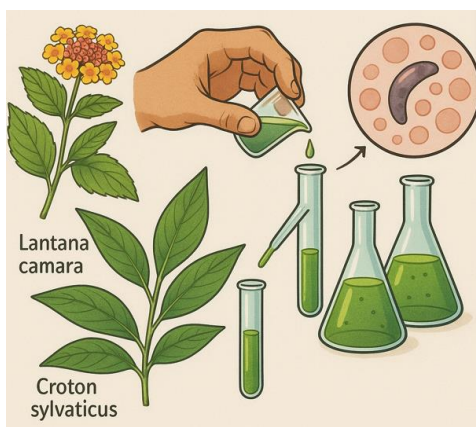


**Métabolites secondaires de deux plantes médicinales du
Cameroun, *Lantana camara* L. (Verbenaceae) et
Croton sylvaticus Hochst. (Euphorbiaceae) :**
Structure et activité antiplasmodiale



Pierre Leonel K. TAFOKEU TAGUIMJEU

Promotrice : Marie-Laure Fauconnier, *Professeure*

Co-promoteur : Fongang Fotsing Yannick Stéphane, *Maître de Conférences*

Année civile : 2025

COMMUNAUTÉ FRANÇAISE DE BELGIQUE
UNIVERSITÉ DE LIÈGE – GEMBLoux AGRO-BIO TECH

**Métabolites secondaires de deux plantes médicinales du
Cameroun, *Lantana camara* L. (Verbenaceae) et
Croton sylvaticus Hochst. (Euphorbiaceae) :
Structure et activité antiplasmodiale**

Pierre Leonel K. TAFOKEU TAGUIMJEU

**Dissertation originale présentée en vue de l'obtention du grade de
Docteur en Sciences Agronomiques et Ingénierie Biologique**

Promotrice : Marie-Laure Fauconnier, *Professeure*

Co-promoteur : Fongang Fotsing Yannick Stéphane, *Maître de Conférences*

Année civile : 2025

**« Tout est possible à qui rêve, ose, travaille
et n'abandonne jamais »**

Xavier Dolan

DÉDICACES

À ma Fille Elia

À ma Fiancée,

À mon père,

Et à la mémoire de ma Maman.

ABSTRACT

Malaria remains a major parasitic disease in tropical regions, particularly in sub-Saharan Africa, where it constitutes a significant public health concern. The emergence and spread of *Plasmodium falciparum* strains resistant to currently available antimalarial drugs, especially artemisinin and its derivatives, seriously undermine existing therapeutic strategies. In response to this challenge, the present thesis aims to discover new antimalarial agents derived from natural sources, particularly medicinal plants traditionally used in ethnomedicine. This study adopts an integrated ethnopharmacological approach, combining ethnobotanical surveys conducted among traditional healers in Cameroon with the collection and taxonomic identification of plant species used to treat malaria. These steps are followed by the extraction, purification, and chemical characterization of bioactive compounds. Two cameronian medicinal plants were selected for in-depth investigation: *Lantana camara* (Verbenaceae) and *Croton sylvaticus* (Euphorbiaceae), based on their traditional use in the treatment of malaria by local populations.

The crude extracts obtained from these two plant species were purified using a series of chromatographic techniques, including column chromatography (on silica gel and Sephadex LH-20), thin-layer chromatography (TLC), and high-performance liquid chromatography (HPLC). This process led to the isolation of several pure compounds belonging to various classes of secondary metabolites. In parallel, essential oils were extracted by steam hydrodistillation. The structural characterization of the isolated molecules was carried out using advanced analytical techniques, notably one-dimensional and two-dimensional nuclear magnetic resonance (1D and 2D NMR) spectroscopy and high-resolution mass spectrometry (HRMS). Essential oils were analyzed using gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS). All the obtained extracts and isolated compounds were evaluated for their *in vitro* antiplasmodial activity against both chloroquine-sensitive (*Pf3D7*) and multidrug-resistant (*PfDd2*) *Plasmodium falciparum* strains, as well as against gametocytes, using the SyBr Green fluorescence assay.

