

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Géraldine DELAHOUSSE

Présentée et soutenue publiquement le 16 Mai 2003

**LES PLANTES A PROPRIETES
ANTIFONGIQUES**

Président : Monsieur C. MERLE, Professeur, Pharmacie Galénique

Membres du Jury : Monsieur P. LE PAPE, Maître de conférences, Parasitologie
Madame S. MESSAOUD, Ingénieur responsable R&D, Near
Madame A. RONDEAU, Pharmacien d'officine

A mes parents pour m'avoir soutenu tout au long de mes études.

A Lionel, Coralie et la petite Axelle.

A Nicolas pour ses encouragements et son amour.

A toute ma famille et à mes grands-parents.

A tous mes amis.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur MERLE,
Qui me fait l'honneur et le plaisir de présider cette
thèse.
Sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur LE PAPE,
Que je remercie pour ses conseils et son aide apportée
dans l'élaboration de ce travail.
Sincère reconnaissance.

A Madame S. MESSAOUD,
Qui me fait l'honneur de participer à ce jury.
Sincères remerciements.

A Madame A. RONDEAU,
Pour sa gentillesse et le plaisir qu'elle me fait d'être
présente au sein du jury.
Sincères remerciements.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	8
CHAPITRE I : MYCOSES ET ANTIFONGIQUES	11
I- LES CHAMPIGNONS	12
I-1- Structures et nutrition	12
I-2- Morphologie	14
I-3- Taxonomie	16
I-4- Habitats et sources d'infestation	20
II- MALADIES FONGIQUES	21
II-1- Les mycoses	21
II-1-1- Mycoses superficielles	21
1) Dermatophytoses	21
2) Candidoses superficielles	24
II-1-2- Mycoses viscérales profondes	27
1) Candidoses systémiques	27
2) Cryptococcoses	27
3) Aspergilloses	28
4) Mycoses rares	29
II-1-3- Facteurs favorisant les mycoses	30
II-2- Les mycotoxicoles	31
II-2-1- Mycotoxines et risques alimentaires	31
1) Définition	31
2) Métabolisme, voies d'élimination des mycotoxines et effets sur la santé	32
3) Principales classes de mycotoxines	33
II-2-2- La prévention et les procédés de décontamination	37
1) Contrôle du développement des moisissures	37
2) Traitement limitant les effets des mycotoxines	38
III- CONTROLE DES CHAMPIGNONS	41
III-1- Les antifongiques naturels	41
III-2- Les antifongiques de synthèse	45
IV- METHODES D'EVALUATION D'UNE ACTIVITE ANTIFONGIQUE	46

CHAPITRE II : PLANTES A ACTIVITE ANTIFONGIQUE	48
I- METHODOLOGIE	49
II- RESULTATS ET DISCUSSION	51
II-1- Objectifs des travaux publiés	51
II-1-1- Etude sur la médecine traditionnelle	51
II-1-2- Sensibilité des champignons opportunistes	52
II-1-3- Valorisation de plantes en particulier	53
II-2- Etude du spectre d'activité	53
II-3- Diversité des approches	53
II-4- Aspects botaniques	54
II-4-1- Aspects quantitatifs	54
1) Les ordres, familles et genres regroupant le plus grand nombre d'espèces	55
2) Les ordres et espèces cités dans le plus grand nombre de publications	56
II-4-2- Parties de la plante évaluées	64
II-4-3- Les extraits	67
II-4-4- Les composés	69
II-5- Les cibles fongiques	72
II-5-1- Les techniques d'évaluation	72
1) Méthodes	72
2) Antifongiques de références	75
3) Expression des résultats	77
II-5-2- Les champignons	78
1) Principales divisions et classes étudiées	78
2) Les genres les plus étudiés	79
3) Les espèces les plus étudiées	80
II-6- Les plantes à activité antifongique	80
II-6-1- Cibles fongiques des plantes à activité très forte et forte	80
II-6-2- Les plantes à activité très forte et forte	81
II-6-3- Activité des composés antifongiques	83
1) Cibles fongiques des composés à activité très forte et forte	83
2) Composés à activité très forte et forte en fonction des groupes et familles chimiques	87

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	90
TABLEAUX	93
FIGURES	95
BIBLIOGRAPHIE	97

INTRODUCTION

Les mycoses sont des infections provoquées par des champignons microscopiques. Ces mycoses sont en recrudescence en pathologie humaine. Les nouveaux styles de vie (vêtements et chaussures en textile synthétique), certaines professions (vétérinaires, éleveurs) ou encore certains loisirs (piscine) sont directement impliqués dans les mycoses superficielles. Mais le fait le plus marquant reste l'augmentation des mycoses systémiques. L'utilisation accrue des antibiotiques, corticoïdes, le développement des greffes et des transplantations d'organes, la pose de cathéters veineux ou encore le syndrome d'immunodéficience acquise sont autant de facteurs favorisant. Les mycotoxicoses provoquées par l'ingestion d'aliments contaminés par les toxines de micromycètes ont aussi un impact important en médecine vétérinaire. En amont, la filière de l'agroalimentaire se préoccupe de plus en plus de la place des agents fongiques dans le contrôle de qualité.

Face à ces données et malgré d'importants progrès, le nombre d'antifongiques reste encore insuffisant. En effet, les champignons sont doués de redoutables facultés d'adaptation et il faut sans cesse trouver de nouveaux médicaments ou de nouvelles combinaisons thérapeutiques pour lutter contre l'émergence d'espèces résistantes. Une alternative efficace à ces thérapeutiques chimiques est le développement de la phytothérapie, grand réservoir de principes actifs. L'usage des plantes en médecine traditionnelle a incité les chercheurs à purifier les molécules actives. Par ailleurs, l'agriculture tend à la production d'aliments « biologiques ». En effet, le consommateur qui aspire à une alimentation plus saine est de plus en plus sensible au problème de la pollution causée par les pesticides. Dans ce contexte, la lutte contre les maladies fongiques des cultures et les mycotoxicoses nécessitent de trouver de nouveaux antifongiques naturels. Cette thèse propose de faire le point sur l'activité antifongique de quelques plantes et sur la façon dont les chercheurs ont pu caractériser ces activités.

La première partie de ce travail présentera donc les différentes espèces de champignons et les mycoses qu'ils induisent, les principaux antifongiques actuellement utilisés et enfin les méthodes d'évaluation d'une activité antifongique.

Une seconde partie présentera les objectifs des chercheurs mais surtout une classification des plantes étudiées, les parties et les extraits utilisés, l'activité des plantes et des substances isolées, ainsi que leurs cibles fongiques.

CHAPITRE I

MYCOSES ET ANTIFONGIQUES

I- LES CHAMPIGNONS.

I-1- STRUCTURES ET NUTRITION.

Les champignons microscopiques ou micromycètes sont des organismes eucaryotes, immobiles, dépourvus de chloroplastes et se reproduisant au moyen de spores. Contrairement aux bactéries, les champignons possèdent un noyau entouré d'une membrane nucléaire, un réticulum endoplasmique et des mitochondries. Ils possèdent aussi une membrane riche en ergostérol et des microtubules constitués de tubuline. Ils ont également une paroi composée de chitine (figure 1, Chabasse D. *et al*, 1999).

Les champignons sont hétérotrophes et ils doivent trouver dans l'environnement des substances organiques préformées. Leur nutrition se fait par absorption à travers les membranes. Ainsi ils se nourrissent en libérant des enzymes hydrolytiques qui dégradent le substrat sur lequel ils se développent (Grillot R., 1996).

I-2- MORPHOLOGIE.

La partie végétative principale d'un micromycète est le thalle. Ce thalle est responsable de la nutrition, des échanges ioniques et aqueux. Par la morphologie de cette partie végétative, on classe les champignons en trois groupes : les levures, les champignons filamenteux et les champignons dimorphiques (Grillot R., 1996). Il s'agit d'une classification pratique et non réellement taxonomique.

- Les champignons **levuriformes ou levures**, ont un thalle constitué d'éléments unicellulaires appelés blastospores. Ces éléments sont ovalaires et mesurent de quatre à dix μm . Les levures se reproduisent par un phénomène asexué (bourgeonnement), auquel peut s'associer, selon les espèces, une reproduction sexuée (asques).

Figure 1 : Schéma d'une levure en microscopie électronique.

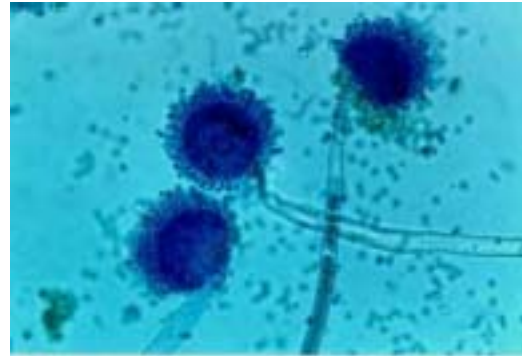
1) Noyau. 2) Cytoplasme. 3) Chromatine. 4) Pore nucléaire.
5) Mitochondrie. 6) Réticulum endoplasmique. 7) Appareil
de golgi. 8) Vacuole. 9) Corps lipidiques. 10) Membrane
cytoplasmique. 11) Paroi.

Dans ce groupe figurent des genres comme *Candida* (figure 2), *Cryptococcus* et *Malassezia* qui sont très importants médicalement.

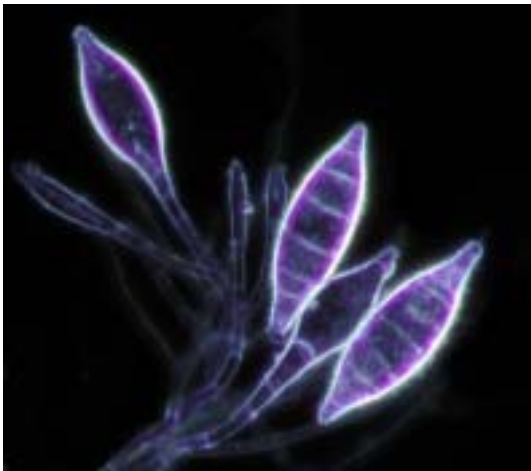
- Les champignons **filamenteux** ont un thalle constitué de filaments (cloisonnés ou non) appelés aussi hyphes. L'ensemble des filaments enchevêtrés constitue le mycélium. Il s'agit d'éléments tubulaires, d'un diamètre de deux à dix μm . Ces champignons filamenteux regroupent également un grand nombre de micromycètes médicalement importants. Ils sont divisés en deux groupes : dermatophytes et moisissures.
 - Les dermatophytes ont besoin de kératine pour se développer. Ils provoquent donc des infections limitées à la couche superficielle de l'épiderme et aux phanères. Les trois principaux genres sont : *Microsporum* (figure 2), *Epidermophyton*, *Trichophyton*.
 - Les moisissures, très répandues dans la nature, se nourrissent à partir de substrats azotés ou carbonés. Leur propagation est assurée par des spores, provenant d'une reproduction asexuée ou sexuée. Ce groupe renferme de nombreux champignons opportunistes tels que *Aspergillus*, *Penicillium* (figure 2), *Fusarium*.
- Les champignons **dimorphiques** représentent un groupe intermédiaire. Généralement le champignon est sous forme filamenteuse dans l'environnement mais il prend un aspect de levure quand il parasite l'homme ou les animaux. Ils sont responsables de mycoses profondes ou systémiques (histoplasmoses, blastomycoses, sporotrichoses). Ces mycoses sont exclusivement « tropicales » et sont exceptionnellement des maladies d'importation en Europe. Cependant leur connaissance est indispensable du fait des cas importés et du caractère opportuniste de certaines d'entre elles.



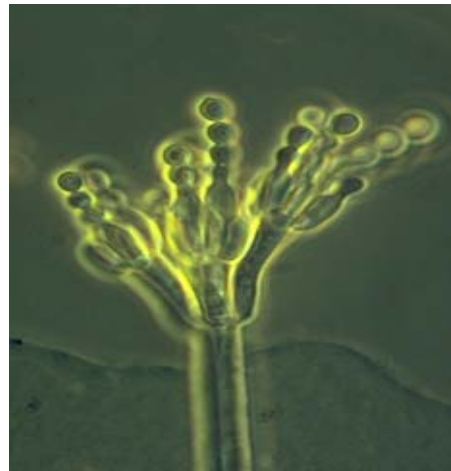
a



b



c



d

Figure 2 : Différents champignons en microscopie.

a- *Candida albicans*.

b- *Aspergillus* sp.

c- *Microsporium canis*.

d- *Penicillium* sp.

I-3-TAXONOMIE.

Les critères de définition d'une espèce qui s'appuie sur les seules données morphologiques du champignon sont souvent peu discriminants. Il est nécessaire de s'appuyer sur d'autres méthodes comme la biologie moléculaire pour établir une classification plus détaillée (Chabasse D. *et al*, 1999) (Tableau I).

Tableau I : Classification des champignons.

Tableau I : Classification des champignons « suite ».

Tableau I : Classification des champignons « suite ».

Tableau I : Classification des champignons « fin ».

I-4- HABITATS ET SOURCES D'INFESTATION.

Il existe trois types de comportement caractérisant les rapports des champignons avec l'homme : les champignons **saprophytes**, **commensaux** et **parasites** (Grillot R., 1996).

- Les champignons **saprophytes** se nourrissent de matières en décomposition dans l'environnement (par exemple, parmi les moisissures, le genre *Aspergillus* vivant dans le sol). De même l'espèce *Cryptococcus neoformans* (levure) choisit comme substrat les fientes de pigeons dispersées dans l'environnement.

Chez l'homme, ces champignons se comportent généralement en opportunistes. En effet la plupart des moisissures ont un pouvoir pathogène presque nul, car l'organisme humain est naturellement capable d'éliminer les spores fongiques quotidiennement inhalées. L'altération des barrières naturelles (muqueuses respiratoires) ou l'effondrement des défenses immunitaires sont des conditions nécessaires à l'installation de la mycose.

- Les champignons **commensaux** comme les levures du genre *Candida* sont des saprophytes humains. En effet une personne sur quatre héberge *Candida albicans* dans son tractus digestif. Certains facteurs, généraux (immunodépression, etc.) ou locaux (humidité, etc.), favorisent le passage de la levure de l'état commensal à l'état pathogène. Ceci tenant principalement de la multiplication excessive des levures dans leur biotope habituel.
- Les champignons **parasites** sont en grande partie des dermatophytes. Il existe deux réservoirs : l'homme ou l'animal et le sol (à condition d'y trouver une source de kératine, notamment des squames ou poils).

Certaines moisissures, comme *Scopulariopsis brevicaulis* peuvent avoir un comportement de « pseudodermatophytes » en envahissant l'ongle.

Enfin, divers champignons parasitent des plantes, par exemple *Fusarium solani*, agent de la fusariose des asperges, est également responsable d'infections opportunistes graves.

II- MALADIES FONGIQUES.

Bien que les mycoses, infections causées par des champignons microscopiques, soient les plus répandues, les mycotoxicoses ne sont pas moins importantes car elles peuvent provoquer des intoxications allant de la mort du sujet à des signes cliniques discrets.

II-1- LES MYCOSES.

II-1-1-Mycoses superficielles.

1) Les dermatophytoses.

- **Peau glabre : herpès circiné.**

La lésion apparaît une à trois semaines après le contact infectant. Elle est unique ou multiple, préférentiellement au niveau des zones découvertes du corps.

C'est une plaque érythémato-squameuse ronde ou ovale, à bordure nette, formée de fines vésicules. Son évolution est centrifuge, d'aspect polycyclique. Le prurit est modéré (Chabasse D. *et al*, 1999).

- **Plis : intertrigos.**

- ***Grands plis : eczéma marginé de Hébra.**

- On le retrouve chez l'adolescent ou chez l'adulte. L'agent causal est *Epidermophyton floccosum* ou *Trichophyton rubrum*.

- Il siège à la face interne des cuisses, souvent bilatérale et symétrique. Il s'étend de façon centrifuge en formant une lésion érythémato-squameuse, à bord cyclique vésiculeux, au niveau de la cuisse, du périnée, des fesses, sans localisation au niveau des organes génitaux.

- D'autres plis peuvent être atteints : axillaires, sous mammaires, interfessiers.

- ***Petits plis : pied d'athlète.**

- Très fréquente chez l'adulte, cette mycose est favorisée par la macération et l'hypersudation. Elle est le plus souvent due à *Trichophyton rubrum* ou *T. mentagrophytes*.

- La lésion débute par une fissure au niveau du quatrième espace inter-orteil, avec extension au niveau du sillon inter-digito-plantaire et autres espaces.

- Un érythème suintant avec épaissement blanchâtre et décollement bulleux de tous les espaces apparaît. L'extension se fait parfois à la voûte plantaire. Des surinfections avec lymphangite du dos du pied et adénopathies inguinales peuvent apparaître.

