcool en configuration R et en isomérisation Dextrogyre (D).

STRUCTURE DE LA QUININE

Quant aux terpenoïdes extraits de l'armoise (*Artemisia annua*), l'activité pharmacologique est basée sur la présence de la fonction époxyde qui agit grâce à un pont « peroxyde inhabituel pris comme pharmacophore.

STRUCTURE DE L'ARTEÛSININE

La plante *Hygrophilla auriculata* s'est révélée tributaire des vertus thérapeutiques énormes. En effet, des recherches menées sur elle ont révélés la présence de l'activité antibactérienne analgésique, antimitotique, antihelminthique, antidiabétique, anti-inflammatoire, antipyrétique, diurétique, néphroprotecteur, cytotoxique, antioxydants.

D'autres recherches ont prouvé l'activité antidote (CIMANUKA J. et MANO M. 2014). Une étude ethnobotanique a été réalisée sur la plante *hygrophilla auriculata* par de nombreux chercheurs parmi lesquels nous citons (BALAGIZI et CIFUNDERA 1984, DEFOUR G. 1995).

Une interview accordée aux populations habitants la partie littorale du lac Kivu a révélé l'usage traditionnel de la plante *Hygrophilla uriculata* pour traiter les empoisonnements (MUGULA P.) bouffissures de la face, paludisme, blessure récente (KULIMUSHI de la PHARMAKINA-BKV). C'est dans ce sens que son usage vulgaire en tant qu'antipaludéen a retenu notre attention pour orienter nos recherches sur l'étude de la ressemblance entre la structure chimique des principes actifs contenus dans cette plante avec celles des médicaments modernes utilisés pour traiter la malaria dans les structures sanitaires de la R.D.C.

Le présent travail intitulé a été conçu pour apporter notre contribution à la découverte des nouveaux produits moins onéreux contre le paludisme.

Ceci nous pousse à nous poser des questions ci-après :

1. Y a-t-il une ressemblance entre les structures chimiques des principes actifs contenus dans la plante *hygrophilla auriculata* et les médicaments modernes utilisés dans la prise en charge de la malaria ?
2. Peut-on affirmer que leur activité antipaludique est due à leur structure chimique ?

2 HYPOTHESE

Les extraits aqueux et éthanoliques de la plante *Hygrophilla auriculata* traiteraient le paludisme au même titre ou plus que les médicaments modernes ceci suite à l'existence de similarité des STRUCTURES CHIMIQUES entre ses principes actifs et celles des médicaments modernes.

3 OBJECTIF DU SUJET

Il s'agit d'évaluer la relation entre la structure chimique et l'activité pharmacologique des principes actifs contenus dans la plante *H. Auriculata* et les médicaments modernes utilisés contre le paludisme dans les structures sanitaires du monde en général et de la R.D. Congo en particulier. Il s'agit de la quinine et L-artem forte.

4 INTERET DU SUJET

Ce travail vise à:

1. Apporter notre contribution à la valorisation de la médecine naturelle par un retour à l'usage des produits naturels moins onéreux et moins exigeants du point de vue biologique aux populations des pays en développement.
2. Valoriser les plantes de notre environnement en vue de leur conservation et leur protection.

5 MATERIELS & METHODES

5.1 MATÉRIELS

- Une plaque chromatographique
- Entonnoirs
- Une balance
- Des micropipettes ou tubes capillaires
- Flacon compte-gouttes
- La cuve chromatographique
- 1 crayon + 1 latte graduée
- L'ouate
- Une plaque chauffante
- Les erlenmeyer

5.2 LA MÉTHODE

La méthode utilisée dans ce travail est la chromatographie sur couche mince (CCM). Les étapes de cette méthode sont :

5.2.1 LA PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS

- Récolte de la plante *H. auriculata* dans les champs environnant le lac Kivu.
- Séchage de la plante à l'ombre.
- Broyage de la plante séchée pour obtenir une poudre.
- Macération de 20 g de poudre dans 100 ml d'H₂O pures et 100 ml d'éthanal pendant 24 heures pour obtenir 2 extraits dont l'extrait aqueux et l'extrait éthanolique.
- Après 24h, filtrer les extraits à l'ouate.
- Dissoudre les médicaments témoins dans le méthanol (90%).
- Chauffer les extraits de la plante pour évaporer les solvants.
- Laver le résidu avec l'hexane pour éliminer toute la chlorophylle.
- Récupérer le reste par une solution de méthanol (90%).