The first part of this work was devoted to the isolation and characterization of antiplasmodial compounds from the leaves and roots of *L. camara*, as well as the *in silico* evaluation of their pharmacokinetic properties and potential as drug candidates. Crude extracts were obtained using polar solvents: ethanol for the leaves and an ethyl acetate–methanol mixture (12:13, v/v) for the roots. Successive chromatographic separations on silica gel and Sephadex LH-20 columns applied to the various crude extracts of *Lantana camara* led to the isolation and characterization of eighteen (18) metabolites, including eight triterpenoids, a mixture of two furanonaphthoquinones, three flavonoids, four steroids, and one chlorophyll. Structural identification of these

compounds was established based on 1D and 2D NMR spectroscopic data and mass spectrometry and subsequently confirmed by comparison with spectral data reported in the literature. From a biological standpoint, these crude extracts exhibited moderate *in vitro* antiplasmodial activity against both *Pf3D7* and *PfDd2* strains. Among the resulting fractions, the second root fraction (RF₂) stood out with significant activity, particularly against the resistant *PfDd2* strain, showing a median inhibitory concentration (IC₅₀) of 7.73 $\mu\text{g/mL}$. The binary mixture of furanonaphthoquinones [diodantunezone (**1a**) and isodiodantunezone (**1b**), in a 2:1 ratio] showed marked activity against both parasite strains (IC₅₀ = 2.59 $\mu\text{g/mL}$ for *PfDd2* and 6.05 $\mu\text{g/mL}$ for *Pf3D7*). These compounds were found to be non-hemolytic and selective toward intraerythrocytic forms of the parasite, indicating a potentially safe profile for host cells. In addition to the biological assays, *in silico* predictions of pharmacokinetic properties (ADMET: absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity) were performed using the free tool pKCSM predictor, which is based on artificial intelligence and machine learning (AI/ML). The modeling results supported the favorable pharmacological profile of the diodantunezone–isodiodantunezone mixture, aligning with established "drug-likeness" criteria.

The second part of this thesis focused on the study of *Croton sylvaticus*, whose inhalation of infusion or decoction vapors is traditionally used to treat malaria, a practice that suggests its volatile compounds may possess antiplasmodial properties. The study was therefore structured around two main components. First, essential oils (EOs) were extracted from the leaves, roots, and trunk bark via steam hydrodistillation and analyzed by gas chromatography–mass spectrometry (GC-MS) to elucidate their chemical composition. The major constituents identified were viridiflorene ($18.13 \pm 0.46\%$) in the root essential oil, in which seventeen (17) compounds were identified; (*E*)- β -caryophyllene ($18.40 \pm 0.60\%$) in the trunk bark essential oil, for which eighteen (18) compounds were identified and farnesyl acetone ($15.26 \pm 0.25\%$) in the leaf essential oil, which revealed the presence of fourteen (14) compounds. Notably, the essential oil from the leaves of *C. sylvaticus* collected in Cameroon exhibited a distinct chemotype, previously undescribed, characterized by high contents of farnesyl acetone, β -copaen-4- α -ol, β -cadinene, α -humulene, and *trans*-longipinocarveol. *In vitro* tests revealed a significant antiplasmodial activity against the asexual (*Pf3D7*) and sexual (*NF-54* strain) stages of *Plasmodium falciparum*. The essential oil extracted from the stem bark showed the highest activity (IC₅₀ = 9.06 $\pm$ 2.15 $\mu\text{g/mL}$ for *Pf3D7* and 0.56 $\mu\text{g/mL}$ for the gametocytes), and a discussion on the possible mode of action of its active compounds was reported. Furthermore, the second part of the work conducted on *C. sylvaticus* focused on the phytochemical study of the dichloromethane/methanol (1:1) extract obtained from its roots, which led to the isolation of twelve compounds. However, as these results have not yet been

the subject of a scientific publication, they have not been included in the present thesis manuscript.