- **Les poils.**

L'infestation du poil ou du cheveu se fait de l'extrémité vers la racine, mais ne dépasse pas le bulbe. Si le champignon est localisé à l'intérieur, il est dit endothrix. S'il est à la fois à l'intérieur et à l'extérieur, il est dit endo-ectothrix.

La folliculite trichophytique apparaît chez la femme à la suite d'une épilation des jambes. Elle réalise des nodosités. C'est un équivalent soit de la teigne suppurée, soit de trichophytie granulomateuse.

Le sycosis est formé de pustules folliculaires réunies en placards nodulaires. Les poils de la barbe sont ternes et cassants.

- **Les cheveux : teignes.**

***Teignes tondantes sèches.**

Ces teignes touchent surtout les enfants d'âge scolaire. Il apparaît des plaques d'alopecie mais la guérison est spontanée à la puberté.

→Teignes tondantes microscopiques (*Microsporum canis*, *M. audouinii*) : elles créent une (ou 2 ou 3) grande plaque d'alopecie grossièrement arrondie, squameuse, tapissée de cheveux de 3 à 5 mm, facilement arrachés. L'examen en lumière de Wood donne une fluorescence verte.

→Teignes tondantes trichophytiques : touchent les pays d'Afrique Noire. Les agents sont *T. violaceum*, *T. soudense*. Les plaques sont petites, nombreuses où persistent des cheveux sains au milieu de cheveux parasités et cassés. Contagieuses, elles atteignent les enfants en âge scolaire, l'éviction est donc nécessaire. L'examen en lumière de Wood est négatif.

***Teignes suppurées (kérions de Celse, sycosis).**

Ce sont des teignes inflammatoires de l'enfant et de l'homme (*T. mentagrophytes*, *T. ochraceum*). Généralement il y a une plaque limitée, inflammatoire avec des cheveux (ou poils) intacts et d'autres cassés, englués dans du pus. Les cheveux sont cassés assez courts. Il existe un risque d'alopecie définitive, même si l'évolution est en général favorable. La fluorescence en lumière de Wood est négative.

***Teignes faviques (*T. schoenleinii*).**

Les affections débutent dans l'enfance et ont une évolution chronique. Le godet favique est une petite lésion (0,5 à 1,5 cm de diamètre) recouverte d'une croûte jaune et friable, centrée sur un cheveu terne. Les croûtes s'éliminent entraînant une alopecie définitive.

- **Les ongles.**

Les dermatophytes provoquent un onyxis sans périonyxis. L'onychomycose débute sur le bord libre ou les bords latéraux de l'ongle par une tâche blanchâtre. La lame unguéale est épaissie, blanc-jaunâtre, décollée et friable.

2) Les candidoses superficielles.

Les candidoses sont provoquées par les levures du genre *Candida* en premier lieu *Candida albicans*, mais également *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*.

Candida albicans est un endosaprophyte du tube digestif ; alors que les autres sont des saprophytes du milieu externe.

Les levures deviennent pathogènes sur des terrains prédisposés : personnes âgées, cancers, diabète, traitements par les antibiotiques, les corticoïdes, les immunosuppresseurs ou radiothérapie.

- **Les candidoses cutanées.**

- ***Intertrigos candidosiques des plis.**

- Les facteurs favorisants sont l'obésité, la macération, l'hypersudation et le manque d'hygiène. Ils siègent au niveau des plis inguinaux, sous mammaires, axillaires, inter et sous fessiers, interdigitaux des mains et des pieds.

- Au début, l'éruption est érythémato-pustuleuse, rapidement suintante, formant un placard marqué par une collerette cornée et blanchâtre. Le fond du pli est recouvert d'un enduit blanchâtre malodorant. La lésion est prurigineuse. L'extension est asymétrique et bilatérale à partir du pli atteint.

- Parmi ces candidoses, se trouvent également la dermite du siège du nouveau-né, la perlèche (commissures labiales) et la chéilite (lèvres).

- ***Autres candidoses cutanées.**

- Le granulome moniliasique est une affection rare, de pronostic sombre, observé chez les enfants présentant un déficit en peroxydase lymphocytaire.

Les lésions cutanées nombreuses ont un aspect croûteux. Elles sont cornées, épaisses, de couleur jaunâtre ou grise.

- **Les candidoses unguéales et périunguérales : onyxis et périonyxis.**

Un périonyxis érythémateux et douloureux avec suintement séropurulent apparaît en premier. L'onyxis seul est plus rare.

- **Les candidoses génitales.**

***Vulvovaginites.**

Elles ont souvent comme point de départ un foyer intestinal. Les muqueuses atteintes sont douloureuses d'aspect érythémateux, recouvertes d'enduits blanchâtres. La transmission est vénérienne.

***Balanites et balanoposthites.**

Ce sont les manifestations d'une candidose génitale masculine. Des lésions érythémato-vésiculeuses ou pustuleuses apparaissent au début sur le gland et/ou le sillon balano-préputial. La transmission est vénérienne.

- **Les candidoses buccales : muguet.**

L'infection débute par un érythème diffus de la muqueuse qui devient sèche, lisse, brillante et douloureuse. La langue peut se dépapiller.

II-1-2-Mycoses viscérales profondes.

1) les candidoses systémiques.

Elles se présentent soit sous forme septicémique, soit sous forme d'infections viscérales profondes avec diffusion hématogène. Elles ne se manifestent que sur des terrains immunitaires compromis. La dissémination dans l'organisme est endogène lors de traumatismes des muqueuses (candidoses bucco-digestives) ou exogène lors d'effractions cutanées.

Les agents en cause sont le plus souvent :

- Candida albicans*
- Candida tropicalis*
- Candida krusei*
- Candida parapsilosis*

Les candidoses des différents organes internes résultent le plus souvent d'une localisation métastatique au cours d'une septicémie : localisation pulmonaire, cardiaque, méningée, rénale, ostéo-articulaire, abdominale, oculaire. Dans certains cas, elles peuvent être exogènes (ex : candidose rénale à la suite de mauvais sondages).

2) Les cryptococcoses.

La cryptococcose nerveuse est la forme habituelle, elle représente aujourd'hui plus de 10% des infections des sidéens. La porte d'entrée du champignon *Cryptococcus neoformans* est pulmonaire (ou cutanée). Puis, il diffuse par voie sanguine jusqu'au système nerveux central provoquant un syndrome méningé avec fièvre, céphalée,

raideur de la nuque et parfois des signes neuropsychiques. L'évolution spontanée est toujours mortelle. Après traitement, les récurrences sont précoces.

D'autres localisations secondaires sont possibles : peau, os, rein, foie, moelle, ganglions. Ce sont des portes d'entrée pour arriver aux méninges par voie sanguine. Les traitements pratiqués sont destinés à éviter toute contamination méningée.

3) Les aspergilloses.

Ce sont des affections provoquées par des moisissures du genre *Aspergillus*.

- **Principales aspergilloses.**

***Aspergillose pulmonaire invasive** : L'aspergillose pulmonaire est la plus répandue des mycoses pulmonaires. L'agent infectieux le plus souvent rencontré est *Aspergillus fumigatus* (90%). Il y a invasion de l'ensemble du tissu pulmonaire. Elle doit être évoquée devant une fièvre à 40°C, résistante à l'antibiothérapie chez un sujet agranulocytaire, associée à une pneumopathie clinique et/ou radiologique.

***les aspergilloses viscérales** : plus ou moins généralisées, graves (atteinte du système nerveux central, rein, appareil digestif, appareil cardiaque, peau, os, foie).

- **Autres aspergilloses.**

Il faut distinguer :

***les aspergilloses localisées** : relativement bénignes, au niveau oculaire, nasal, auriculaire, cutané.

***Aspergillome** : caractérisé par une localisation d'une masse mycélienne dans la cavité préformée (caverne tuberculeuse, cancer). La toux et l'hémoptysie sont des éléments évocateurs.

***Aspergillose allergique** (asthme aspergillaire) : c'est une allergie aux spores inhalées d'*Aspergillus fumigatus*. Elle se manifeste par des infiltrats pulmonaires avec expectorations.

4) Les mycoses rares.

- **Sporotrichose :**

Elle est due à un champignon dimorphique : *Sporothrix schenckii*. Elle sévit dans les régions tropicales (Amérique Latine, Afrique du Sud). La contamination se fait par traumatisme. Des ulcérations bourgeonnantes apparaissent sur les membres. Dans de rares cas, il y a évolution avec extensions sur les trajets lymphatiques, au niveau osseux ou pulmonaire.

- **Mucormycoses :**

Elles sont causées par différentes espèces de mucorales : *Absidia*, *Mucor* et *Rhizopus*. Ce sont des contaminants « aériens » chez des sujets débilisés. Il existe plusieurs formes : cérébrale, pulmonaire, intestinale.

- **Mycétomes (pied de Madura) :**

Ce sont des pseudo-tumeurs inflammatoires des tissus mous et osseux avec des fistules multiples. Ils sont provoqués par des champignons (*Pseudallescheria*, *Scedosporium*).

II-1-3-Facteurs favorisant les mycoses.

La survenue d'une mycose va dépendre de la virulence du champignon, donc de sa capacité à dépasser les systèmes de défense de l'hôte et d'endommager les tissus, et de la capacité de l'hôte à lutter contre l'agression fongique (Grillot R., 1996).

Ainsi ces facteurs potentiels de virulence sont liés à des mécanismes variés :

- Adhérence cellulaire
- Activité endotoxine-like dans les glycoprotéines de parois → Ces substances seraient pyrogènes et participeraient aux phénomènes de nécrose et d'hémorragie.
- Rôle de certaines enzymes
- Production de pigments protégeant le champignon des phénomènes oxydatifs des polynucléaires neutrophiles.
- Interaction avec le système hormonal et métabolique
- Libération de polysaccharides pariétaux ou capsulaires, lors de mycoses profondes, contribuant à déprimer l'immunité spécifique de l'hôte.
- Thermotolérance de certains micromycètes permettant leur multiplication chez les animaux à sang chaud.

Quant à lui, l'hôte possède plusieurs moyens de défense :

- Les barrières anatomiques : peau et muqueuses
- La phagocytose et la réaction inflammatoire
- Immunité spécifique à médiation cellulaire-T intervenant dans la défense vis-à-vis de certaines infections fongiques notamment cryptococcose et candidose muqueuse.

L'hôte sera donc d'autant plus vulnérable qu'il aura son revêtement cutanéomuqueux altéré (par exemple brûlures, plaies chirurgicales, antibiothérapie à large spectre prolongée). De même les patients ayant leur immunité T cellulaire déficiente (sida, lymphomes) sont particulièrement exposés aux cryptococcoses et aux candidoses oropharyngées et œsophagiennes.

II-2-LES MYCOTOXICOSES.

II-2-1-Mycotoxines et risques alimentaires.

1) Définition.

A côté de ces mycoses engendrées directement par les micromycètes, il y a les mycotoxines. Ces mycotoxines sont des substances produites par des moisissures se développant sur différents types d'aliments (céréales, oléagineux, fruits). Elles constituent un groupe de substances toxiques présentant notamment des activités mutagènes, cancérigènes, tératogènes, immunotoxinogènes, et estrogènes. Elles affectent les animaux d'élevage consommant les aliments contaminés. Du fait de leur transfert dans la chaîne alimentaire, et de leur grande stabilité thermique, elles constituent un danger pour la santé de l'homme. En effet, les mycotoxines présentes dans les céréales ingérées par les vaches contamineront leur propre lait. Elles ne peuvent être détruites par aucun des processus de transformation des denrées, y compris la cuisson. Elles sont en plus invisibles à l'œil nu et indétectable au goût.

La contamination fongique des plantes et la synthèse de toxines dépendent de conditions environnementales : état sanitaire de la plante précédant une récolte,

conditions météorologiques, techniques de récolte, délais et conditions hydrothermiques avant la stabilisation pour une bonne conservation.

Les aliments sont fréquemment contaminés par plusieurs moisissures capables de produire chacune plusieurs toxines. Or des effets de synergie peuvent exister entre toxines. L'acide fusarique accroît la toxicité des fumonisines chez le poulet (D'Mello et Mc Donald, 1997). L'association de la ZEN (zéaralénone) et de l'acide fusarique augmente de 2 à 5 fois leur passage mutuel dans le lait chez le rat (Porter *et al*, 1998).

2) Métabolisme, voies d'élimination des mycotoxines et effets sur la santé.

Le métabolisme des mycotoxines est complexe. Il comprend plusieurs voies de bioactivation et de détoxification régies par des mécanismes de biotransformation résultant de l'action d'enzymes de l'hôte et de la flore microbienne présente dans le tube digestif. Les principales toxines ingérées par les ruminants sont donc modifiées dans le tube digestif avant d'être excrétées par voie biliaire. Ces processus limitent leur absorption dans le tube digestif et favorisent leur excrétion dans les milieux aqueux comme l'urine et le lait. Une partie des toxines ou de leurs métabolites peut se fixer dans les tissus biologiques ; la majorité est éliminée par voie urinaire, fécale et lactée. Les toxines et leurs métabolites sont surtout excrétés par les voies urinaires et fécales, mais leur passage dans le lait est possible, bien qu'à un taux très faible. Par la présence du rumen (première poche de l'estomac des ruminants, où les végétaux absorbés s'entassent avant la mastication) et de sa population microbienne, les processus de bioconversion et d'élimination des toxines sont efficaces. Ainsi les ruminants constituent un filtre contre ces toxines. Le ruminant est donc naturellement protégé, mais la présence éventuelle de résidus toxiques dans les produits animaux (lait, viande, abats) pourrait constituer un risque pour le consommateur.

Des différences de sensibilité sont observées entre espèces animales. Chez les ruminants, la toxicité se manifeste généralement par des troubles chroniques légers et n'aboutit que rarement à la mort. Une diminution de l'ingestion et des performances zootechniques est généralement observée. Les mycotoxicoses chroniques ou ponctuelles sont rarement détectées chez les ruminants par les éleveurs ou par les vétérinaires. Elles surviennent le plus souvent chez les animaux à production élevée et sont alors confondues avec des pathologies classiques chez ce type d'animaux. Les phénomènes de détoxication associés à une baisse d'appétence des aliments contaminés limitent les risques toxicologiques pour les ruminants. Il est difficile d'avoir une idée précise des conséquences de la consommation d'aliments contaminés par des mycotoxines sur la santé et la production des ruminants.

3) Principales classes de mycotoxines.

Six classes de mycotoxines sont considérées comme importantes du point de vue agro-alimentaire (tableau II, Yiannikouris A. *et al*, 2002) :

- Les **aflatoxines** sont produites par différentes espèces d'*Aspergillus* lorsque les conditions de stockage après la récolte sont défectueuses, mais aussi durant la croissance des végétaux. Les plus touchés sont les arachides, les graines de coton, les céréales (figure 3), les noix, et certains fruits (figes, raisins secs). Ces mycotoxines possèdent une activité mutagène et cancérigène chez l'homme (foie), qu'elles conservent lorsqu'elles sont métabolisées chez l'animal et excrétées dans le lait (aflatoxine M1).
- L'**ochratoxine A** (OTA) est produite par certaines espèces de *Penicillium* sous les climats tempérés et froids. Les principales sources de contamination sont les céréales et les produits dérivés, mais également les abats (porc).

Cette substance semble mutagène et cancérigène pour le rein (elle est classée cancérigène potentiel pour l'homme).

- La **patuline** est produite par plusieurs moisissures, mais surtout par *Penicillium expansum* qui contaminent souvent les pommes abîmées et stockées. Comme cette substance est très stable à la température et à l'acidité, le jus de pomme et le cidre sont les principaux vecteurs. La génotoxicité de la patuline n'est pas entièrement avérée, de même que sa cancérigénicité chez l'animal.
- Les **fumonisines** sont un groupe de moisissures caractérisées chez quelques espèces de *Fusarium* infectant les cultures de céréales dans des conditions climatiques particulières. La fumonisine B1 est la plus abondante dans les aliments dérivés destinés au bétail et à l'homme. Elle est faiblement absorbée chez l'animal et ne donne pas lieu à des résidus en quantité significative dans les denrées animal. Cependant elle produit beaucoup d'effets toxiques chez l'animal (encéphalite chez le cheval, œdème pulmonaire chez le porc, néphrotoxicité et cancer du foie chez le rat). Les fumonisines sont classées cancérigènes potentiels pour l'homme.
- Les **trichotécènes** constituent un groupe de métabolites secondaires issus de nombreuses espèces de *Fusarium* se développant sur les épis de céréale (surtout blé, orge, maïs, avoine) dans certaines conditions climatiques (humidité, froid). Ils sont retrouvés dans une proportion importante de grains (50%) et de produits dérivés, mais le passage dans la chaîne alimentaire (viande, lait, œufs) est très limité. Ils ne sont ni génotoxiques ni cancérigènes. Cependant ils ont été à l'origine d'empoisonnements graves de l'animal et de l'homme.

- La **zéaralénone** est une mycotoxine produite par de nombreux Fusarium contaminant les céréales (surtout le maïs), essentiellement après la récolte lors de la conservation des grains. Elle est faiblement toxique. Cependant, associée à ses propriétés estrogéniques, elle est cause d'infertilité chez l'animal.