5.2.2 PRÉPARATION DE LA PLAQUE CHROMATOGRAPHIQUE

- La plaque chromatographique utilisée est la feuille d'oxyde d'aluminium.
- La zone de 1 cm de bord inférieur sur laquelle nous avons marqué à l'aide d'un crayon, des points équidistants horizontaux de 1 cm selon le nombre d'échantillons à analyser (MICHEL B. 2010 et SKOOG 1987) c'est la ligne de dépôt.
- Tracer la ligne de démarcation sur le bord supérieur de la plaque.

5.2.3 PRÉPARATION DE L'ÉLUANT

L'éluant est un solvant ou un mélange des solvants utilisé pour entraîner les constituants d'un mélange à travers une phase stationnaire (SKOOG, 1987). Pour le présent article, l'éluant que nous avons utilisé est le BAW (Buthanol Acétic acid-Water) dans les proportions de 4 : 1 : 5.

5.2.4 RÉALISATION DE LA CHROMATOGRAPHIE COMPARATIVE SUR COUCHE MINCE (CCM)

5.2.4.1 MODE OPÉRATOIRE

- A l'aide des micropipettes (tubes capillaires) prélever une goutte de chaque échantillon des extraits de la plante *H. auriculata* et des médicaments témoins et les déposer sur points équidistants préalablement marqués au crayon sur la plaque chromatographique.
- Mettre l'éluant dans la cuve chromatographique jusqu'à la hauteur de 0,5 cm.
- Introduire la plaque chromatographique dans le bac de façon que la ligne de dépôt soit à 1 cm de l'éluant et fermer hermétiquement.
- Retirer la plaque dès que le front de l'éluant est à 2 cm du bord supérieur de la plaque.
- Laisser la plaque sécher puis procéder à la révélation.
- Les différentes vitesses de migration des principes actifs aident à déterminer la similarité entre les structures chimiques de ces principes actifs et par analogie l'activité pharmacologique (M. BARDE, 2012).



Fig. 1. Cuve chromatographique

5.2.4.2 RÉVÉLATION

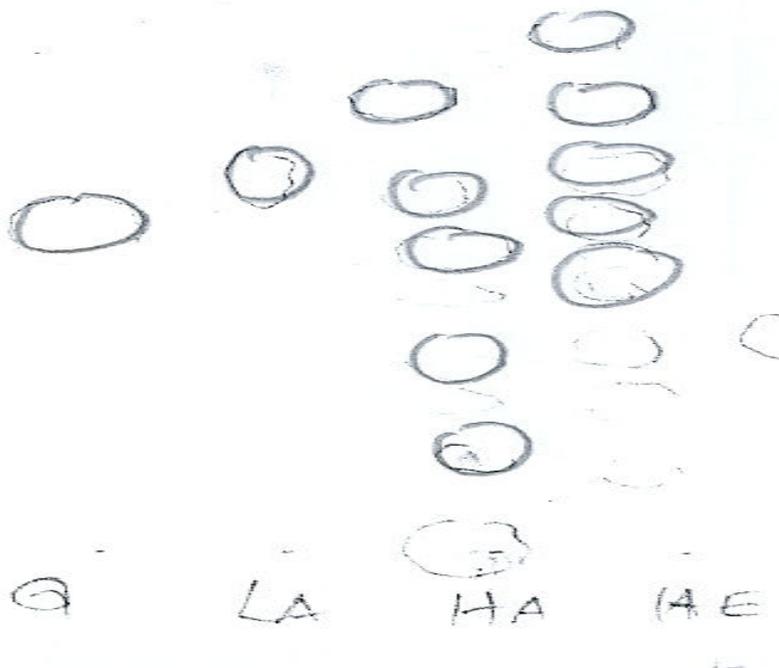
Les chromatogrammes d'espèces chimiques incolores doivent être révélés afin de repérer la position de ces espèces après élution.

On peut utiliser une plaque contenant une substance fluorescente, en présence des radiations UV, ou des révélateurs chimiques tels que la diode (I_2), une solution acidulée de $KMnO_4$ car ils réagissent avec des nombreuses espèces chimiques pour donner des produits colorés.

Après élution, la plaque peut être agitée dans un flacon en verre fermée ou plongée dans une solution acidulée de $KMnO_4$. Des tâches colorées y apparaissent avec 2 révélateurs (MICHEL BARDI, 2010). Pour le présent article la révélation a été faite par la diode (I_2).