Overall, our doctoral research provides scientific evidence that supports the traditional use of *L. camara* and *C. sylvaticus* in the treatment of malaria. The combined approach, phytochemical analysis, *in vitro* biological evaluation, and *in silico* modeling, enabled the identification of several bioactive compounds with strong antiparasmodial potential, meeting both selectivity and safety criteria. These findings underscore the strategic value of ethnobotany in the discovery of new drug candidates. They also pave the way for the development of improved traditional medicines (ITMs), thereby contributing to better health and living conditions for affected communities while promoting the sustainable valorization of African, particularly Cameroonian, pharmacopoeia resources.

Keywords : Malaria – *Plasmodium falciparum* – Gametocytes – Secondary metabolites – Furanonaphthoquinones – Essential oil – Ethnopharmacology.

RÉSUMÉ

Le paludisme demeure une pathologie parasitaire majeure dans les zones tropicales, notamment en Afrique subsaharienne, où il constitue un problème de santé publique. L'émergence et la propagation de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux antipaludiques actuellement disponibles, en particulier à l'artémisinine et à ses dérivés, compromettent sérieusement les stratégies thérapeutiques existantes. Face à cette problématique, cette thèse s'inscrit dans une perspective de découverte de nouveaux agents antipaludiques issus de sources naturelles, en particulier des plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle. Cette étude repose sur une démarche ethnopharmacologique intégrée, combinant des enquêtes ethnobotaniques menées auprès des tradipraticiens locaux au Cameroun, la collecte et l'identification taxonomique des espèces végétales à usage antipaludique, suivies de l'extraction, de la purification et de la caractérisation chimique des composés. Deux plantes médicinales camerounaises ont été sélectionnées pour des investigations approfondies : *Lantana camara* (Verbenaceae) et *Croton sylvaticus* (Euphorbiaceae), en raison de leur usage par les populations locales dans le traitement du paludisme.

Les extraits bruts obtenus à partir de ces deux espèces ont été purifiés par une succession de techniques chromatographiques : chromatographie sur colonne (silice et Sephadex LH-20), chromatographie sur couche mince (CCM) et chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Ce procédé a conduit à l'isolement de plusieurs composés purs appartenant à diverses classes de métabolites secondaires. Parallèlement, les huiles essentielles ont été extraites par hydrodistillation à la vapeur d'eau. La caractérisation structurale des molécules isolées a été réalisée à l'aide de techniques analytiques avancées, notamment la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire unidimensionnelle et bidimensionnelle (RMN 1D et 2D) et la spectrométrie de masse haute résolution (HRMS), tandis que les huiles essentielles ont été caractérisées par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS). L'ensemble de ces extractibles a été évalué pour leur activité antiplasmodiale *in vitro* contre les souches de *Plasmodium falciparum* sensibles à la chloroquine (Pf3D7) et multirésistantes (PfDd2), mais aussi contre les gamétocytes en utilisant la méthode de fluorescence *SyBr Green*.

La première partie de ce travail a été consacrée à l'isolement et à la caractérisation de composés bioactifs à partir des feuilles et des racines de *L. camara*, ainsi qu'à l'évaluation *in silico* de leurs propriétés pharmacocinétiques et de leur potentiel en tant que candidats médicaments. Des extraits bruts ont été obtenus à l'aide de solvants polaires, à savoir l'éthanol pour les feuilles et un mélange acétate d'éthyle-méthanol (12:13, v/v) pour les racines. Les chromatographies successives sur colonnes de gel de silice et de Sephadex LH-20 appliquées aux différents extraits bruts de *Lantana*