Figure 3 : Aflatoxines.

Tableau II : Principaux champignons et mycotoxines associées. Les formules chimiques représentées correspondent aux molécules indiquées en caractère gras.

II-2-2- La prévention et les procédés de décontamination.

1) Contrôle du développement des moisissures.

Des essais de prévention de la contamination des matières premières par les mycotoxines ont été réalisés. En effet sous des climats tropicaux chauds et humides jugés à risques, la prévention aux champs peut consister en l'utilisation raisonnée d'insecticides ou fongicides. Les insecticides permettent une diminution des lésions des plantes ce qui réduit d'autant les portes ouvertes à l'envahissement par les moisissures.

L'utilisation d'agents antifongiques peut apporter une garantie complémentaire lorsqu'un risque prévisible existe. Ainsi l'acide propionique inhibe le développement des moisissures en abaissant le pH et en réduisant la formation d'ATP par la voie du transport d'électrons. Le chlorure de sodium joue sur la pression osmotique des cellules et diminue la quantité d'eau libre du foin insuffisamment séché. L'ammoniac détruit la mycoflore globale, mais de façon temporaire (Yiannikouris *et al*, 2002).

Des essais de sélection génétique de plants résistants à l'invasion par des moisissures ont été lancés. Ces premiers essais restent toutefois peu convaincants du fait de leur difficulté de mise au point.

La prévention lors du stockage des grains requiert un séchage soigneux des grains et le contrôle de la température, de l'humidité, et de l'oxygénation dans les silos.

Il faut bien se rendre compte que les mycotoxines peuvent rester dans les denrées premières, même après disparition des moisissures. Les procédés d'élimination (chauffage, stérilisation ...) des micro-organismes sont inefficaces sur la plupart des mycotoxines. En revanche une augmentation du pH (milieu alcalin) permet de détruire les aflatoxines, l'ochratoxine, la patuline ... Il n'existe pas de méthodes de décontamination qui pourrait convenir à l'ensemble des mycotoxines. De plus ces

procédés de décontamination concernent essentiellement les grains de céréales et d'oléagineux. Ils doivent être efficaces sans rendre impropres à la consommation les denrées traitées. Ils doivent également être simples à mettre en œuvre et peu coûteux car la décontamination peut concerner des tonnages importants.

2) Traitements limitant les effets des mycotoxines.

- Des méthodes **physiques** :

-Élimination des toxines sur les aliments contaminés : des méthodes telles que le lavage par de l'eau ou du carbonate de sodium afin de réduire la concentration des toxines de *Fusarium spp* dans le maïs ont été utilisées. Le séchage, le broyage, les tris manuels ou mécanisés des gousses ou des amandes sont aussi retrouvés. Il faut noter la séparation mécanique de la coque et de la peau qui est le lieu essentiel de contamination ou encore le traitement par choc thermique. Il existe d'autres techniques comme la recherche par la fluorescence de toxines produites par *Aspergillus flavus* ou d'autres champignons, l'irradiation par UV, rayons X ou micro-ondes, ou enfin l'extraction des aflatoxines par des solvants (Scott, 1998).

-Utilisation de substances adsorbantes afin de réduire l'absorption digestive des toxines digérées : l'ajout à la ration d'adsorbants capables de fixer les mycotoxines permet de réduire leur biodisponibilité dans l'organisme animal et de limiter les risques liés à la présence de résidus dans les produits animaux destinés à la consommation humaine.

Les aluminosilicates de sodium calcium hydratés (HSCAS) ainsi que les phyllosilicates dérivés de zéolites naturelles possèdent une grande affinité *in vitro* et *in vivo* pour l'AFB1 (aflatoxine) (Diaz *et al*, 1999). Cependant de nombreuses études ont montré leur inefficacité dans l'adsorption d'autres

mycotoxines. Les zéolites qui sont des aluminosilicates hydratés de cations alcalins, peuvent fixer des mycotoxines comme l'AFB1 ou la ZEN (zéaralénone).

Les bentonites sont composées d'une microstructure cristalline lamellaire dont la composition et l'adsorption varient du fait de l'interchangeabilité des cations positionnés sur les différentes couches. Leur efficacité a été montrée pour l'AFB1 et la T-2 (trichotécène) mais pas pour la ZEN ou le nivalénol (trichotécène) (Ramos *et al*, 1996). D'autres argiles comme la kaolinite, la sépiolite et la montmorillonite fixent l'AFB1 mais de manière moins efficace que les HSCAS et les bentonites.

Les charbons actifs sont des substances obtenues par pyrolyse et activation de composés organiques. Ils ont une structure poreuse plutôt hétérogène. Les études réalisées par Galvano *et al* (1996) ont montré qu'ils se lient aux mycotoxines. Des résines telles que la cholestyramine et le polyvinyl-poly pyrrolidone (PVPP) sont également capables de fixer l'OTA (ochratoxine A) et l'AFB1 (Piva et Galvano, 1999). Du fait de leur taux d'inclusion élevé, ces ligands inorganiques peuvent réduire la biodisponibilité de certains minéraux ou de vitamines de la ration.

- Des méthodes **chimiques** : une variété d'agents chimiques tels que les acides, les bases (ammoniaque, soude), des agents oxydants (peroxyde d'hydrogène, ozone), des agents réducteurs (bisulfites), des agents chlorés, du formaldéhyde sont utilisés pour dégrader ou biotransformer les mycotoxines et plus particulièrement les aflatoxines (Scott, 1998).
- Des méthodes **microbiologiques** : certaines souches de bactéries lactiques, de propionibactéries et de bifidobactéries possèdent des structures pariétales capables de se lier aux mycotoxines (Ahokas *et al*, 1998 ; El-Nemazi *et al*, 1998 ; Yoon et Baek, 1999). *Flavobacterium aurantiacum* peut fixer l'AFB1 (aflatoxine) et la rendre inactive. Des microorganismes peuvent

également métaboliser les mycotoxines (*Corynebacterium rubrum*) ou les bioconvertir (*Rhizopus*, *Aspergillus*, *Eurotium*) (Nakazato *et al*, 1990). Toutefois ce phénomène est en général lent et peu efficace. Une nouvelle approche a été mise en place par Cotty et Bhatnagar (1994) consistant à isoler des souches d'*Aspergillus flavus* et *A. parasiticus* non aflatoxinogènes en vue d'une biocompétition. Ces souches occupent la même niche écologique que les souches toxigènes et diminuent la contamination des plantes par les moisissures aflatoxinogènes.

Des recherches sont actuellement effectuées afin de développer de nouvelles classes de ligands naturels des mycotoxines. Ainsi les glucomannanes issus de la partie externe des parois de la levure *Saccharomyces cerevisiae* sont capables de lier *in vitro* certaines mycotoxines (comme les fumonisines).

La combinaison des méthodes physiques et chimiques renforce l'efficacité de chacun des procédés. Par exemple l'association d'un traitement à l'ammoniaque à un effet thermique et à une élévation de la pression décontamine à 80% les fumonisines dans les grains.

Les intoxications aiguës et massives d'animaux sont maintenant rarissimes et les niveaux et la fréquence de contamination dans les aliments de consommation courante ont baissé. Mais le caractère cancérigène, affirmé de certaines mycotoxines et potentiel pour d'autres, implique de poursuivre les recherches. Toutefois les mesures européennes qui viseraient à réduire l'utilisation d'antifongiques de synthèse pourraient relancer la problématique tant en agroalimentaire que dans le domaine de la santé.

III – CONTROLE DES CHAMPIGNONS.

Les antifongiques sont des substances capables d'inhiber spécifiquement la prolifération de différents champignons isolés en mycologie médicale et responsables de lésions plus ou moins graves. Bien que les antifongiques de synthèse soient très utilisés dans les traitements, les antifongiques obtenus de manière naturelle sont très actifs et sont pour certains indispensables (ex : amphotérine B).

III-1-LES ANTIFONGIQUES NATURELS.

- **Les polyènes** sont constitués d'un nombre variable de doubles liaisons conjuguées CH=CH. Ils sont extraits à partir de cultures d'actinomycètes du genre *Streptomyces*. Ils inhibent la croissance d'un nombre considérable de champignons levuriformes ou filamenteux, saprophytes ou pathogènes. Ils sont sans action sur les bactéries, les actinomycètes et les virus. Non toxiques par voie orale, leur toxicité par voie générale limite, par contre, leur utilisation.

Les polyènes agissent au niveau de la membrane cytoplasmique du champignon. La stimulation de la consommation d'oxygène et la transformation de l'ATP en ADP par le biais de réactions oxydatives diminuent la synthèse des composés azolés et glucidiques. La formation de complexes insolubles avec les stérols membranaires altère la perméabilité membranaire et entraîne la fuite des métabolites essentiels à la vie de la cellule fongique (potassium et glucose) et la pénétration du sodium. Le blocage, après endocytose, de la fusion entre les endosomes et les liposomes

est un mode d'action des polyènes récemment suggéré. Toutes ces actions entraînent la mort de la cellule fongique.

-Le plus ancien isolé est la nystatine (Mycostatine*). Elle est utilisable dans les mycoses superficielles et muqueuses.

-L'amphotéricine B (Fungizone*) est l'antifongique systémique de référence pour les mycoses profondes. Il existe une synergie habituelle avec la 5-fluorocytosine. L'amphotéricine B est utilisée dans le traitement des candidoses oropharyngées chez le neutropénique et l'immunodéprimé, des candidoses profondes, de la cryptococcose pulmonaire et neuro-méningée, des aspergilloses invasives pulmonaires ou disséminées, des mucormycoses, de nombreuses mycoses exotiques. Son action est limitée ou nulle sur les aspergillomes, mycétomes fongiques, chromomycoses, entomophthoromycoses et dermatophytoses. *Candida lusitaniae* et *Scedosporium apiospermum* sont naturellement résistants à cet antifongique.

Elle ne franchit pas la barrière intestinale. La voie intraveineuse est la seule qui permette d'obtenir une concentration sanguine suffisante. Ainsi dans les mycoses systémiques l'utilisation de l'amphotéricine B se fait essentiellement par voie intraveineuse, mais d'autres voies d'administration sont décrites (aérosol, instillation en percutané, injections intrathécale, intra-articulaire, etc.). Par contre *per os*, il s'agit d'un excellent traitement des mycoses digestives.

Des effets indésirables peuvent survenir :

*Réactions immédiates se caractérisant par :

-des manifestations générales (fièvre, frissons, nausées, céphalées, vertiges, etc.). Elles peuvent être diminuées par

l'administration d'antihistaminique, d'héparine, d'antiémétique, d'aspirine et d'hydrocortisone.

-une toxicité locale (thrombophlébite au point d'injection). Elle peut être réduite en augmentant la dilution du produit et en diminuant la vitesse de perfusion.

*Réactions retardées se manifestent par :

-une toxicité hématologique (anémie, thrombopénie, granulopénie).

-une toxicité rénale. Elle s'exerce sur le tubule distal et se traduit par une hypokaliémie, une hyperuricémie pouvant entraîner une insuffisance rénale irréversible voire mortelle et nécessitant une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie deux fois par semaine.

Des formulations lipidiques (Ambisome* notamment), ont l'intérêt d'être beaucoup mieux tolérées, ce qui permet d'augmenter les doses.

Des interactions médicamenteuses ont été rapportées avec les hypokaliémifiants (diurétiques, laxatifs, gluco- et minéralocorticoïdes) et les néphrotoxiques (ciclosporine, aminosides).

- **La griséofulvine (Griséfuline*)** est isolée à partir de micromycètes du genre *Penicillium*. Elle est surtout utilisée contre les dermatophytes donc dans les mycoses superficielles. Ses indications préférentielles sont les teignes à grandes et petites plaques, le kérion, le sycosis, les dermatophyties de la peau glabre, le pied d'athlète et les onyxis à dermatophytes.

La griséofulvine perturbe le métabolisme intracellulaire. A dose fongicide, elle inhibe la synthèse des acides nucléiques et la fonction des microtubules. Elle affecte donc la mitose cellulaire. Son action sur la paroi fongique s'accompagne d'anomalies de développement des hyphes terminaux qui

s'élargissent, s'épaississent et s'enroulent, c'est le « *curling effect* ». De plus elle rend les cellules kératinisées imperméables à la pénétration des dermatophytes.

Son absorption par voie orale est rapide et est améliorée par l'administration d'un repas riche en lipides. La concentration plasmatique est basse mais la diffusion tissulaire est bonne avec une concentration sélective dans la peau et les phanères.

C'est un inducteur enzymatique bien toléré, pouvant néanmoins provoquer de nombreux effets secondaires :

- manifestations digestives : nausées, diarrhées, anorexie, perturbation du goût, sensation de soif ;
- manifestations neurologiques : céphalées, vertiges, troubles du sommeil, confusion, irritabilité ;
- manifestations cutanées : photosensibilisation, allergies cutanées parfois graves ;
- toxicité hématologique : leucopénie, anémie hypochrome. La surveillance de l'hémogramme en cas de traitement supérieur à un mois est nécessaire.
- toxicité hépatique : cholestase, hépatite. Les transaminases doivent être surveillées.

De plus elle diminue l'action des oestroprogestatifs, des anticoagulants oraux, de la ciclosporine, du phénobarbital. Elle potentialise l'effet de l'alcool (effet antabuse) et l'hématotoxicité de l'isoniazide et du kétoconazole. Pour la prescription de ce dernier, un délai de un mois après usage de la griséofulvine est à respecter.

III-2-LES ANTIFONGIQUES DE SYNTHÈSE.

Actuellement la famille des azolés est au centre des recherches et elle s'agrandit rapidement.

Les dérivés azolés ont pour structure un noyau azole comprenant soit deux atomes d'azote pour les imidazolés, soit trois atomes d'azote pour les triazolés. Les imidazolés forment une vaste classe de produits dont les premiers synthétisés (clotrimazole : Canesten*, éconazole : Pévaryl*, isoconazole : Fazol*, tioconazole : Trosyd*) sont uniquement utilisables par voie externe car ils sont inactivés par voie générale. Ensuite apparaissent le miconazole (Daktarin*), utilisable par voie buccale et générale, et le kétoconazole (Nizoral*, Ketoderm*).

Plus récemment les triazolés ont été mis sur le marché. Le fluconazole (Triflucan*) par exemple est actif sur les levures, alors que l'itraconazole (Sporanox*), à large spectre d'action, est très efficace sur les filamenteux du genre *Aspergillus*.

A côté de cette grande famille, il existe la 5-fluorocytosine (Ancotil*) qui est une pyrimidine fluorée à large spectre d'activité mais induisant, lorsqu'elle est utilisée seule, des résistances fréquentes.

D'autres molécules : le tolnaftate (Sporiline*), la ciclopiroxolamine (Mycoster*), une morpholine (l'amorolfine : Locéryl*) et les allylamines (notamment la terbinafine : Lamisil*) se révèlent très actifs sur les mycoses superficielles, en particulier les dermatophytes. Certains (comme la terbinafine) peuvent présenter un intérêt dans les mycoses profondes.

En santé humaine, la problématique est dominée par l'apparition des résistances aux azolés et la forte toxicité des molécules de référence telle que l'amphotéricine B.

IV- METHODES D'EVALUATION D'UNE ACTIVITE ANTIFONGIQUE.

Classiquement deux types de méthodes sont utilisées : les tests en milieu solide et les tests en milieu liquide.

- **Milieu solide** : sur ce milieu deux approches différentes peuvent être réalisées.

-méthode de diffusion utilisant des disques : un ou plusieurs disques de papier sont imprégnés par une quantité connue de substances à analyser et disposés sur un milieu gélosé de Sabouraud (boîte de Petri). La gélose estensemencée par une suspension du champignon. Ces boîtes sont alors incubées pendant plusieurs jours (variable selon les recherches). Les substances antifongiques diffusent dans la gélose créant une zone d'inhibition de croissance du champignon autour du disque dont le diamètre est proportionnel au niveau d'activité de la substance testée. La mesure du diamètre d'inhibition de la pousse du champignon permet de calculer la CMI (concentration minimale inhibitrice) et d'évaluer le pourcentage par rapport à l'activité d'un antifongique de référence.

-méthode de diffusion utilisant des puits : le milieu gélosé contenant la suspension du champignon est coulé dans une boîte de Petri. Le principe de cette technique est identique à l'exception que les concentrations de la substance à tester sont déposées dans des puits préalablement formés dans la gélose. Le dernier puits sert de contrôle et contient un antifongique de référence. L'incubation des plaques permet aux substances antifongiques de diffuser dans la gélose. La

CMI peut être calculée en fonction des diamètres d'inhibition de la pousse du champignon.

- **Milieu liquide** : les méthodes en milieu liquide font appel à la technique des macrodilutions en tubes ou plus récemment une variation de celle-ci : la technique des microdilutions en plaque de 96 puits. Une gamme de concentration de la substance est ajoutée à une suspension du champignon. Le dernier tube ou puits sert de contrôle de pousse et contient uniquement la substance et le milieu de culture. La CMI est calculée par simple lecture visuelle ou par spectrophotométrie.