6 RESULTATS & DISCUSSION

La chromatographie comparative sur couche mince effectuée au laboratoire de malacologie du CRSN/LWIRO a abouti aux résultats suivants :



Source : Tableau fait par nous sur base des expériences au labo de malacologie du CRSN/LWIRO en avril 2018.

Où HA = Extrait aqueux d'*Hygrophilla auriculata*.

HEt = Extrait éthanolique d'*Hygrophilla auriculata*.

LA : Solution méthanolique de L-artem forte.

Q : Solution méthanolique de sulfate de quinine.

L'analyse du chromatogramme a consisté à mesurer la hauteur (H) parcourue par le solvant et les hauteurs (h) atteintes par les spots (tâches).

L'espèce présente dans chaque tâche étant caractérisée par son rapport frontal (Rf) ou coefficient de rétention.

$$Rf = \frac{h}{H}$$

Où h est la distance parcourue par la substance à analyser ou le standard. H est la distance parcourue par l'éluant.

La fig. 1 fournit alors les résultats suivants de gauche à droite : extraits de la plante *H. auriculata*, les solutions des médicaments témoins tels que le sulfate de quinine et L-artem forte. La hauteur atteinte par la solvant : H = 8 cm. La comparaison des rapports frontaux des diverses substances à identifier avec les deux produits témoins.

Le chromatogramme comporte alors 14 spots ou tâches qui correspondent à des rapports frontaux (Rf) que l'échantillon contient d'espèces chimiques différentes ou identiques selon les hauteurs respectives.

Pour une plaque chromatographique et un éluant donné, le rapport frontal (Rf) ne dépend que de la nature des corps présents dans cet échantillon.

Deux corps présentant le même Rf sur une même plaque sont identiques.

Médicaments témoins		Extraits de la plante H. auriculata											
		Extraits aqueux (HA)					Extrait Ethandique (HE)						
Rf Quin	Rf LArt	Rf1	Rf2	Rf3	Rf4	Rf5	Rf6	Rf7	Rf8	Rf9	Rf10	Rf11	Rf12
0,50	0,56	0,18	0,31	0,42	0,50	0,62	0,25	0,31	0,42	0,56	0,71	0,62	0,73

Source : Tableau fait par nous sur base d'expériences effectués aux labo de malacologie du CRSN/LWIRO le 28 avril 2018.

- La plante H. auriculata possède 12 principes actifs dont 5 p.a dans sont extrait aqueux et 7 dans sont extrait éthanolique.

Les spots observés révèlent que :

- $Rf_4 = Rf_{Quin}$ c'est-à-dire que dans l'extrait aqueux de la plante H. auriculata il y a un composé chimique d'une même activité pharmacologique que celui du sulfate de quinine car leur rapport frontaux sont égaux. Les deux sont alors identiques.
- De même $Rf_9 = Rf_{LArt}$ ce qui signifie que dans l'extrait éthanolique de la plante H. auriculata il y a un principe actif de même activité pharmacologique que celle de la L-artem forte. Aussi se fixant sur un même récepteur, ces principes actifs contenus dans la plante H. auriculata ont même effets que les médicaments antipaludiques modernes : quinine et L-artem forte. D'où leur identité.
- Par ailleurs, des sports révélés dans l'extrait aqueux été dans l'extrait éthanolique, certain ont même rapport frontal : $Rf_2 = Rf_7$, $Rf_3 = Rf_8$, $Rf_5 = Rf_{11}$; d'autres étant différents.

7 CONCLUSION

Le présent travail intitulé : « CONTRIBUTION A L'EVALUATION DE LA RELATION- STRUCTURE ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE DES EXTRAITS AQUEUX & ORGANIQUES DE *Hygrophilla Auriculata* : PLANTE ANTIPALUDIQUE DU BUSHI » avait comme objectif l'étude de la similarité entre le structure chimique de p.a contenus dans cette plante et celle des médicaments antipaludiques couramment utilisés au Sud-Kivu. Les expériences effectuées au laboratoire de malacologie du CRSN LWIRO nous ont conduits aux conclusions suivantes :