camara ont conduit à l'isolement et à la caractérisation de dix-huit (18) métabolites, parmi lesquels huit triterpénoïdes, un mélange de deux furanonaphthoquinones, trois flavonoïdes, quatre stéroïdes et une chlorophylle. L'identification structurale de ces composés a été établie à partir des données spectroscopiques RMN (1D et 2D) et de spectrométrie de masse, puis confirmée par comparaison avec les données spectrales disponibles dans la littérature. Sur le plan biologique, ces extraits bruts ont montré une activité antiplasmodiale modérée *in vitro* contre les souches *Pf3D7* et *PfDd2*. Parmi les fractions obtenues, la deuxième fraction racinaire (RF₂) s'est particulièrement distinguée par une activité significative, notamment contre la souche résistante *PfDd2*, avec une concentration inhibitrice médiane (IC₅₀) de 7,73 µg/mL. Le mélange binaire de furanonaphthoquinones [le diodantunezone (**1a**) et l'isodiodantunezone (**1b**), dans un rapport de 2:1] a démontré une activité marquée contre les deux souches parasitaires (IC₅₀ = 2,59 µg/mL pour *PfDd2* et 6,05 µg/mL pour *Pf3D7*). Ces composés se sont révélés non hémolytiques et sélectifs vis-à-vis des formes intraérythrocytaires du parasite, ce qui témoigne de leur innocuité potentielle vis-à-vis des cellules hôtes. En complément des tests biologiques, une prédiction *in silico* des propriétés pharmacocinétiques (ADMET : absorption, distribution, métabolisme, excrétion, toxicité) a été réalisée à l'aide de l'outil libre pKSCM predictor, reposant sur l'intelligence artificielle et l'apprentissage automatique (IA/ML). Les résultats de cette modélisation ont corroboré le profil pharmacologique favorable du mélange de diodantunezone et d'isodiodantunezone, en accord avec les critères de "drug-likeness".

La seconde partie de cette thèse a porté sur l'étude de *Croton sylvaticus*, dont l'inhalation des vapeurs d'infusion ou de décoction est traditionnellement utilisée pour traiter le paludisme, une pratique qui suggère que ses composés volatils possèdent des propriétés antiplasmodiales. L'étude s'est donc articulée autour de deux volets principaux. Dans un premier temps, des huiles essentielles (HE) ont été extraites des feuilles, des racines et de l'écorce du tronc par hydrodistillation, puis analysées par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) en vue d'élucider leur composition chimique. Les constituants majoritaires identifiés étaient le viridiflorène (18,13 ± 0,46 %) dans l'HE des racines, au sein de laquelle dix-sept (17) composés ont été identifiés ; le (*E*)- β -caryophyllène (18,40 ± 0,60 %) dans l'HE de l'écorce du tronc, pour laquelle dix-huit (18) composés ont été identifiés et l'acétone de farnésyle (15,26 ± 0,25 %) dans l'HE des feuilles, qui a révélé la présence de quatorze (14) composés. Il convient de souligner que l'huile essentielle des feuilles de *C. sylvaticus* collectée au Cameroun présentait un chémotype distinct, jusqu'alors non décrit, riche en acétone de farnésyle, β -copaène-

4- α -ol, β -cadinène, α -humulène et *trans*-longipinocarvéol. Les tests *in vitro* ont révélé une activité antiplasmodiale notable contre les stades asexués (*Pf3D7*) et sexués (souche *NF-54*) de *Plasmodium falciparum*. L'huile essentielle extraite de l'écorce du tronc s'est montrée la plus active ($IC_{50} = 9,06 \pm 2,15 \mu\text{g/mL}$ pour *Pf3D7* et $0,56 \mu\text{g/mL}$ pour les gamétocytes), et une discussion sur le mode d'action de ses composés actifs a été rapportée. Par ailleurs, le second volet des travaux consacrés à *C. sylvaticus* a porté sur l'étude phytochimique de l'extrait au dichlorométhane/méthanol (1:1) obtenu à partir de ses racines, laquelle a conduit à l'isolement de douze composés. Toutefois, ces résultats n'ayant pas encore fait l'objet d'une publication scientifique, ils n'ont pas été intégrés dans le présent manuscrit de thèse.