CHAPITRE II
PLANTES A ACTIVITE ANTIFONGIQUE

I- METHODOLOGIE.

La recherche bibliographique a été effectuée par Internet sur le site « PubMed » (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>). L'utilisation des mots-clés « antifungal » et « plant » a permis de réaliser une analyse exhaustive et de retenir les articles publiés de 1999 à 2001. Nous avons inclus également deux articles un peu plus anciens : un article de 1994 qui est un article princeps ayant le mérite de réaliser la synthèse sur les plantes antifongiques de 1982 à 1993, et un article de 1995 consacré à la plante *Curcuma longa* qui renforce les résultats d'un article plus récent (2000) mais surtout utilise une méthode d'évaluation de l'activité antifongique *in vivo* (en plus de la méthode *in vitro*).

L'étude de ces publications est présentée selon trois types d'analyse de l'information.

Dans un premier temps, l'ensemble des plantes étudiées dans la littérature est répertorié selon la taxonomie en vigueur.

Dans une seconde partie, nous présentons les plantes pour lesquelles une activité antifongique a été mise en évidence. Pour cela, elles sont classées en fonction de l'agent pathogène ciblé, en commençant par les levures en particulier *Candida albicans* (la plus fréquente en médecine humaine), puis les champignons filamenteux tels que les *Aspergillus*, *Fusarium* et les dermatophytes. Dans cette approche, la ou les partie(s) active(s) de la plante ainsi que les extraits et les substances actives lorsqu'elles sont identifiées, sont mentionnés.

Arbitrairement et compte tenu de la disparité des méthodes d'évaluation et d'expression des résultats, nous avons décidé de considérer les niveaux d'activité en terme de : très forte activité, forte, moyenne, faible et difficilement interprétable. De plus ces niveaux d'activité doivent être appréciés différemment selon qu'il s'agit

d'un extrait ou d'une substance. Les valeurs de référence utilisées sont donc les suivantes :

- EXTRAIT

ACTIVITE	<u>TRES FORTE</u>	FORTE	MOYENNE	FAIBLE
MIC	$\leq 10\mu\text{g/mL}$	$>10\mu\text{g/mL} - 500\mu\text{g/mL}<$	De $500\mu\text{g/mL}$ à 1mg/mL	$>1\text{mg/mL}$
DIAMETRE D'INHIBITION	$\geq 30\text{mm}$	De 15 à 29mm	De 10 à 14mm	$<10\text{ mm}$
POURCENTAGE D'INHIBITION	-	$\geq 80\%$	De 50 à 79%	$<50\%$

- SUBSTANCE

ACTIVITE	<u>TRES FORTE</u>	FORTE	MOYENNE	FAIBLE
MIC	$\leq 1\mu\text{g/mL}$	$>1\mu\text{g/mL} - 100\mu\text{g/mL}<$	De 100 à 500 $\mu\text{g/mL}$	$> 500\mu\text{g/mL}$
Quantité minimale inhibant la croissance du champignon (CCM*)	$\leq 0.1\mu\text{g}$	$\leq 10\mu\text{g}$	De 10 à 50 μg	$> 50\mu\text{g}$

* : Chromatographie sur couche mince.

Enfin, une série de tableaux présente un récapitulatif de groupes chimiques auxquels appartiennent les molécules actives, ainsi que les agents fongiques sensibles.

II- RESULTATS ET DISCUSSION.

II-1- OBJECTIFS DES TRAVAUX PUBLIES.

Les 87 articles permettent de mieux cerner les principales motivations des chercheurs lors du choix des plantes.

II-1-1- Etude sur la médecine traditionnelle.

La phytothérapie locale c'est-à-dire les plantes utilisées en médecine traditionnelle, intéresse fortement les chercheurs puisqu'il s'agit du point de départ de l'étude dans 32 % des articles. Par exemple K.A. Abo *et al* (1999) étudient trois plantes (*Spondias mombin*, *Croton zambesicus* et *Zygotritonia crocea*) pour évaluer leur activité antifongique et antibactérienne. Elles traitent traditionnellement des infections bactériennes (diarrhées, dysentéries) mais aussi des infections fongiques. De même E.A. Adalakun *et al* (2001), s'intéressent à la plante *Boswellia dalzielii* car elle est traditionnellement utilisée dans les maladies de peau comme les dermatophytoses (*Microsporum audouinii*).

Au Cameroun, A. Ngonu Ngane *et al* (2000) étudient deux plantes : *Zanthoxylum leprieurii* et *Zanthoxylum xanthoxyloides* utilisées dans certaines maladies infectieuses (infection de la peau, gonococcies, infections urinaires, dysenteries).

II-1-2- Sensibilité des champignons opportunistes.

Devant l'augmentation de l'incidence des mycoses opportunistes, certaines équipes ont pour objectif d'évaluer la sensibilité d'un champignon donné aux extraits de plantes.

Elsohly H.N. *et al* (2000) étudient les espèces *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*, champignons opportunistes qui touchent les patients immunodéprimés atteints du Sida.

Ranganathan S. *et al* (2000) exposent le problème des champignons opportunistes comme *Cryptococcus neoformans* qui devient de plus en plus résistant aux thérapeutiques chimiques. De plus les médicaments de synthèse interagissent entre eux et sont très souvent toxiques, d'où l'intérêt de rechercher des plantes à activité antifongique.

Diallo D. *et al* (2001) mettent en avant l'importance des recherches sur les composés antifongiques du fait de l'augmentation des mycoses systémiques associées à l'immunodépression et de l'augmentation de l'utilisation des immunodépresseurs.

Avato P. *et al* (2000) constatent que durant ces dernières années, l'incidence des infections nosocomiales dues aux champignons ou aux bactéries a augmenté (surtout chez les patients immunodéprimés).

Dans ce but, certains chercheurs vont jusqu'à étudier des champignons isolés de patients immunodéprimés. C'est le cas de Costa T.R. *et al* (2000) qui utilisent des souches de *Cryptococcus neoformans* isolées de patients atteints de candidoses ou de méningites à *Cryptococcus*. De même Ranganathan S. *et al* (2000) ont recueilli les souches de *Cryptococcus* chez des patients atteints du Sida.

II-1-3- Valorisation de plantes en particulier.

Il faut remarquer la découverte de métabolites secondaires à activité antifongique par Hanawa F. *et al* (2000). Ces métabolites de stress (composés nitrés) sont obtenus après traitement des feuilles de *Lysichitum americanum* par du chlorure cuprique.

Saad I. *et al* (2000) mettent aussi en évidence une substance antifongique particulière : en effet après introduction de champignons dans la culture cellulaire de la plante *Piqueria trinervia*, celle-ci va produire des substances de défenses (monoterpènes).

II-2- ETUDE DU SPECTRE D'ACTIVITE.

Dans la moitié des articles (51%), il est recherché uniquement l'activité antifongique des espèces végétales. Cependant 30 % des articles étendent leurs recherches aux activités antimicrobiennes, c'est-à-dire antifongiques et antibactériennes. Les 17 articles restants (20 %) s'intéressent non seulement à l'activité antifongique mais aussi aux activités: antibactériennes, antioxydantes, nématocides, anti-protazoaires, anti-HIV, cytotoxiques ...

II-3- DIVERSITE DES APPROCHES.

Que les objectifs soient communs ou non, chaque équipe de chercheurs a sa propre façon de mener une étude.

Certaines équipes n'étudient non plus une plante mais la combinaison de deux plantes (Ranganathan S. *et al*, 2000, combinent un extrait de *Cassia alata* et d'*Ocimum sanctum*), ou encore étudient la synergie d'action entre une plante (*Hevea brasiliensis*) et le fluconazole (Giordani R. *et al*, 1999).

D'autres équipes n'étudient pas forcément l'activité d'une seule plante mais valorisent parfois un genre (exemple : le genre *Allium* par Yin M-C. *et al*, 1999), ou bien une famille (exemple : la famille des Zingiberaceae par Habsah M. *et al*, 2000).

En ce qui concerne les champignons cibles, les chercheurs évaluent le plus souvent plusieurs genres, mais parfois ils font ressortir un genre de champignon en particulier (exemple : le genre *Fusarium* par Matos O.C. *et al*, 1999), ou encore une seule espèce (*Fusarium udum* par Singh R. *et al*, 2000). Il faut noter aussi Gadhi C.A. *et al* (2001) qui étudient l'activité de la plante *Aristolochia paucinervis* contre les dermatophytes.

II-4- ASPECTS BOTANIQUES.

II-4-1-Aspects quantitatifs.

La classification des 160 espèces de plantes analysées dans cette thèse selon la taxonomie en vigueur (Judd W.S. *et al*, 2002) (Tableaux III à VIII, page 57 à 63), nous a permis de mettre en évidence les ordres, les familles mais aussi les genres comportant le plus grand nombre d'espèces. Par ailleurs nous avons mis en valeur les ordres et les espèces qui font l'objet du plus grand nombre de publications.

1) Les ordres, familles et genres regroupant le plus grand nombre d'espèces.

Un nombre important d'**ordres** a été exploré au travers de ces 87 articles. Toutefois huit ordres sur un total de 28 ont retenu plus particulièrement l'attention des chercheurs. Il s'agit des Sapindales, Fabales, Astérales, Lamiales, Apiales, Myrtales, Asparagales et des Caryophyllales. En effet, plus de dix plantes ont été évaluées pour chacun de ces ordres.

Il faut noter que pour deux d'entre eux, les Fabales et les Astérales, la totalité des plantes étudiées appartiennent à la même famille, respectivement la famille des Fabaceae et celle des Asteraceae.

Les huit ordres représentent à eux seuls 113 espèces sur les 160 répertoriées dans notre document soit 71%. De même ils correspondent à 24 familles sur 57 familles étudiées soit 42 %.

Ces huit ordres sont presque tous regroupés dans deux sous-classes des eudicots : des Rosidées (comprenant les Fabales, Myrtales et Sapindales) et les Astéridés (comprenant les Lamiales, Apiales, Astérales). Les deux derniers ordres appartiennent respectivement à la sous-classe des eudicots archaïques (Caryophyllales) et à la classe des monocots (Asparagales). Les recherches sont donc principalement tournées vers la classe des eudicots (85 % des espèces étudiées).

Les **familles** les plus intéressantes sont les Fabaceae avec 17 espèces étudiées et les Asteraceae avec 16 espèces sur les 160 étudiées.

Le **genre** *Allium* dans la famille des Alliaceae est le plus étudié avec sept espèces différentes, suivi par le genre *Zanthoxylum* dans la famille des Rutaceae avec cinq espèces. Souvent une seule espèce est étudiée dans un genre, en effet l'ensemble des recherches porte sur 124 genres et 160 espèces.

2) Les ordres et espèces cités dans le plus grand nombre de publications.

Ainsi en tenant compte du nombre de publications, les six principaux **ordres** sont les Sapindales, Fabales, Lamiales, Caryophyllales et les Apiales. En effet chacun de ces ordres est étudié dans plus de dix articles. Parmi les 28 ordres, ces six ordres représentent 69 articles sur les 87 répertoriés soit 79.3 %. Mais l'ordre des Myrtales qui apparaissait comme important car il renfermait douze espèces, n'est étudié que dans cinq articles.

Il faut remarquer aussi que deux **espèces** font l'objet de plus de deux articles : *Allium sativum* appartenant à l'ordre des asparagales et *Curcuma longa* appartenant à l'ordre des Zingibérales, avec respectivement quatre et trois articles.

Une même publication s'intéresse fréquemment à plusieurs espèces de la même famille, comme par exemple (Baba-Moussa F. *et al*, 1999) qui évalue six espèces de la famille des Combretaceae.

Cependant en règle générale, une publication correspond à une espèce étudiée.

CLASSIFICATION DES PLANTES

Tableau III : Embranchement des Pteridophytes, des Préspermaphytes et des Spermaphytes.

EMBRANCHEMENT	SOUS-EMBRANCHEMENT	ORDRES	FAMILLES	ESPECES
PTERIDOPHYTES			DRYOPTERIDACEAE	<i>Onoclea sensibilis</i>
PRESPERMAPHYTES		GINKGOALES	GINKGOACEAE	<i>Ginkgo biloba</i>
SPERMAPHYTES	GYMNOSPERMES	CONIFERALES	CUPRESSACEAE	<i>Cupressocyparis leylandii</i>

Tableau IV : Embranchement des Spermaphytes, sous-embranchement des Angiospermes, classe des **Paleodicots**.

ORDRES	FAMILLES	ESPECES
MAGNOLIALES	ANNONACEAE	<i>Duguetia hadrantha</i>
PIPERALES	PIPERACEAE	<i>Piper hispidum</i> <i>Piper tuberculatum</i>
ARISTOLOCHIALES	ARISTOLOCHIACEAE	<i>Aristolochia paucinervis</i>
	HYDNORACEAE	<i>Proposanche americana</i>

Tableau V : Embranchement des Spermaphytes, sous-embranchement des Angiospermes, classe des **Monocots**.

GROUPE	ORDRE	FAMILLE	ESPECES
Monocots archaïques	ALISMATALES	ARACEAE	<i>Lysichitum americanum</i>
Monocots moyennes=Lilliflores	ASPARAGALES	ALLIACEAE	<i>Allium sativum</i> <i>Allium cepa</i> <i>Allium odorum</i> <i>Allium tuberosum</i> <i>Allium fistulosum</i> <i>Allium bakeri</i> <i>Allium ascalonicum</i>
		ASPARAGACEAE	<i>Asparagus adscendens</i>
		ASPHODELACEAE	<i>Aloe vera</i> <i>Aloe eru</i> <i>Aloe arborescens</i>
		IRIDACEAE	<i>Zygotritonia crocea</i>
Monocots évoluées=Commélinidées	ZINGIBERALES	ZINGIBERACEAE	<i>Zingiber officinale</i> <i>Costus discolor</i> <i>Curcuma longa</i>

Tableau VI : Embranchement des Spermaphytes, sous-embranchement des Angiospermes, classe des **Eudicots**, sous-classe des **Eudicots archaïques**.

GROUPES	ORDRES	FAMILLES	ESPECES
PALEOEUDICOTS	RANUNCULALES	PAPAVERACEAE	<i>Chelidonium majus</i> <i>Papaver orientale</i> <i>Dicentra spectabilis</i>
		RANUNCULACEAE	<i>Coptis trifolia</i>
PREEUDICOTS	CARYOPHYLLALES	TAMARICACEAE	<i>Tamarix ramosissima</i>
		PHYTOLACCACEAE	<i>Phytolacca americana</i> <i>Petiveria alliacea</i>
		AMARANTHACEAE	<i>Beta vulgaris</i>
		POLYGONACEAE	<i>Rheum palmatum</i> <i>Rheum emodi</i> <i>Polygonum punctatum</i> <i>Coccoloba dugantiana</i>
		AIZOACACEAE	<i>Glinus oppositifolius</i> <i>Limeum pterocarpum</i>

Tableau VII : Embranchement des Spermaphytes, sous-embranchement des Angiospermes, classe des **Eudicots**, sous-classe des Eudicots moyennes : **Rosidées**.

GROUPE	ORDRE	FAMILLE	ESPECES			
EUROSIDÉES I	MALPIGHIALES	EUPHORBIACEAE	<i>Sebastiania brasiliensis</i> <i>Sebastiania klotzschiana</i> <i>Securinega leucopyrus</i> <i>Croton zambesicus</i> <i>Hevea brasiliensis</i>			
		GUTTIFERAE=CLUSIACEAE	<i>Garcinia atroviridis</i> <i>Harungana</i> <i>madagascariensis</i>			
	FABALES	FABACEAE	<i>Newtonia hildebrandtii</i> <i>Cassia angustifolia</i> <i>Cassia alata</i> <i>Zuccagnia punctata</i> <i>Senna racemosa</i> <i>Mimosa pigra</i> <i>Dalbergia glabra</i> <i>Aeschynomene fascicularis</i> <i>Tephrosia cinerea</i> <i>Phaseolus mungo</i> <i>Phaseolus vulgaris</i> <i>Medicago sativa</i> <i>Burkea africana</i> <i>Arachis hypogaea</i> <i>Glycyrrhiza glabra</i> <i>Tamarindus indica</i> <i>Dolichos lablab</i>			
			ROSALES	MORACEAE ROSACEAE	<i>Maclura tinctoria</i> <i>Rosa canina</i>	
			CUCURBITALES	CELASTRACEAE	<i>Maytenus ilicifolia</i>	
			FAGALES	FAGACEAE	<i>Quercus rubra</i>	
				JUGLANDACEAE	<i>Juglans cinerea</i>	
			EUROSIDÉES II	MYRTALES	MYRTACEAE	<i>Eugenia dysenterica</i> <i>Leptospermum scoparium</i> <i>Melaleuca alternifolia</i> <i>Melaleuca cajuputi</i> <i>Melaleuca quinquenervia</i>
					COMBRETACEAE	<i>Terminalia alata</i> <i>Terminalia avicennioides</i> <i>Terminalia mollis</i> <i>Combretum molle</i> <i>Combretum nigricans</i> <i>Combretum glutinosum</i> <i>Pteleopsis suberosa</i>
			ONAGRACEAE	<i>Epilobium angustifolium</i>		
	BRASSICALES	MORINGACEAE	<i>Moringa pterygosperma</i>			
		CAPPARIDACEAE	<i>Boscia senegalensis</i>			

Tableau VII : Embranchement des Spermaphytes, sous-embranchement des Angiospermes, classe des **Eudicots**, sous-classe des Eudicots moyennes : **Rosidées**
« suite ».