- La plante *Hygrophilla Auriculata* contient dix p.a selon les spots qui ont migré.
- Dans l'extrait aqueux de la plante H. auriculata, il y a un spot de rapport frontal identique à celui de la quinine pure : 0,5 c'est-à-dire sur 5 p.a de la plante migré dans l'extrait aqueux, 1 p.a s'est révélé identique, soit $\frac{1}{5} \times 100 = 20\%$ des p.a et possède la même structure chimique que la quinine (sulfate de quinine).
- Dans l'extrait organique de la plante 1 spot a migré avec un rapport frontal (Rf) de 0,56 équivalent à celui du L-Artem fort soit 20% du p.a.
- De ces 12 spots migrés il y a dans les extraits de la plante 2 spots de rapport frontal égal à ceux des médicaments modernes utilisés contre le paludisme soit $\frac{2}{10} = 20\%$ de principe actif.

Ces observations nous conduisent à affirmer la ressemblance de la structure chimique des médicaments modernes utilisés contre le paludisme et celle des quelques contenus des extraits de la plante H. Auriculata.

Cela nous pousse aussi à confirmer son activité antipaludique. Les populations du Sud-Kivu/RDC qui l'utilisent pour se soigner ont donc raison car ses p.a agiraient en synergie. L'isolement de ces p.a et leur étude approfondie contribuerait aussi à découvrir d'avantage des nouveaux produits moins onéreux contre le paludisme.

Les principes actifs non identiques aux antipaludiques modernes seraient aussi utiles pour d'autres fins thérapeutiques.

REFERENCES

- [1] ADOLPHE TOMOSINO & Als (2000) ; physique-chimie (p178-275), Ed. Nathan Paris-France.
- [2] JACQUES PINEL et als (2006) ; Médicaments essentiels, Guide Pratique d'utilisation (p.120 ;113) 4^{ème} édition.
- [3] KADIMA T. (2015) ; Chimie pharmaceutique organique ; Notes inédites U.O.B.
- [4] SUDESHUA SAHA & SAUTANU Paul (2017) ; Potential of *H. Auriculata* (Schumach). Heine as a source of future – cancer drugs. A comprehension review.
- [5] BYUMANINE Roger ans als (2017) ; contribution à l'étude de la Relation-Structure extrait aqueux et organiques de spilantes mauritian.
- [6] OMS (2006) ; Rapport annuel du paludisme, PNUD /R.D. Congo.
- [7] OMS (2010) : World malaria Rapport, PNUD/R.D.C.
- [8] CIMANUKA J. & MANO I (2014); Evaluation de l'activité antidote des extraits d'*Hydrophilla auriculata*, *Microglosa pyrifolia* et *senecio cidomifolium*, plante médicinal du Bushi (Inédit, ISP/BKV).
- [9] BALAGIZI K. & MULLER M. (2007), plantes médicinales du Bushi, Ed. Genès-Italie.
- [10] CHIZA J. Baptista (2014), Evaluation de la prise en charge du paludisme chez les adultes dans la zone urbaine de Kadutu, C.S. FUNU-1/01 – 31/01/2014. Inédit ISTCE /BKV – Uvira.
- [11] Andrew CHEVALIER (2001) ; Encyclopédie des plantes médicinales, Ed. Larousse Bordas.
- [12] LAURENCE M. & SOMOGYI A. (2002), Pharmacologie thérapeutique, Ed.
- [13] Marc TALBERT & als (2009) ; Pharmaco chimique, Ed. Wolten Khuwer France.
- [14] SKOOG & MACKARIE ROCK (1987) ; chimie analytique.
- [15] ANONYMES 2000, 2001, 2003, 2006, 2007, 2010, ... Rappel de l'OMS sur le paludisme.
- [16] HUYNH, THI NGOC (2007), Synthèse et étude de la relation structure activité quantitative d'analogues Benzo [C] Phenanthridinique, Thèse de Doctorat en chimie organique appliquée.
- [17] SOPHIE DECROIX et alii, Chimie terminale S obligatoire, Bordas ,Paris, France, 2007, P.276
- [18] Olivier BOUVRY, ANNABAC 2010 sujets et corrigés la compil' Bac S, Hatier, Paris, France, P.347
- [19] Adolphe TOMASINO et Alii, Physique/Chimie 2^{de}. Ed. NATHAN, 2010, PP178-186
- [20] Dr MAKIRO BUNANI BALTHELEMY, Rapport annuel des activités de la zone de santé de Kadutu à Bukavu/RDC, Inédit, 2016