Globalement, nos travaux de thèse apportent des éléments scientifiques qui soutiennent l'usage traditionnel de *L. camara* et *C. sylvaticus* dans le traitement du paludisme. L'approche combinée d'analyses phytochimiques, d'évaluations biologiques *in vitro* et de modélisations *in silico* a permis d'identifier plusieurs composés bioactifs présentant un fort potentiel antiplasmodial, tout en répondant aux critères de sélectivité et d'innocuité. Ces résultats confirment l'importance de l'ethnobotanique comme levier stratégique dans la découverte de nouveaux candidats médicaments. Ils ouvrent également la voie au développement de médicaments traditionnels améliorés (MTA), contribuant ainsi à l'amélioration de la santé et des conditions de vie des communautés concernées, tout en valorisant durablement les ressources de la pharmacopée Africaine en général et Camerounaise en particulier.

Mots clés : Paludisme – *Plasmodium falciparum* – Gamétocytes – Métabolites secondaires – Furanonaphthoquinones – Huile essentielle – Ethnopharmacologie.

REMERCIEMENTS

Cette thèse est l'aboutissement de plusieurs années de travail, d'efforts, mais aussi de rencontres et de soutiens précieux, sans lesquels ce travail n'aurait pas été possible. Je tiens donc à exprimer ma profonde gratitude à l'endroit :

De ma promotrice, la **Professeure Marie-Laure Fauconnier**, Doyenne de la Faculté Gemboux Agro-Bio Tech, pour la confiance qu'elle m'a témoignée tout au long de ce travail. Je lui suis particulièrement reconnaissant pour sa patience, son exigence de rigueur et de qualité, mais surtout pour l'attention bienveillante qu'elle m'a portée. Merci pour votre disponibilité entière, votre encadrement constant, vos encouragements au quotidien, vos conseils toujours avisés, ainsi que pour nos riches échanges, tant académiques que culturels. Recevez, chère Madame, mes vifs remerciements pour ces belles années partagées et, sans doute pour celles à venir ;

De mon co-promoteur, le **Professeur Fongang Fotsing Yannick Stéphane**, véritable source d'inspiration et de motivation dans mon engagement et ma passion pour la recherche. Merci pour votre encadrement permanent et constant, pour la rigueur que vous m'avez enseignée, votre soutien multiforme et inconditionnel. Merci pour vos divers conseils pertinents, votre grande franchise, votre confiance et pour m'avoir permis de mener à bien ce travail. Trouvez en ces quelques mots, l'expression de ma profonde gratitude et de ma reconnaissance ;

Du **Professeur Ngouela Silvère Augustin**, responsable du Laboratoire de Substances Naturelles et de Synthèse Organique de l'Université de Yaoundé I, pour les nombreuses discussions constructives. Vos encouragements, votre dynamisme, vos judicieux conseils ont été très déterminants pour la réalisation de ce travail. Recevez professeur, mes plus vifs remerciements ;

Des **Professeurs Michel Frederich** et **Christian Damblon**, respectivement Directeurs du Centre Interdisciplinaire de la Recherche sur le Médicament (CIRM) et du Centre de Résonnance Magnétique Nucléaire (CREMAN) de l'ULiège, et membres de mon comité de thèse, pour l'accueil chaleureux qui m'a toujours été réservé au sein de leurs laboratoires, leurs conseils au combien précieux et la richesse de leurs échanges, qui ont constitué un apport précieux et essentiel à la réalisation de ce travail.

Du **Docteur Manon Genva**, membre de mon comité de thèse, pour sa sympathie, sa bienveillance et son amitié ; mais aussi et surtout pour ses encouragements, ses multiples et précieux conseils ;

Des **membres du jury** qui ont accepté d'examiner et d'évaluer ce travail malgré leurs multiples occupations, c'est un honneur et un immense plaisir que de présenter ce travail devant vous ;