GROUPES	ORDRES	FAMILLES	ESPECES
	MALVALES	MALVACEAE	<i>Malva parviflora</i>
		CISTACEAE	<i>Cistus creticus</i>
	SAPINDALES	ANACARDIACEAE	<i>Lithrea molleoides</i> <i>Lannea velutina</i> <i>Spondias mombin</i>
		RUTACEAE	<i>Zanthoxylum budrunga</i> <i>Zanthoxylum</i> <i>xanthoxyloides</i> <i>Zanthoxylum leprieurii</i> <i>Zanthoxylum caudatum</i> <i>Zanthoxylum tetraspermum</i> <i>Ruta graveolens</i> <i>Citrus medica</i> <i>Citrus sinensis</i>
		MELIACEAE	<i>Chukrasia tabularis</i> <i>Toona ciliata</i> <i>Aglaia odorata</i> <i>Azadirachta indica</i>
		SAPINDACEAE=ACERACEAE	<i>Acer saccharum</i> <i>Acer rubrum</i>
		BURSERACEAE	<i>Boswellia dalzielii</i>
Groupe isolé		ZYGOPHYLLALES	ZYGOPHYLLACEAE

Tableau VIII : Embranchement des Spermaphytes, sous-embranchement des Angiospermes, classe des **Eudicots**, sous-classe des Eudicots évoluées : **Astéridées**.

GROUPES	ORDRES	FAMILLES	ESPECES
PREASTERIDEES	ERICALES	THEACEAE	<i>Gordonia dassanayakei</i>
		SAPOTACEAE	<i>Butyrospermum paradoxum</i>
		ERICACEAE	<i>Chimaphila umbellata</i>
		EBENACEAE	<i>Diospyros abyssinica</i>
		STYRACACEAE	<i>Styrax ferrugineus</i>
		PRIMULACEAE	<i>Trientalis borealis</i>
EUASTERIDEES I	GENTIANALES	RUBIACEAE	<i>Calycophyllum multiflorum</i> <i>Geophila repens</i>
		APOCYNACEAE	<i>Schyzozygia caffaeoides</i> <i>Alstonia venenata</i>
	LAMIALES	LAMIACEAE	<i>Thymus revolutus</i> <i>Ajuga remota</i> <i>Phlomis fructicosa</i> <i>Scutellaria baicalensis</i> <i>Agastache rugosa</i> <i>Ocimum gratissimum</i> <i>Ocimum sanctum</i> <i>Sideritis syriaca</i> <i>Sideritis sipylea</i> <i>Sideritis raeseri (attica)</i>
		BIGNONIACEAE	<i>Tabebuia avellaneda</i> <i>Adenocallyma alliaceum</i>
		VERBENACEAE	<i>Tectona grandis</i> <i>Lantana camara</i>
		SOLANALES	BORAGINACEAE
	EUASTERIDEES II	AQUIFOLIALES	AQUIFOLIACEAE
APIALES		APIACEAE	<i>Coriandrum sativum</i> <i>Petroselinum crispum</i> <i>Peucedanum palustre</i> <i>Ferulago asparagifolia</i> <i>Ferulago galbanifera</i> <i>Ferulago humilis</i> <i>Ferulago trachycarpa</i> <i>Apium graveolens</i> <i>Angelica archangelica</i>
		ARALIACEAE	<i>Panax notoginseng</i> <i>Panax quinquefolium</i> <i>Cussonia barteri</i> <i>Hedera colchica</i> <i>Aradia nudicaulis</i>

Tableau VIII : Embranchement des Spermaphytes, sous-embranchement des Angiospermes, classe des **Eudicots**, sous-classe des Eudicots évoluées : **Astériidées**
« suite ».

GROUPES	ORDRES	FAMILLES	ESPECES
EUASTERIDEES II	ASTERALES	ASTERACEAE	<i>Senecio lyratus</i> <i>Senecio graveolens</i> <i>Helichrysum caespitium</i> <i>Centaurea thessala</i> <i>Centaurea attica</i> <i>Piqueria trinervia</i> <i>Solidago virgaurea</i> <i>Artemisia annua</i> <i>Blepharispermum subsessile</i> <i>Zinnia peruviana</i> <i>Carthamus tinctorius</i> <i>Matricaria recutita</i> <i>Acanthospermum australe</i> <i>Acanthospermum hispidum</i> <i>Senecio grisebachii</i> <i>Vernonia tweedieana</i>

II-4-2- Parties de la plante évaluées.

Parmi les 160 espèces végétales répertoriées, les parties de plantes employées sont très diverses, toutefois il est possible de distinguer trois grands groupes :

- Les parties aériennes : elles regroupent les feuilles, les fleurs et/ou les tiges. Les feuilles sont parfois utilisées fraîches (ex : *Ocimum gratissimum*, Dubey Nawal Kishore *et al*, 2000) mais elles sont le plus souvent séchées à l'air (ex : *Lannea velutina*, Diallo D. *et al*, 2001) ou encore à l'ombre (ex : *Securinega leucopyrus*, Bakshu L.Md. *et al*, 2001). Elles sont fréquemment pulvérisées avant l'extraction (ex : *Styrax ferrugineus*, Pauletti Patricia Mendonça *et al*, 2000).

L'usage de l'écorce ou bien du bois est également retrouvé. Les recherches se tournent aussi vers l'utilisation des fruits notamment frais et de leurs graines.

- Les organes végétaux souterrains : les chercheurs utilisent les bulbes qui sont formés d'un bourgeon entouré de feuilles rapprochées et charnues, remplies de réserves nutritives permettant à la plante de reformer chaque année ses parties aériennes (ex : *Allium sativum*, Srinivasan D. *et al*, 2000).

Ils emploient aussi des rhizomes qui sont des tiges souterraines vivaces, qui émettent des racines et des tiges aériennes. Les racines elles-mêmes sont également retrouvées. Ces racines peuvent être parfois utilisées fraîches, entières ou encore fractionnées (utilisation de l'écorce des racines pour l'espèce *Butyrospermum paradoxum*, Ogunwande Isiaka A. *et al*, 2001).

- Les parties de plantes plus rarement utilisées sont :

- *la résine ou l'oléorésine
- *les pousses
- *les herbes
- *la plante sauvage servant à réaliser une suspension cellulaire
- * la gousse d'ail pelée

Parfois enfin, il ne s'agira plus d'une partie de plante mais de la plante entière.

Sur les trois ordres quantitativement les plus importants (Sapindales, Fabales, Astérales), **les quatre parties les plus utilisées** sont par ordre décroissant : les feuilles (27.4%), l'écorce (17.7 %), les graines (12.9%) et les racines (9.7 %) (figure 4). Ces parties représentent à elles quatre 67.7 % de l'ensemble des parties de plantes rencontrées.

II-4-3- Les extraits.

Il est retrouvé une grande variété d'extraits. En effet vingt types d'extraits différents ont été répertoriés, ce qui montre l'hétérogénéité des méthodes d'extraction utilisées dans les études.

Les extraits les plus utilisés sont par ordre décroissant : les extraits méthanoliques (MeOH), éthanoliques (EtOH) et le dichlorométhane (CH₂Cl₂) (figure 5).

Les huiles essentielles ont une place également importante dans notre étude puisqu'elles représentent 9.9 % des extraits.

L'extraction et l'isolement de peptides ou de protéines est à préciser bien qu'ils ne représentent que 6.4 % des extraits.

Ainsi à eux quatre ils correspondent à plus de la moitié des extraits (58.1 %).

Parmi les autres extraits, certains sont obtenus à partir d'un mélange de deux solvants comme H₂O/EtOAc ou encore H₂O/EtOH.

II-4-4- Les composés.

Parmi les 87 articles étudiés, seuls 50 mènent les travaux jusqu'à la purification des composés potentiellement actifs (soit 58 %). Cependant sur les 160 espèces répertoriées, la substance active n'est recherchée que pour 60 espèces (soit 38 %).

Ces composés purifiés appartiennent à **quatre grands groupes** : les composés aromatiques, les composés contenant NH-, les terpénoïdes et les composés aliphatiques (figure 6). Les deux premiers représentant 70 % à eux seuls.

Les familles chimiques les plus fréquemment rencontrées sont les protéines (douze espèces), les alcaloïdes (huit espèces) et les triterpénoïdes (sept espèces végétales) (figure 7). Les deux premières familles citées appartiennent aux groupes des composés contenant NH-.

Les ordres des Apiales et des Astérales sont les plus approfondis avec sept espèces dont le composé potentiellement actif a été extrait; viennent ensuite les Caryophyllales et les Fabales avec cinq plantes chacun.

Il faut remarquer que 3 plantes ont plusieurs substances actives différentes. Les composés actifs de *Petiveria alliacea* sont des polysulfides aliphatiques et aromatiques. *Terminalia alata* renferme des triterpénoïdes (groupe des terpénoïdes) et des flavonoïdes (groupe des composés aromatiques). Enfin *Aloe eru* contient des substances du groupe des composés aromatiques (des chromones) et des dérivés anthraquinoniques.

II-5- LES CIBLES FONGIQUES.

II-5-1-Les techniques d'évaluation.

1) Les méthodes.

Les 87 articles mettent en avant principalement les méthodes *in vitro*. Tandis que les méthodes *in vivo* sont peu utilisées (2 %).

Dans le cadre de l'évaluation la méthode la plus utilisée est celle en milieu solide par diffusion (53.6 %) avec des disques (38.4%) ou avec des puits (15.2 %). Le milieu liquide représente 23.2 % des méthodes (figure 8). Le milieu solide est nettement plus utilisé que le milieu liquide alors que ce dernier semble plus performant. En effet Christoph F. *et al* (2000) trouvent la méthode en milieu liquide plus facilement reproductible pour les huiles essentielles. Trovato A. *et al* (2000) écartent la méthode de diffusion en milieu solide au profit du milieu liquide car ils obtenaient des résultats discordants et insatisfaisants.

Enfin, la technique de chromatographie sur couche mince (CCM) est encore peu courante (8.1 %) mais apparaît comme intéressante à développer. Cette méthode consiste à déposer l'extrait de plante sur une plaque de silica gel. A l'aide d'un solvant, les composés vont migrer par capillarité. La plaque est séchée pour que le solvant soit totalement évaporé. Une suspension du champignon est ensuite pulvérisée. La plaque est incubée pendant deux ou trois jours dans une atmosphère humide. Après ces quelques jours, une zone claire d'inhibition apparaîtra sur un fond gris-noir par exemple pour *Cladosporium cucumerinum*. Pour *Candida albicans*, la zone d'inhibition sera visible après pulvérisation d'un marqueur de viabilité (MTT= methylthiazolyltetrazolium bromide). Ainsi les composés actifs

apparaîtront sous forme de spots clairs sur un fond violet. On pourra finalement déterminer la quantité minimale (μg) du composé qui inhibe la croissance du champignon, de même que la CMI.

Cette méthode permet à la fois d'isoler les différents composés de la plante puis d'identifier le composé actif par pulvérisation d'une suspension du champignon. En même temps elle permet de quantifier l'activité antifongique. Ainsi cette technique ne se limite pas à savoir si la plante testée est active mais renseigne sur l'identification de la substance active.

Parmi nos 87 articles, 9 articles combinent plusieurs méthodes (soit 10.3 %). L'utilisation de plusieurs méthodes permet de vérifier l'intérêt des substances. Sur ces neuf articles, sept articles associent deux méthodes différentes et deux articles vont jusqu'à combiner trois techniques. Dans les 7 premiers articles, il est retrouvé une technique en milieu solide associée à une technique en milieu liquide ou encore la combinaison de deux méthodes en milieu solide. Il n'est pas possible de généraliser pour les articles associant trois techniques : Quiroga E.N. *et al*, 2001 effectuent deux méthodes en milieu solide (disques et puits) et une méthode en milieu liquide ; enfin Matos O.C. *et al*, 1999 associent trois méthodes différentes (milieu liquide, milieu solide avec disques et CCM).

Dans un article (Apisariyakul A. *et al*, 1995), les méthodes *in vitro* sont complétées par une méthode *in vivo* chez le cochon d'Inde. En effet la cible fongique étant un dermatophyte (*Trichophyton rubrum*), l'évaluation chez l'animal permet de constater l'activité antifongique de la plante (*Curcuma longa*) sur les dermatoses ou lésions induites. Cette activité est comparée à celle d'une crème antifongique. Cette étude *in vivo* apporte des éléments nécessaires quant à l'activité antifongique d'une plante.

2) Antifongiques de références.

Dans ce type d'évaluation, il est important de comparer les résultats aux valeurs des antifongiques de référence. Les antifongiques de références les plus utilisés sont l'amphotéricine B (10.4 %) et la nystatine (9.4%) qui sont des antifongiques naturels efficaces. Il faut noter aussi l'utilisation des dérivés azolés (24.5 %) (figure 9), dont le kétoconazole qui est un imidazolé à activité antifongique élevée.

Certains antifongiques sont moins connus car ils agissent plus particulièrement sur les champignons parasitant les plantes. Athukoralage P.S. *et al* (2001) utilisent le bénélate [méthyl-(1-butylcarbamoyle)-2 benzimidazole carbamate], Engelmeir D. *et al* (2000) se servent de la blasticidin S, et enfin Govindachari T.R. *et al* (2000) prennent le mancozeb [ethyl-enebis (dithiocarbamic acid) manganese zinc complex].

A côté de ces standards appropriés aux études, deux antibiotiques sont utilisés : la vancomycine (Bakshu L.Md. *et al*, 2001) et le chloramphénicol (Pauletti P.M. *et al*, 2000). Il semblerait que le choix d'antibiotiques pour évaluer l'activité antifongique du genre *Candida* n'est pas le plus pertinent.

Enfin, il faut noter que de nombreux chercheurs ont effectué leurs études sans références (40.6 % des articles). Il n'est alors pas possible de comparer l'activité antifongique de la plante à celle d'antifongiques connus.

3) Expression des résultats.

En ce qui concerne les résultats, ils sont surtout exprimés sous forme de CMI (concentration minimale inhibitrice) en $\mu\text{g/mL}$ (36.1 %), viennent ensuite les diamètres d'inhibition en mm (26.8%), et enfin les pourcentages d'inhibition (10.3 %). Seulement huit articles (soit 9.2 %) expriment leurs résultats de plusieurs façons notamment CMI associée aux diamètres d'inhibition.

Tous les autres articles (soit 26.8%) donnent les résultats de manière très variées telles que CMI en % (Christoph F. *et al*, 2000), MID (dose minimum inhibitrice) en $\mu\text{g}/\text{disque}$ (ElSohly H.N. *et al*, 2000), ou encore sous forme semi quantitative (+ ou -) (Diallo D. *et al*, 2001). Ainsi il a souvent été difficile de déterminer les niveaux d'activité antifongique de certaines plantes. Aussi il n'a pas été possible de confronter l'activité de toutes les plantes entre-elles.

En conclusion, la révision de la bibliographie montre qu'une partie importante des études est basée sur une approche qui rend difficile l'interprétation des résultats finaux : méthodes d'évaluation peu performantes ou mal adaptées, références mal choisies ou inexistantes, ou encore résultats peu valorisés par leur mode d'expression. Rappelons que les résultats pour les activités contre des pathogènes humains ne sont qu'exceptionnellement confirmés *in vivo*.

II-5-2- Les champignons.

1) Principales divisions et classes étudiées.

L'étude recense un total de cinq divisions du règne fongique dont deux grandes **divisions** : les Deuteromycotina et les Ascomycotina avec pour les premiers 74 espèces de champignons évaluées (soit 71.2 %) et les seconds 19 espèces (soit 18.3 %). Ces deux divisions représentent à elles seules 93 espèces sur les 104 répertoriées dans notre document soit 89.5 % des champignons (Tableau X à XXIX).

Dans la **division des Deuteromycotina** (74 espèces), deux classes s'avèrent importantes : les Hyphomycètes et les Blastomycètes avec respectivement 58 espèces et 13 espèces étudiées. Dans la **division des Ascomycotina**, c'est la classe des Ascomycètes qui compte 17 espèces sur les 19 de la division.

Ces classes sont très étudiées car elles regroupent un grand nombre de champignons pathogènes humains ou rencontrés en agroalimentaires.

Dans la **classe des Hyphomycètes**, il faut noter la place prépondérante de champignons pathogènes agroalimentaires appartenant notamment aux moniliales (34 espèces répartit en 23 genres). Par exemple *Pyricularia grisea* (Engelmeier D. *et al*, 2000), champignon pathogène pour le riz ; *Verticillium dahliae* (Gao A-G. *et al*, 2000), agent causant une mort précoce de la pomme de terre ; ou encore *Cercospora beticola* (Kristensen A.K. *et al*, 2000), champignon pathogène des feuilles de betteraves à sucre (*Beta vulgaris*) et enfin *Aspergillus flavus* (Singh U.P. *et al*, 2000) qui se développe sur des aliments comme les céréales et produit des aflatoxines.

Dans les **classes minoritaires**, certaines ne regroupent que des champignons pathogènes agroalimentaires. Il s'agit des Cœlomycètes, Basidiomycètes, Hémi-ascmycètes, Zygomycètes et des Oomycètes. Chez les Basidiomycètes, on retrouve *Puccinia arachidis* (Govindachari T.R. *et al*, 2000) une rouille parasitant

les feuilles d'arachides et chez les Oomycètes, *Phytophthora infestans* (Wang X. *et al*, 2001) l'agent du mildiou de la pomme de terre.

2) Les genres les plus étudiés.

En ce qui concerne les champignons pathogènes humains, le genre *Trichophyton* est le plus exploré avec 10 espèces différentes (les plus importantes sont *T. mentagrophytes* et *T. rubrum*). Il est retrouvé 7 espèces pour les genres *Candida* (dont *C. albicans*) et *Fusarium* (surtout *F. oxysporum*). Enfin le genre *Aspergillus* compte 6 espèces (avec *A. niger* surtout).

Les activités vis-à-vis du genre *Candida* sont les plus cités avec 65 plantes évaluées, viennent ensuite les dermatophytes avec les genres *Microsporum* (40 plantes) et *Trichophyton* (38 plantes), puis le genre *Aspergillus* (38 plantes) et enfin le genre *Fusarium* (37 plantes).

Parmi les champignons parasitant l'alimentation, les deux genres renfermant le plus d'espèces sont *Penicillium* avec 6 espèces (surtout *P. notatum*) et *Alternaria* avec 5 espèces (surtout *A. alternata*).

Le genre *Penicillium* est le plus largement étudié avec 12 plantes, suivi par le genre *Alternaria* avec 7 plantes.

Notre document répertorie 8 genres de champignons pathogènes humains et 49 genres de champignons parasitant les végétaux.

Ainsi les chercheurs portent un grand intérêt aux champignons pathogènes humains car les 8 principaux genres sont étudiés : *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Cladosporium*. De nombreuses plantes sont évaluées vis-à-vis de ces genres.

Pour les champignons pathogènes agroalimentaires, de nombreux genres sont étudiés mais peu de plantes sont répertoriées pour chaque genre (en moyenne 1 à 4

plantes). Généralement une seule espèce est citée dans un genre (exemple : *Erysiphe pisi* ; Singh U.P. et al, 2000).

3) Les espèces les plus étudiées.

Pour les champignons pathogènes humains, les espèces les plus souvent citées sont *Candida albicans* avec 65 plantes (40.63 % des espèces végétales), *Microsporium canis* (30 plantes), *Trichophyton mentagrophytes* (28 plantes) et *Aspergillus niger* (27 plantes).

Concernant les champignons pathogènes agroalimentaires, les espèces les plus étudiées sont : *Aspergillus flavus* (10 plantes), *Saccharomyces cerevisiae* (10 plantes) et *Rhizoctonia solani* (7 plantes).

II-6- LES PLANTES A ACTIVITES ANTIFONGIQUES.

II-6-1- Cibles fongiques des plantes à activité très forte et forte.

• Concernant les champignons pathogènes humains, seul le genre *Cladosporium* est sensible à 4 genres de plantes à **activité très forte** (*Piper*, *Helichrysum*, *Centaurea*, *Petiveria*) notamment l'espèce *C. sphaerospermum* (3 plantes à activité très forte). Ces 5 plantes réparties en 4 genres représentent 17.85 % des plantes répertoriées pour le genre *Cladosporium*. Deux espèces de

dermatophytes se distinguent, *M. gypseum* et *Trichophyton mentagrophytes* car elles sont sensibles aux 3 mêmes espèces de plantes à activité très forte (*Curcuma longa*, *Chimaphila umbellata*, *Tabebuia avellaneda*).

En valeur absolue, les genres les plus sensibles aux extraits de plantes étudiés sont *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* avec plus de 22 plantes possédant **une activité forte** parmi les 160 espèces végétales répertoriées. Toutefois si l'on considère le pourcentage de plantes à activité forte par rapport au nombre de plantes testées, les genres *Trichophyton* (63.2 %) et *Cryptococcus* (58.8 %) sont proportionnellement plus sensibles.

- Concernant les champignons parasitant l'alimentation, le genre *Penicillium* est sensible au plus grand nombre de plantes à **activité très forte**, avec 3 espèces de plantes (*C. thessala*, *C. attica* et *Tabebuia avellaneda*). De même le genre *Aspergillus* est sensible à 3 espèces de plantes à activité très forte mais ces 3 plantes sont efficaces sur un seul champignon : *Aspergillus flavus*. *Aspergillus flavus* est donc le champignon pathogène agroalimentaire pour lequel le plus grand nombre de plantes à activité très forte a été répertorié.

Sur les 160 espèces répertoriées, seulement 4 plantes à **activité forte** sont répertoriées vis-à-vis du genre *Aspergillus* et 3 plantes vis-à-vis des genres *Penicillium* et *Alternaria*. Cependant le genre *Alternaria* n'est sensible que vis-à-vis de 7 plantes, les plantes à activité forte représentent donc 43 % des plantes étudiées.

II-6-2- Les plantes à activité très forte et forte.

Sur les 160 espèces répertoriées, 11 espèces de plantes (soit 7 %) ont une activité très forte. Sept de ces onze espèces de plantes se trouvent dans la **classe** des eudicots, ce qui est normal puisque 85 % des plantes étudiées appartiennent aux eudicots. Ces 7 plantes à activité très forte sont regroupées principalement dans la

sous-classe des eudicots évoluées : les Astéridées (avec 6 espèces : *Chimaphila umbellata*, *Geophila repens*, *Tabebuia avellanadae*, *Helichrysum caespititium*, *Centaurea thessala* et *C. attica*). La dernière de ces 7 espèces est *Petiveria alliacea* qui appartient aux eudicots archaïques. Les 4 plantes ne faisant pas partie des eudicots se retrouvent dans les paleodicots (*Piper tuberculatum* et *Duguetia hadrantha*) et les monocots (*Allium sativum* et *Curcuma longa*).

Dix genres de plantes (répartit en 11 espèces) à activité très forte sont répertoriés dans notre document. Sur ces 10 genres, 6 ont une activité très forte uniquement sur 1 ou 2 champignons (soit 60 %). Il reste *Centaurea thessala* et *C. attica*, *Curcuma longa*, *Tabebuia avellanadae* et *Helichrysum caespititium* qui agissent sur au moins 4 espèces différentes de champignons.

Sur les 11 espèces de plantes à activité très forte, 4 espèces agissent sur des champignons rencontrés en agroalimentaire. Les espèces *Centaurea thessala* et *C. attica* vont agir sur 3 genres différents de champignons (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*), alors que les 2 autres espèces sur 2 genres seulement (respectivement *Penicillium* et *Saccharomyces* pour *Tabebuia avellanadae*, *Phytophthora* et *Aspergillus* pour *Helichrysum caespititium*).

Sur les 160 espèces répertoriées, 83 ont une activité forte (soit 51.88 %). Ces plantes à activité forte appartiennent surtout à **la classe** des eudicots notamment la **sous-classe** des Astéridées avec l'ordre des Lamiales (10 plantes) et celui des Astérales (9 plantes). La **classe** des monocots apparaît importante avec l'ordre des Asparagales (11 espèces à activité forte dont 6 espèces appartiennent au genre *Allium*). Il faut remarquer que les 9 espèces de plantes de l'ordre des Astérales appartiennent à **la famille** des Asteraceae. Les deux autres familles les plus importantes sont les Lamiaceae (6 plantes à activité forte) et les Combretaceae (6 plantes également).

Contrairement à *Centaurea thessala* et *C.attica*, les deux **espèces** de *Piper* qui sont étudiées n'ont pas une activité très forte. Seul *Piper tuberculatum* a une activité très forte, alors que *P. hispidum* a une activité forte sur *Cladosporium sphaerospermum* (Navickiene H.M.D. *et al*, 2000).

II-6-3- Activité des composés antifongiques.

Parmi les 60 espèces de plantes répertoriées, 6 espèces de plantes possèdent une activité très forte (soit 10 %) : *Duguetia hadrantha*, *Centaurea thessala* et *C. attica*, *Piper tuberculatum*, *Petiveria alliacea* et *Helichrysum caespititium* ; tandis que 21 espèces renferment des composés à activité forte sur au moins un champignon (soit 35 %) (Tableau IX).

1) Cibles fongiques des composés à activité très forte et forte.

* Le genre *Penicillium* n'est étudié que dans le groupe des terpénoïdes avec 2 composés à **activité très forte** (issues des espèces : *Centaurea thessala* et *Centaurea attica*). Ces espèces de plantes renferment les composés les plus actifs de notre étude avec une activité très forte aussi bien sur le genre *Penicillium*, que sur le genre *Aspergillus*, *Cladosporium* et enfin les autres champignons.

Le genre *Aspergillus* est aussi sensible à un composé à activité très forte du groupe des composés aromatiques.

Concernant le genre *Cladosporium*, les composés à activité très forte sont également répartis dans les 3 principaux groupes chimiques avec 2 composés chacun, ainsi qu'une dernière substance dans le groupe des composés aliphatiques. Ce genre est sensible au plus grand nombre de composés à **activité très forte** (7 composés).

Le genre *Candida* est sensible à 2 composés à activité très forte : 1 du groupe des composés aliphatiques et 1 autre du groupe des composés contenant NH- (alcaloïdes).

Pour les levures non *Candida*, les dermatophytes et le genre *Fusarium*, aucun composé à activité très forte n'a été répertorié.

Tableau IX : Composés antifongiques répertoriées chez les végétaux.

Groupes chimiques	Familles chimiques	Exemples de végétal	Champignons*	Réf	
Terpénoïdes	Monoterpénoïdes	<i>Piqueria trinervia</i>	6, 7, 8	87	
		<i>Sideritis sipylea</i>	1, 2	7	
		<i>Sideritis syriaca</i>	1, 2	7	
		<i>Sideritis raeseri</i>	1, 2	7	
	Diterpénoïdes	<i>Cistus creticus</i>	1, 2	47	
	Triterpénoïdes		<i>Toona ciliata</i>	8	33
			<i>Ilex integra</i>	1, 2, 4, 5, 8	39
			<i>Hedera colchica</i>	1, 2, 3	66
			<i>Solidago virgaurea</i>	1	12
			<i>Azadirachta indica</i>	8	33
<i>Citrus medica</i>			8	33	
Sesquiterpénoïdes		<i>Terminalia alata</i>	1, 4	93	
		<i>Senecio lyratus</i>	6	52	
		<i>Centaurea thessala</i>	4, 5, 7, 8	91	
Alcools terpéniques		<i>Centaurea attica</i>	4, 5, 7, 8	91	
		<i>Melaleuca alternifolia</i>	1, 3, 4, 5	17	
Composés aliphatiques	Composés organosulfurés	<i>Allium sativum</i>	1, 8	10	
	Polysulphides	<i>Petiveria alliacea</i>	7,8	14	

Champignons*

- 1-*Candida*
- 2-Levures non *Candida* (dont *Cryptococcus*)
- 3-Dermatophytes
- 4-*Aspergillus*
- 5-*Penicillium*
- 6-*Fusarium*
- 7-*Cladosporium*
- 8-Autres champignons

**Tableau IX : Composés antifongiques répertoriées chez les végétaux
« suite ».**

Groupes chimiques	Familles chimiques	Exemples de végétal	Champignons	Réfer
Composés contenant NH-	Amides	<i>Piper hispidum</i>	7	70
		<i>Piper tuberculatum</i>	7	70
	Protéines ou peptides	<i>Panax notoginseng</i>	6, 8	57
		<i>Panax notoginseng</i>	8	56
		<i>Panax quinquefolium</i>	6, 8	97
		<i>Ginkgo biloba</i>	8	40
		<i>Phytolacca americana</i>	6, 8	59
		<i>Beta vulgaris</i>	8	54-55
		<i>Malva parviflora</i>	6, 8	97
		<i>Phaseolus mungo</i>	6, 8	100
		<i>Phaseolus vulgaris</i>	6, 8	99
		<i>Medicago sativa</i>	6, 8	31
		<i>Dolichos lablab</i>	6, 8	101
		<i>Arachis hypogaea</i>	6, 8	102
		<i>Hevea brasiliensis</i>	1	32
	Alcaloïdes	<i>Schizozygia coffeoides</i>	1, 3, 7	51
		<i>Zanthoxylum tetraspermum</i>	7	72
		<i>Zanthoxylum caudatum</i>	7	72
		<i>Duguetia hadrantha</i>		
		<i>Chelidonium majus</i>	1, 2	67
		<i>Dicentra spectabilis</i>	6, 7	64
<i>Papaver orientale</i>		7	61	
<i>Alstonia venenata</i>		7	61	
		4, 6, 8	90	

Champignons*

- 1-*Candida*
- 2-Levures non *Candida* (dont *Cryptococcus*)
- 3-Dermatophytes
- 4-*Aspergillus*
- 5-*Penicillium*
- 6-*Fusarium*
- 7-*Cladosporium*
- 8-Autres champignons

Tableau IX : Composés antifongiques répertoriées chez les végétaux « fin ».

Groupes chimiques	Familles chimiques	Exemples de végétal	Champignons	Réf
Composés aromatiques	Dérivés du phénol	<i>Gordonia dassanayakei</i> <i>Sebastiania brasiliensis</i> <i>Coccoloba dugandiana</i>	6, 8 8 2	9 77 58
	Quinones	<i>Cordia curassavica</i>	1, 7	41
	Flavonoïdes	<i>Maclura tinctoria</i> <i>Terminalia alata</i> <i>Cupressocyparis leylandii</i>	1, 2 1, 4 6, 8	27 93 53
	Coumarines	<i>Petroselinum crispum</i> <i>Ruta graveolens</i> <i>Peucedanum palustre</i> <i>Angelica archangelica</i>	8 1, 6, 8 6 6, 8	74 74 74 74
	Dérivés anthraquinoniques	<i>Rheum emodi</i> <i>Aloe eru</i>	1, 2, 3, 4 4, 6, 7	3 6
	Chromènes	<i>Blepharispernum subsessile</i>	1, 2, 8	4
	Chromones	<i>Aloe eru</i>	4, 6	6
	Composés nitrés	<i>Lysichitum americanum</i>	6, 7	38
	Phtalide	<i>Apium graveolens</i>	1	65
	Nor-lignanes	<i>Styrax ferrugineus</i>	1, 7	76
	Dérivés phloroglucinoliques	<i>Leptospermum scoparium</i> <i>Helichrysum caespititium</i>	3 4, 7, 8	17 63
	Polysulphides	<i>Petiveria alliacea</i>	7,8	14
	Dérivés du benzofurane	<i>Aglaia odorata</i>	6, 8	28
	Dérivés de l'acide cinnamique	<i>Ocimum gratissimum</i>	1, 2, 3, 8	25

Champignons*

- 1-*Candida*
- 2-Levures non *Candida* (dont *Cryptococcus*)
- 3-Dermatophytes
- 4-*Aspergillus*
- 5-*Penicillium*
- 6-*Fusarium*
- 7-*Cladosporium*
- 8-Autres champignons

* Bien que le plus grand nombre de composés étudiés pour le genre *Candida* appartienne aux groupes chimiques des terpénoïdes, il est retrouvé 7 composés à **activité forte** dans le groupe des composés aromatiques (contre 4 composés dans les terpénoïdes). Le genre *Candida* est sensible au plus grand nombre de composés à activité forte (11 substances).

Les levures non *Candida* sont sensibles aux substances à activité forte du groupe des composés aromatiques (5 substances), mais aussi du groupe des terpénoïdes (1 substance) et du groupe des composés contenant NH- (1 substance). Cette même tendance s'observe pour les autres champignons sensibles à 5 substances du groupe des composés aromatiques, à 1 substance du groupe des terpénoïdes et à 1 substance du groupe des composés contenant NH- ; et pour les dermatophytes avec respectivement 2 substances, 1 substance et 1 substance. Le genre *Aspergillus* est aussi sensible aux substances à activité forte du groupe des composés aromatiques (2 substances), et à 1 substance du groupe des terpénoïdes.