De mes collègues du *Laboratoire de Chimie des Molécules Naturelles* (LCMN) de Gembloux Agro Bio-Tech – ULiège. Je pense particulièrement aux techniciens **Franck Michels, Thomas Bertrand, Adrien Francis** et **Maxime Grégoire**, pour leur aide technique précieuse, leur disponibilité, ainsi que pour les moments de convivialité partagés, qu'il s'agisse de nos échanges quotidiens ou de nos traditionnelles séances de football du lundi. J'adresse également mes remerciements les plus chaleureux à mes collègues doctorants : **Jérémy Berdy, Florian Martini, Race Gaëlle, Marème Thiaw, Aïssatou Sakho, Louise Vilain, Mouna Belkassem, Marouane Moahababb** et **Reine Enan**, pour la richesse de nos discussions, la qualité de nos collaborations et pour la bonne ambiance qui a toujours régné au laboratoire. Je tiens enfin à remercier sincèrement mes stagiaires, **Tom De Meuter, Marine Barre** et **Marie Charmes**, que j'ai eu le plaisir d'encadrer dans le cadre du projet Interreg Grande Région Extrabark. Leur implication et leur enthousiasme ont largement contribué à la réussite des travaux entrepris ;

De mes collègues et ami(e)s du *Laboratoire de Substances Naturelles et de Synthèse Organique* (LSNSO) de l'Université de Yaoundé I. Je pense très chaleureusement aux **Docteurs Kagho Donald, Dongmo Kevine, Chouna Suzy** et **Nono Hermine**, ainsi qu'à **Gouni Clémence, Ngeonkou Maxime** et **Moussa Garba**. Merci pour vos encouragements sans faille et pour votre amitié ;

De ma tendre et bien-aimée grand-mère, **Mekoungang Justine**, merci d'avoir été encore plus présente dans ma vie après le départ de maman. Je ne doute pas que tes prières m'ont, très souvent, insufflé la force et le courage nécessaires pour franchir les épreuves et surmonter les obstacles de la vie ;

De mes sœurs **Taguimdjeu Hermine Laure épouse Foaka** et **Teboung Taguimdjeu Myriam épouse Tchomenguing** ; et leurs époux respectifs pour leur soutien inconditionnel, multiforme et surtout la chaleur familiale ;

À la famille **Ningaye**, pour leur soutien et leur encouragement sans faille ;

À mes ami(e)s de toujours, je pense à **Kamta Idriss, Kenmoe Franck Wilson, Signing Jasmine** et **Ahoumbeng Kevin**, grâce à qui les moments de découragements n'ont jamais été solitaires, mais d'excellente compagnie ;

Aux personnes qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail et dont le nom ne figure pas dans cette thèse.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACES.....	i
ABSTRACT	ii
RÉSUMÉ.....	v
REMERCIEMENTS	viii
TABLE DES MATIÈRES.....	x
LISTE DES FIGURES	xv
LISTE DES SCHÉMAS.....	xvi
LISTE DES TABLEAUX	xvi
LISTE DES ABBRÉVIATIONS, ACRONYMES ET SYMBOLES	xix
CHAPITRE 1 – INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
1. Contexte général et problématique de l'étude	2
2. Les plantes médicinales : une solution durable.	3
3. Objectifs de recherche	5
4. Structure générale de la thèse.....	6
CHAPITRE 2 - ÉTAT DE L'ART	7
1. Etude botanique de <i>Lantana camara</i> L.	9
1.1. Aperçu sur la famille des Verbenaceae	9
1.2. Aperçu sur le genre <i>Lantana</i>	10
1.2.1. Aspect botanique et caractères morphologiques du genre <i>Lantana</i>	10
1.2.2. Taxonomie et classification systématique du genre <i>Lantana</i>	11
1.3. Aspect botanique de <i>Lantana camara</i> L.....	11
1.3.1. Caractères morphologiques	12
1.3.2. Habitat et répartition géographique	13
1.3.3. Synonymes et noms vernaculaires.....	14
1.4. Intérêts et utilisations de <i>Lantana camara</i> L.	15
1.4.1. Sur le plan ornemental et culturel.....	15
1.4.2. Sur le plan économique	16
1.4.3. Sur le plan thérapeutique	16