Le genre *Penicillium* n'est étudié que dans le groupe des terpénoïdes avec une substance à activité forte.

Le genre *Fusarium* est sensible à 4 substances à activité forte dans notre document : 2 du groupe des composés aromatiques et 2 du groupe des composés contenant NH-. Enfin le genre *Cladosporium* est sensible à 6 substances: 2 des composés aromatiques et 4 du groupe des composés contenant NH-.

2) Composés à activité très forte et forte en fonction des groupes et familles chimiques.

En considérant le nombre de composés à activité très forte, les **3 groupes chimiques** sont représentés de manière **équivalente** (2 substances chacun). Les familles chimiques retrouvées sont pour les terpénoïdes, les sesquiterpénoïdes (avec *Centaurea thessala* et *C. attica*) ; pour les composés aromatiques, les dérivés phloroglucinoliques (avec *Helichrysum caespitium*) et les polysulphides (avec

Petiveria alliacea) ; et pour les composés contenant NH-, les amides (avec *Piper tuberculatum*) et les alcaloïdes (avec *Duguetia hadrantha*).

Il faut remarquer l'existence d'un quatrième groupe chimique : les composés aliphatiques, qui est peu significatif avec seulement 2 substances possédant toutes deux des activités très fortes sur un champignon. *Allium sativum* contient des composés organosulfurés agissant sur le genre *Candida* (Avato P. *et al*, 2000), et *Petiveria alliacea* contient des polysulfures agissant sur le genre *Cladosporium* (Benevides P.J.C. *et al*, 2001).

En tenant compte du nombre de composés à activité forte sur au moins un champignon, le **groupe des composés aromatiques** est le **plus important** avec 10 substances, suivi des composés contenant NH- avec 8 substances et enfin les terpénoïdes avec 4 substances.

Pour le groupe des composés aromatiques, les familles chimiques sont nombreuses et renferment chacune peu de substances. Les flavonoïdes semblent très intéressants avec 3 composés à activité forte sur 3 composés étudiés.

Concernant le groupe des composés contenant NH-, la famille des alcaloïdes se démarque avec 7 composés à activité forte sur 8 composés isolés. Alors que la famille des protéines est bien étudiée, leur potentiel antifongique est souvent difficile à interpréter ; c'est le cas pour 10 des 12 protéines étudiées.

Enfin dans le groupe des terpénoïdes, les triterpénoïdes apparaissent comme une famille très importante avec 3 composés à activité forte sur les 4 que comptent les terpénoïdes. L'étude d'autres plantes, nous permettrait peut-être de mettre plus en valeur encore cette famille chimique.

Il est dommage que pour 16 plantes sur 60 plantes (soit 26.7 %), les résultats des recherches soient difficilement interprétables. En effet les composés actifs des plantes ont été extraits mais il n'est pas possible de connaître l'importance de leur activité antifongique. Par exemple Christoph F. *et al* (2000) isolent des alcools

terpéniques (α -terpineol) de l'espèce *Melaleuca alternifolia* mais les résultats de l'activité antifongique sont exprimés par une CMI en %. Cette espèce doit cependant posséder une bonne activité antifongique puisque l'huile essentielle de cet arbre australien est déjà commercialisée dans un savon liquide appelé Myleuca*. Ce savon est une émulsion H/E de l'huile essentielle de *M. alternifolia* à 1 % dans une base lavante. Il est utilisé pour l'hygiène locale des peaux et des muqueuses sensibles en complément éventuellement des traitements locaux anti-mycosiques. Il aurait un fort pouvoir fongicide et bactéricide (du fait de la présence de 35 % de terpinene et de 5 % de cineole), de même que des propriétés bénéfiques sur les désagréments (irritations, démangeaisons) causés par les champignons.

CONCLUSIONS
ET
PERSPECTIVES

Face à l'augmentation des mycoses en pathologie humaine et à l'émergence d'espèces de champignons résistantes, les chercheurs se sont penchés sur l'étude de plantes à propriétés antifongiques utilisées parfois en médecine traditionnelle. L'analyse de la littérature confirme l'efficacité de certaines de ces plantes. Les travaux ont montré l'intérêt de l'isolement des composés actifs et de leur identification.

D'un point de vue méthodologique, les parties de plantes et les extraits utilisés sont très variés dans notre document. Même si les feuilles et les extraits méthanoliques sont majoritaires, ils ne sont pas retrouvés dans plus d'un quart des articles. De plus cette étude nous a permis de découvrir une technique originale encore peu utilisée dans ce domaine : la chromatographie sur couche mince. Les disparités et le manque de rigueur dans l'évaluation *in vitro* ne permet pas toujours de valoriser au mieux une plante. Environ la moitié des chercheurs mènent leurs études sans références, ce qui limite les comparaisons entre les différents travaux. La méthode d'évaluation *in vivo* n'est pas assez employée, alors que cette technique permettrait de confirmer l'activité des plantes en pathologie humaine. Dans deux articles seulement, les chercheurs proposent de poursuivre les recherches en utilisant une méthode *in vivo*.

En terme de résultats, 11 plantes à activité très forte ont été recensées dans notre document notamment *Centaurea thessala* et *Centaurea attica* qui agissent très fortement sur 9 espèces de champignons différentes (champignons pathogènes humains et agroalimentaires confondus). Ces plantes à activité très forte appartiennent surtout aux eudicots en particulier à la sous-classe des astéridées.

Concernant les champignons pathogènes humains, le genre *Cladosporium* est particulièrement sensible à un plus grand nombre de plantes, tandis que le genre *Candida* est sensible à un grand nombre de plantes à activité forte. Pour les

champignons pathogènes de l'alimentation, il s'agit respectivement du genre *Aspergillus* et du genre *Penicillium*.

Les études ont visé l'isolement de composés actifs pour seulement 60 espèces végétales sur les 160 répertoriées. Ces composés actifs appartiennent à 4 grands groupes : terpénoïdes, composés aliphatiques, composés aromatiques et composés contenant NH-.

De manière tout à fait anecdotique la présence de microorganismes appelés « endophytes » dans les tissus de la plante *Artemisia annua* a été mentionnée. Ces endophytes seraient responsables de la production de substance antifongique. À la vue de cette étude la purification des composés actifs serait intéressante à réaliser. En effet sans cette purification comment savoir si l'activité antifongique d'un extrait est due aux composés issus de la plante ou issus de microorganismes ?

Les substances antifongiques mentionnées dans notre document sont souvent difficiles à produire à grande échelle et à un coût modeste du fait de la rareté de certaines plantes, des difficultés d'importation des plantes tropicales et d'extraction des composés actifs; ce qui n'est pas le cas pour certaines substances issues d'arbres du nord-est de l'Amérique (*Juglans cinerea*, *Acer saccharum*, *Quercus rubra* etc.).

TABLEAUX

TABLEAU I : Classification des champignons (Chabasse D. <i>et al</i> , 1999).	17-20
TABLEAU II : Principaux champignons et mycotoxines associées (Yiannikouris A. <i>et al</i> , 2002).	37
TABLEAU III : Embranchement des Pteridophytes, des Préspermaphytes et des Spermaphytes.	58
TABLEAU IV : Embranchement des Spermaphytes, sous-embranchement des Angiospermes, classe des Paleodicots.	58
TABLEAU V : Embranchement des Spermaphytes, sous-embranchement des Angiospermes, classe des Monocots.	59
TABLEAU VI : Embranchement des Spermaphytes, sous-embranchement des Angiospermes, classe des Eudicots, sous-classe des Eudicots archaïques.	60
TABLEAU VII : Embranchement des Spermaphytes, sous-embranchement des Angiospermes, classe des Eudicots, sous-classe des Eudicots moyennes : Rosidées.	61-62
TABLEAU VIII : Embranchement des Spermaphytes, sous-embranchement des Angiospermes, classe des Eudicots, sous-classe des Eudicots évoluées : Astéridées.	63-64
TABLEAU IX : Substances antifongiques répertoriées chez les végétaux.	88-90

FIGURES

FIGURE 1 : Schéma d'une levure en microscopie électronique (Chabasse D. <i>et al</i> , 1999).	13
FIGURE 2 : Différents champignons en microscopie (<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus</i> sp, <i>Microsporium canis</i> , <i>Penicillium</i> sp).	16
FIGURE 3 : Aflatoxines.	36
FIGURE 4 : Répartition des parties de plantes utilisées.	67
FIGURE 5 : Répartition des extraits utilisés.	69
FIGURE 6 : Répartition des substances actives selon les grands groupes chimiques.	71
FIGURE 7 : Répartition des substances actives selon leur famille chimique.	72
FIGURE 8 : Répartition des techniques <i>in vitro</i> .	75
FIGURE 9 : Répartition des références.	77

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Abo K.A., Ogunleye V.O. and Ashidi J.S. Antimicrobial potential of *Spondias mombin*, *Croton zambesicus* and *Zygotritonia crocea*. *Phytother. Res.*, 1999, **13**, 494-497.
2. Adelakun E.A., Finbar E.A.V., Aa S.E., et al. Antimicrobial activity of *Boswellia dalzielii* stem bark. *Fitoterapia*, 2001, **72**, 822-824.
3. Agarwal S.K. ,Singh Sudhir S., Verma Sushma, et al. Antifungal activity of anthraquinone derivatives from *Rheum emodi*. *J. Ethnopharmacol.*, 2000, **72**, 43-46.
4. Agarwal S.K. , Verma Sushma, Singh Sudhir S. , et al. Antifeedant and antifungal activity of chromene compounds isolated from *Blepharispermum subsessile*. *J. Ethnopharmacol.*,2000, **71**, 231-234.
5. Ahokas J., El Nemazi H., Kkaanpää P., Mykkänen H., Salinen S. A pilot clinical study examining the ability of a mixture of *Lactobacillus* and *Propionibacterium* to remove aflatoxin from the gastrointestinal tract of healthy Egyptian volunteers. *Revue Méd. Vét.*, 1998, **149**, 568.
6. Ali Mohamed I.A. , Shalaby Nagwa M.M. , Elgamal Mohamed H.A. , et al. Antifungal effects of different plant extracts and their major components of selected *Aloe* species. *Phytother. Res.*,1999, **13**, 401-407.
7. Aligiannis N. , Kalpoutzakis E. , Chinou I.B. , et al. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of five taxa of *Sideritis* from Greece. *J. Agric. Food Chem.*,2001, **49**, 811-815.
8. Apisariyakul Amphawan, Vanittanakom Nongnuch, Buddhasukh Duang. Antifungal activity of turmeric oil extracted from *Curcuma longa* (Zingiberaceae). *J.Ethnopharmacol.*,1995, **49**, 163-169.
9. Athukoralage P.S., Herath H.M.T.B., Deraniyagala S.A., et al. Antifungal constituent from *Gordonia dassanayakei*. *Fitoterapia*, 2001, **72**, 565-567.
10. Avato P., Tursi F., Vitali C., et al. Allylsulphide constituents of garlic volatile oil as antimicrobial agents. *Phytomedicine*, 2000, **7 (3)** , 239-243.
11. Baba-Moussa F., Akpagana K., Bouchet P. Antifungal activities of seven west African Combretaceae used in traditionnal medicine. *J. Ethnopharmacol.*, 1999, **66**, 335-338.

12. Bader G., Seibold M., Tintelnot K., et al. Cytotoxicity of triterpenoid saponins. *Pharmazie*, 2000, **55**, 72-74.
13. Bakshu L.Md., Ram A. Jeevan, Raju R.R. Venkata. Antimicrobial activity of *Securinega leucopyrus*. *Fitoterapia*, 2001, **72**, 930-933.
14. Benevides Paulo José Coelho, Young Maria Claudia M., Giesbrecht Astréa M., et al. Antifungal polysulphides from *Petiveria alliacea* L. *Phytochemistry*, 2001, **57**, 743-747.
15. Blaszczyk T., Krzyzanowska J., Lamer-Zarawska E. Screening for antimycotic properties of 56 traditional chinese drugs. *Phytother. Res.*, 2000, **14**, 210-212.
16. Chabasse Dominique, Guigen Claude et Contet-Audonneau Nelly. Mycologie médicale. Collection Abrégés de Pharmacie. Masson, 1999, 324 p.
17. Christoph F., Kaulfers P;-M., Stahl-Biskup E. A comparative study of the *in vitro* antimicrobial activity of tea tree oils s.I. with special reference to the activity of β -triketones. *Planta. Med.*, 2000, **66**, 556-560.
18. Costa Théo R., Fernandes Orionalda F.L., Santos Suzana C., et al. Antifungal activity of volatile constituents of *Eugenia dysenterica* leaf oil. *J. Ethnopharmacol.*, 2000, **72**, 111-117.
19. Cotty P.J., Bhatnagar D. Variability among atoxigenic *Aspergillus flavus* strains to prevent aflatoxin contamination and production of aflatoxin biosynthetic pathway enzymes. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1994, **60**, 2248-2251.
20. Deena M.J., Thoppil J.E. Antimicrobial activity of the essential oil of *Lantana camara*. *Fitoterapia*, 2000, **71**, 453-455.
21. Demirci Fatih, İşcan Gökalp, Güven Kıymet, et al. Antimicrobial activities of *Ferulago* essential oils. *Z.Naturforsch.*, 2000, **55 c**, 886-889.
22. Diallo D., Marston A., Terreaux C., et al. Screening of Malian medicinal plants for antifungal, larvicidal, molluscicidal, antioxidant and radical scavenging activities. *Phytother. Res.*, 2001, **15**, 401-406.
23. Diaz D.E., Hagler W.M., Hopkins B.A., Eve J.A., Whitlow L.W. The potential for dietary sequestering agents to reduce the transmission of dietary aflatoxin to milk of dairy cows and to bind aflatoxin *in vitro*. *J. Dairy Sci.*, 1999, **82** (suppl. 1), 838.
24. D'Mello J.P.F., Mac Donald A.M.C. Mycotoxins. *Anim. Feed Sci.*, 1997, **69**, 155-166.

25. Dubey Nawal Kishore, Tiwari T.N., Mandin Danielle, et al. Antifungal properties of *Ocimum gratissimum* essential oil (ethyl cinnamate chemotype). *Fitoterapia*, 2000, **71**, 567-569.
26. El-Nemazi H., Kankaanpää P., Salinen S., Mykkänen H., Ahokas J. Use of probiotic bacteria to reduce aflatoxin uptake. *Revue Méd. Vét.*, 1998, **149**, 570.
27. ElSohly H.H., Joshi A.S., Nimrod A.C., et al. Antifungal chalcones from *Maclura tinctoria*. *Planta. Med.*, 2001, **67**, 87-89.
28. Engelmeire Doris, Hadacek Franz, Pacher Thomas, et al. Cyclopenta[b]benzofurans from *Aglaia* species with pronounced antifungal activity against Rice Blast fungus (*Pyricularia grisea*). *J. Agric. Food Chem.*, 2000, **48**, 1400-1404.
29. Gadhi C.A., Benharref A., Jana M., et al. Antidermatophytic properties of extracts from leaves of *Aristolochia paucinervis* Pomel. *Phytother. Res.*, 2001, **15**, 79-81.
30. Galvano F.A., Pietri A., Fallico B., Bertuzzi T., Scire S., Galvano M., Maggiore R. Activated carbons : *in vitro* affinity for aflatoxin B1 and relation of absorption ability to physicochemical parameters. *J. Food Prot.*, 1996, **59**, 545-550.
31. Gao Ai-Guo, Hakimi Salim M., Mittanck Cindy A., et al. Fungal pathogen protection in potato by expression of a plant defensin peptide. *Nat. Biotechnol.*, 2000, **18**, 1307-1310.
32. Giordani R., Gachon C., Buc J., et al. Antifungal action of Hevea brasiliensis latex. Its effect in combination with fluconazole on *Candida albicans* growth. *Mycoses*, 1999, **42**, 465-474.
33. Govindachari T.R., Suresh G., Gopalakrishnan Geetha, et al. Antifungal activity of some tetranortriterpenoids. *Fitoterapia*, 2000, **71**, 317-320.
34. Grayer Renée R. And Harbone Jeffrey B. A survey of antifungal compounds from higher plants, 1982-1993. *Phytochemistry*, 1994, **37**, 19-42.
35. Grillot Renée. Les mycoses humaines : démarche diagnostique. Collection option bio. Elsevier, 1996, 391 p.
36. Guignard J.L. Botanique : systématique moléculaire (12 éditions). Collection Abrégés de Pharmacie. Masson, 2001, 290 p.

37. Habsah M., Amran M., Mackeen M.M., Lajis N.H., Kikuzaki H., Nakatani N., Rahman A.A., Ghafar and Ali A.M. Screening of Zingiberaceae extracts for antimicrobial and antioxidant activities. *J. Ethnopharmacol.*, 2000, **72**, 403-410.
38. Hanava F., Tahara S., Towers G.H.N. Antifungal nitro compounds from Skunk Cabbage (*Lysichitum americanum*) leaves treated with cupric chloride. *Phytochemistry*, 2000, **53**, 55-58.
39. Haraguchi H., Kataoka S., Okamoto S, et al. Antimicrobial triterpenes from *Ilex integra* and the mechanism of antifungal action. *Phytother. Res.*, 1999, **13**, 151-156.
40. Huang X., Xie W-j;, Gong Z-z. Characteristics and antifungal activity of a chitin binding protein from *Ginkgo biloba*. *FEBS Letters*, 2000, **478**, 123-126.
41. Ioset J-R., Marston A., Gupta M.P., et al. Antifungal and larvicidal cordiaquinones from the roots of *Cordia curassavica*. *Phytochemistry*, 2000, **53**, 613-617.
42. Islam A., Sayeed A., Bhuiyan M.S.A., Mosaddik M.A., Islam M.A.U. and Astaq Mondal Khan G.R.M. Antimicrobial activity and cytotoxicity of *Zanthoxylum budrunga*. *Fitoterapia*, 2001, **72**, 428-430.
43. J.A von Arx. The genera of fungi. Sporulating in pure culture. J.Cramer, In der A.R. Gantner Verlag KG, 1974, 315 p.
44. Jayaprakasha G.K., Negi P.S., Anandharamakrishnan C., et al. Chemical composition of turmeric oil- A byproduct from turmeric oleoresin industry and its inhibitory activity against different fungi. *Z.Naturforsch.*, 2001, **56 c**, 40-44.
45. Jones N.P., Arnason J.T., Abou-Zaid M., Akpagana K., Sanchez-Vindas P. and Smith M.L. Antifungal activity of extracts from medicinal plants used by First Nations Peoples of eastern Canada. *J. Ethnopharmacol.*, 2000, **73**, 191-198.
46. Judd W.S., Campbell C.S., Kellogg E.A., et al. Botanique systématique : une perspective phylogénétique. DeBoeck Université, 2002, 467 p.
47. Kalpoutzakis E., Aligiannis N., Mitaku S., et al. New semisynthetic antimicrobial Labdane-type diterpenoids derived from the resin "Labdano" of *Cistus creticus*. *Z.Naturforsch.*, 2001, **56 c**, 49-52.
48. Karaman S., Digrak M., Ravid U. and Ilcim A. Antibacterial and antifungal activity of the essential oils of *Thymus revolutus* Celak from Turkey. *J. Ethnopharmacol.*, 2001, **76**, 183-186

49. Kariba Rhoda M. Antifungal activity of *Ajuga remota*. *Fitoterapia*, 2001, **72**, 177-178.
50. Kariba R.M. and Houghton P.J. Antimicrobial activity of *Newtonia hildebrandtii*. *Fitoterapia*, 2001, **72**, 415-417.
51. Kariba R.M., Siboe G.M. and Dossaji S.F. *In vitro* antifungal activity of *Schizozygia coffeoides* Bail. (Apocynaceae) extracts. *J. Ethnopharmacol.*, 2001, **74**, 41-44.
52. Kiprono P.C., Kaberia F., Keriko J.M., et al. The *in vitro* anti-Fungal and anti-Bacterial activities of β -sitosterol from *Senecio Lyratus* (Asteraceae). *Z.Naturforsch.*, 2000, **55 c**, 485-488.
53. Krauze-Baranowska M., Cisowski W., Wiwart M., et al. Antifungal biflavones from *Cupressocyparis leylandii*. *Planta Med.*, 1999, **65**, 572-573.
54. Kristensen A.K., Brunstedt J., Nielsen J.E., Kreiberg J.D., et al. Partial characterization and localization of a novel type of antifungal protein (IWF6) isolated from sugar beet leaves. *Plant Sci.*, 2000, **159**, 29-38.
55. Kristensen A.K., Brunstedt J., Nielsen K.K., Roepstorff P., et al. Characterization of a new antifungal non-specific lipid transfer protein (nsLTP) from sugar beet leaves. *Plant Sci.*, 2000, **155**, 31-40.
56. Lam S.K., Ng T.B. Isolation of a novel thermolabile heterodimeric ribonuclease with antifungal and antiproliferative activities from roots of the Sanchi Ginseng (*Panax notoginseng*). *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 2001, **285**, 419-423.
57. Lam S.K. and Ng T.B. Isolation of a small chitinase-like antifungal protein from *Panax notoginseng* (sanchi ginseng) roots. *Int. J. Biochem. & Cell Biol.*, 2001, **33**, 287-292.
58. Li X-C., ElSohly H.N., Nimrod A.C., et al. Antifungal activity of (-)-epigallocatechin gallate from *Coccoloba dugandiana*. *Planta Med.*, 1999, **65**, 780.
59. Liu Y., Luo J., Xu C., et al. Purification, characterization, and molecular cloning of the gene of a seed-specific antimicrobial protein from Pokeweed. *Plant Physiol.*, 2000, **122**, 1015-1024.
60. Liu Chang Hong, Zou Wong Xin, Lu Hong and Tan Ren Xiang. Antifungal activity of *Artemisia annua* endophyte cultures against phytopathogenic fungi. *J. Biotechnol.*, 2001, **88**, 277-282.

61. Ma W.g., Fukushi Y., Tahara S., et al. Fungitoxic alkaloids from Hokkaido Papaveraceae. *Fitoterapia*, 2000, **71**, 527-534.
62. Mackeen M.M., Ali A.M., Lajis N.H., Kawazu K., Hassan Z., Amran M., Habsah M., Mooi L.Y. and Mohamed S.M. Antimicrobial, antioxidant, antitumour-promoting and cytotoxic activities of different plant part extracts of *Garcinia atroviridis* Griff. ex T. Anders. *J. Ethnopharmacol.*, 2000, **72**, 395-402.
63. Mathekgga A.D.M., Meyer J.J.M., Horn M.M., et al. Antifungal acylated phloroglucinol with antimicrobial properties from *Helichrysum caespitium*. *Phytochemistry*, 2000, **53**, 93-96.
64. Matos O.C., Baeta J., Silva M.J., et al. Sensivity of *Fusarium* strains to *Chelidonium majus* L. extracts. *J. Ethnopharmacol.*, 1999, **66**, 151-158.
65. Momin R.A. and Nair M.G. Mosquitocidal, nematocidal, and antifungal compounds from *Apium graveolens* L. seeds. *J. Agric. Food Chem.*, 2001, **49**, 142-145.
66. Mshvildadze V., Favel A., Delmas F., et al. Antifungal and antiprotozoal activities of saponins from *Hedera colchica*. *Pharmazie*, 2000, **55**, 325-326.
67. Muhammad I., Dunbar D.C., Takamatsu S., et al. Antimalarial, cytotoxic, and antifungal alkaloids from *Duguetia hadrantha*. *J. Nat. Prod.*, 2001, **64**, 559-562.
68. Nagalakshmi M.A.H., Thangadurai D., Muralidara Rao D. and Pullaiah T. Phytochemical and antimicrobial study of *Chukrasia tabularis* leaves. *Fitoterapia*, 2001, **72**, 62-64.
69. Nakazato M., Morozumi S., Saito K., Fujinuma K., Nishima T., Kasai N. Interconversion of aflatoxin B and aflatoxol by several fungi. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1990, **56**, 1465-1470.
70. Navickiene Hosana Maria D., Alécio A.C., Kato M.J., et al. Antifungal amides from *Piper hispidum* and *Piper tuberculatum*. *Phytochemistry*, 2000, **55**, 621-626.
71. Ngane A.N., Biyiti L., Zollo P.H.A., et al. Evaluation of antifungal activity of extracts of two Cameroonian Rutaceae : *Zanthoxylum leprieurii* Guill. et Perr. and *Zanthoxylum xanthoxyloides* Waterm. *J. Ethnopharmacol.*, 2000, **70**, 335-342.
72. Nissanka A.P.K., Karunaratne V., Bandara B.M.R., et al. Antimicrobial alkaloids from *Zanthoxylum tetraspermum* and *caudatum*. *Phytochemistry*, 2001, **56**, 857-861.

73. Ogunwande Isiaka A., Bello Muibat O., Olawore Olayide N. and Muili Kamaldin A. Phytochemical and antimicrobial studies on *Butyrospermum paradoxum*. *Fitoterapia*, 2001, **72**, 54-56.
74. Ojala Tiina, Remes Susanna, Haansuu Pasi, Vuorela Heikki et al. Antimicrobial activity of some coumarin containing herbal plants growing in Finland. *J. Ethnopharmacol.*, 2000, **73**, 299-305.
75. Omar S., Lemonnier B., Jones N., Ficker C., Smith M.L., Neema C., Towers G.H.N., Goel K. and Arnason J.T. Antimicrobial activity of extracts of eastern American hardwood trees and relation to traditional medicine. *J. Ethnopharmacol.*, 2000, **73**, 161-170.
76. Pauletti P.M., Araújo A.R., Young M.C.M., et al. *Nor*-Lignans from the leaves of *Styrax ferrugineus* (Styracaceae) with antibacterial and antifungal activity. *Phytochemistry*, 2000, **55**, 597-601.
77. Penna C., Marino S., Vivot E., Cruañes M.C., de D. Muñoz J., Cruañez J., Ferraro G., Gutkind G. and Martino V. Antimicrobial activity of Argentine plants used in the treatment of infectious diseases. Isolation of active compounds from *Sebastiania brasiliensis*. *J. Ethnopharmacol.*, 2001, **77**, 37-40.
78. Pérez C., Agnese A.M., Cabrera J.L. The essential oil of *Senecio graveolens* (Compositae): chemical composition and antimicrobial activity tests. *J. Ethnopharmacol.*, 1999, **66**, 91-96.
79. Piva A., Galvano F. Nutritional approaches to reduce the impact of mycotoxins. Proceedings of Alltech's 15th Annual Symposium, T.P. Lyons and K.A. Jacques (eds), Nottingham University Press, 1999, 381-400.
80. Porter J.K., Wray E.M., Eppley R.M., Hagler W.M.Jr. Zearalenone and fusaric acid in the diet of nursing dams enhances both mycotoxins' lactational transfer to the suckling neonate (abstract). 112th AOAC International Annual Meeting and Exposition, Montréal, Québec, Canada, 1998, 13-17.
81. Portillo Aida, Vila Roser, Freixa Blanca, Adzet Tomàs and Cañigueral Salvador. Antifungal activity of Paraguayan plants used in traditional medicine. *J. Ethnopharmacol.*, 2001, **76**, 93-98.
82. Quiroga Emma Nelly, Sampietro Antonio Rodolfo and Vattuone Marta Amelia. Screening antifungal activities of selected medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.*, 2001, **74**, 89-96.

83. Ramos A.J., Fink-Gremmels J., Hernandez E. Prevention of toxic effects of mycotoxins by means of non-nutritive absorbent compounds. *J. Food Protect.*, 1996, **59**, 631-641.
84. Ranganathan S., Balajee S.A.M. Anti-Cryptococcus activity of combination of extracts of *Cassia alata* and *Ocimum sanctum*. *Mycoses*, 2000, **43**, 299-301.
85. Ristić M.D., Duletić-Laušević S., Knežević-Vukčević J, et al. Antimicrobial activity of essential oils and ethanol extract of *Phlomis fruticosa* L. (Lamiaceae). *Phytother. Res.*, 2000, **14**, 267-271.
86. Rosado-Vallado M., Brito-Loeza W., Mena-Rejón G.J., et al. Antimicrobial activity of Fabaceae species used in Yucatan traditional medicine. *Fitoterapia*, 2000, **71**, 570-573.
87. Saad I., Díaz E., Chávez I., et al. Antifungal monoterpene production in elicited cell suspension cultures of *Piqueria trinervia*. *Phytochemistry*, 2000, **55**, 51-57.
88. Scott P.M. Industrial and farm detoxification processes for mycotoxins. *Revue Méd. Vét.*, 1998, **149**, 543-548.
89. Singh R. and Rai B. Antifungal potential of some higher plants against *Fusarium udum* causing wilt disease of *Cajanus cajan*. *Microbios*, 2000, **102**, 165-173.
90. Singh U.P., Sarma B.K., Mishra P.K. and Ray A.B. Antifungal activity of venenatine, antifungal indole alkaloid isolated from *Alstonia venenata*. *Folia Microbiol.*, 2000, **45**, 173-176.
91. Skaltsa H., Lazari D., Panagouleas C., et al. Sesquiterpene lactones from *Centaurea thessala* and *Centaurea attica*. Antifungal activity. *Phytochemistry*, 2000, **55**, 903-908.
92. Srinivasan D., Sangeetha Nathan, Suresh T. and Lakshamana Perumalsamy P. Antimicrobial activity of certain Indian medicinal plants used in folkloric medicine. *J. Ethnopharmacol.*, 2001, **74**, 217-220.
93. Srivastava S.K., Srivastava S.D. and Chouksei B.K. New antifungal constituents from *Terminalia alata*. *Fitoterapia*, 2001, **72**, 106-112.
94. Sultanova N., Makhmoor T., Abilov Z.A., et al. Antioxidant and antimicrobial activities of *Tamarix ramosissima*. *J. Ethnopharmacol.*, 2001, **78**, 201-205.
95. Trovato A., Monforte M.T., Forestieri A.M., et al. In vitro anti-mycotic activity of some medicinal plants containing flavonoids. *Boll. Chim. Farmac.*, 2000, **139**, 225-227.

96. Wang X., Bunkers G.J., Walters M.R., et al. Purification and characterization of three antifungal proteins from cheeseweed (*Malva parviflora*). *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 2001, **282**, 1224-1228.
97. Wang H.X. and Ng T.B. Quinqueginsin, a novel protein with anti-human immunodeficiency virus, antifungal, ribonuclease and cell-free translation-inhibitory activities from American Ginseng roots. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 2000, **269**, 203-208.
98. Wuthi-udomlert M., Grisanapan W., Luanratana O., et al. Antifungal activity of *Curcuma longa* grown in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2000, **31**, 178-182.
99. Ye X.Y. and Ng T.B. Peptides from Pinto Bean and Red Bean with sequence homology to cowpea 10-kDa protein precursor exhibit antifungal, mitogenic, and HIV-1 reverse transcriptase-inhibitory activities. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 2001, **285**, 424-429.
100. Ye X.Y. and Ng T.B. Mungin, a novel cyclophilin-like antifungal protein from the Mung Bean. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 2000, **273**, 1111-1115.
101. Ye X.Y., Wang H.X., Ng T.B. Dolichin, a new chitinase-like antifungal protein isolated from Field Beans (*Dolichos lablab*). *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 2000, **269**, 155-159.
102. Ye X.Y. and Ng T.B. Hypogin, a novel antifungal peptide from peanuts with sequence similarity to peanut allergen. *J. Peptide Res.*, 2001, **57**, 330-336.
103. Yiannikouris A. et Jouany J-P. Les mycotoxines dans les aliments des ruminants, leur devenir et leurs effets chez l'animal. *INRA Prod. Anim.*, 2002, **15** (1), 3-16.
104. Yin M-C. and Tsao S-M. Inhibitory effect of seven *Allium* plants upon three *Aspergillus* species. *Int. J. Food Microbiol.*, 1999, **49**, 49-56.
105. Yoon Y., Baek Y.J. Aflatoxin binding and antimutagenic activities of *Bifidobacterium bifidum* HY strains and their genotypes. *Korean J. Dairy. Sci.*, 1999, **21**, 291-298.

Vu, Le Président du Jury

Vu, Le Directeur de Thèse

Vu, Le Directeur de l'U.E.R

NOM-PRENOM : DELAHOUSSE Géraldine

Titre de la Thèse : Les plantes à propriétés antifongiques.

Résumé de la thèse :

Les mycoses et les mycotoxicoses sont des infections provoquées respectivement par des champignons microscopiques et par l'ingestion d'aliments contaminés par les toxines de micromycètes. Certains extraits de plantes sont dotés de propriétés antifongiques et constituent une alternative aux molécules de synthèse.

Après une présentation sommaire des mycoses et des méthodes d'évaluation d'une activité antifongique, les plantes et leurs substances actives sont étudiées. L'analyse de la littérature confirme l'efficacité de ces plantes en médecine traditionnelle. Notre document recense 11 espèces de plantes à activité antifongique très forte sur 160 espèces étudiées. Les méthodes d'évaluation *in vivo* de ces activités sont rarement employées et les substances antifongiques mentionnées sont souvent difficiles à produire à grande échelle et à un coût modeste.

MOTS CLES : Plantes, antifongiques, mycoses, aflatoxines.

JURY :

PRESIDENT : Monsieur C. MERLE, Professeur, Pharmacie Galénique
Faculté de Pharmacie, NANTES

ASSESEURS : Monsieur P. LE PAPE, Maître de conférences, Parasitologie
Faculté de Pharmacie, NANTES

Madame S. MESSAOUD, Ingénieur responsable R&D, Near,
SAUTRON

Madame A. RONDEAU, Pharmacien d'officine, SAINT-
SEBASTIEN / LOIRE

Adresse de l'auteur : 4 impasse Tivoli – 44000 NANTES