1.5. Etudes antérieures sur l'espèce <i>Lantana camara</i> L.....	18
1.5.1. Etudes pharmacologiques antérieures	18
1.5.2. Données toxicologiques.....	19
1.5.3. Etudes phytochimiques antérieures	20
2. Etude botanique de <i>Croton sylvaticus</i> Hochst.	25
2.1. Aperçu sur la famille des Euphorbiaceae	25
2.2. Aperçu sur le genre <i>Croton</i>	26
2.2.1. Aperçu botanique et caractères morphologiques.....	27
2.2.2. Taxonomie et classification systématique du genre <i>Croton</i>	27
2.3. Aspect botanique de <i>Croton sylvaticus</i> Hochst.	28
2.3.1. Caractères morphologiques	28
2.3.2. Habitat et répartition géographique	29
2.3.3. Noms vernaculaires et synonymes	30
2.4. Intérêts et utilisations de <i>C. sylvaticus</i> Hochst.	31
2.4.1. Importance socio-économique.....	31
2.4.2. Importance thérapeutique	32
2.5. Etudes antérieures sur l'espèce <i>C. sylvaticus</i> Hochst.	33
2.5.1. Etudes pharmacologiques.....	33
2.5.2. Etudes chimiques.....	35
3. Les huiles essentielles.....	37
3.1. Méthodes d'extraction	38
3.2. Composition chimique et propriétés biologiques	39
4. Généralités sur les terpènes	40
4.1. Les monoterpènes.....	41
4.1.1. Organisation structurale et diversité chimique.....	41
4.1.2. Activités biologiques des monoterpènes.....	43
4.2. Les sesquiterpènes	44
4.2.1. Diversité structurale des sesquiterpènes	44
4.2.2. Propriétés biologiques des sesquiterpènes.....	45

4.3. Etude structurale et classification des diterpènes	46
4.3.1. Biosynthèse des diterpènes.....	48
4.3.2. Méthodes de séparation et d'analyse des diterpènes	54
4.3.3. Activités biologiques des diterpènes	56
5. Généralités sur le paludisme.....	57
5.1. Définition et charge de morbidité.....	57
5.2. Prévention, symptômes et diagnostics.....	58
5.2.1. Prévention.....	58
5.2.2. Symptômes	59
5.3. Le cycle de vie de l'agent pathogène	60
5.4. Les traitements actuels du paludisme	61
5.5. Le rôle des plantes médicinales dans la lutte contre le paludisme	62
CHAPITRE 3 - ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE SUR LES PLANTES ANTIPALUDIQUES DANS LES RÉGIONS DE L'OUEST ET DU CENTRE DU CAMEROUN.....	64
1. Généralités.....	66
2. Méthodologie.....	67
2.1. Révue de la littérature approfondie.....	67
2.2. Identification taxonomique et des zones d'enquêtes.....	67
2.3. Cadre géographique et socio-culturel.....	68
2.4. Justification du choix géographique.....	68
2.5. Composition de l'équipe de terrain.....	68
2.6. Ressources et analyses des données.....	69
3. Résultats et discussion de l'enquête ethnobotanique.....	71
CHAPITRE 4 – INVESTIGATION GUIDÉE PAR L'ACTIVITÉ ANTIPLASMODIALE DE <i>LANTANA CAMARA</i> L. (VERBENACEAE)	74
1. Introduction	79
2. Matériel et méthodes	80

2.1. Collecte et préparation des échantillons de plantes	80
2.2. Isolement et caractérisation des métabolites secondaires	81
2.3. Procédures générales et élucidation structurale	82
2.4. Analyse et profilage chimique par UPLC-Q-TOF-MS/MS et ESI-MS/MS	82
2.5. Essais biologiques	83
2.5.1. Inhibition <i>in vitro</i> des stades asexués sanguins de <i>P. falciparum</i>	83
2.5.2. Indice de résistance (IR)	84
3. Prédiction computationnelle des propriétés pharmacocinétiques et du potentiel médicamenteux des composés prometteurs	85
4. Résultats et discussion	85
4.1. Isolement et élucidation structurale	85
4.2. Résultats de l'activité antiplasmodiale	92
4.3. Résultats des tests de cytotoxicité	95
4.4. Résultats de l'essai d'hémolyse	96
5. Prédiction <i>in silico</i> des caractéristiques pharmacocinétiques et du potentiel médicamenteux	100
6. Conclusion	105
CHAPITRE 5 - HUILE ESSENTIELLE DE <i>CROTON SYLVATICUS</i> HOCHST.: CARACTÉRISATION ET ACTIVITÉ ANTIPLASMODIALE D'UN NOUVEAU CHÉMOTYPE	108
1. Introduction	112
2. Résultats	114
2.1. Extraction des huiles essentielles de <i>C. sylvaticus</i> Hochst.	114
2.2. Composition chimique des huiles essentielles de <i>C. sylvaticus</i> Hochst.	114
2.2.1. Huile essentielle extraite des racines	115
2.2.2. Huile essentielle extraite de l'écorce du tronc	116
2.2.3. Huile essentielle extraite des feuilles	116
2.3. Évaluation de l'activité antiplasmodiale des huiles essentielles de <i>C. sylvaticus</i> Hochst.	116

2.3.1. Inhibition des formes sanguines asexuées et sexuées de <i>P. falciparum</i> par les huiles essentielles de <i>C. sylvaticus</i> Hochst.	116
2.3.2. Inhibition des formes sanguines asexuées de <i>P. falciparum</i> par les composés de l'huile essentielle de l'écorce du tronc.....	121
2.3.3. Test de cytotoxicité.....	122
3. Discussion	122
3.1. Extraction et caractérisation des huiles essentielles de <i>C. sylvaticus</i> Hochst.	122
3.2. Activité antiplasmodiale et cytotoxicité	124
4. Durabilité de l'huile essentielle de <i>C. sylvaticus</i> Hochst.....	126
5. Matériel et méthodes	127
5.1. Produits chimiques et réactifs.....	127
5.2. Matériel végétal.....	127
5.3. Hydrodistillation de l'huile essentielle.....	127
5.4. Analyse des huiles essentielles, GC-MS et analyse des données	128
5.5. Essais biologiques	128
5.5.1. Inhibition <i>in vitro</i> des formes sanguines asexuées de <i>P. falciparum</i>	128
5.5.2. Évaluation <i>in vitro</i> de l'activité gamétocide.....	129
5.5.3. Test de cytotoxicité <i>in vitro</i> basé sur la résazurine.....	130
6. Conclusion.....	131
CHAPITRE 6 - DISCUSSION GÉNÉRALE, CONCLUSION ET PERSPECTIVE	133
1. Discussion générale et conclusion.....	134
2. Perspectives de la thèse	144
Annexe – Permis de recherche (APA).....	150
CHAPITRE 7 – RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	153

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Quelques médicaments antipaludiques conventionnels	4
Figure 2 : Feuilles, parties aériennes, racines, et fleurs de <i>L. camara</i> L.	12
Figure 3 : Répartition géographique de <i>L. camara</i> L. au Cameroun	13
Figure 4 : Feuilles, écorces du tronc, et racines de <i>C. sylvaticus</i> Hochst	29
Figure 5 : Répartition géographique de <i>C. sylvaticus</i> Hochst au Cameroun.....	30
Figure 6 : Principe d'une extraction par entraînement à la vapeur d'eau.....	38
Figure 7 : Principe d'une extraction par hydrodistillation.....	39
Figure 8 : Voie de biosynthèse de quelques monoterpènes.....	42
Figure 9 : Voie de biosynthèse de quelques sesquiterpènes.....	45
Figure 10 : Quelques squelettes de bases des diterpènes	47
Figure 11 : Carte mondiale du paludisme.....	58
Figure 12 : Cycle de vie de <i>P. falciparum</i>	61
Figure 13 : Structures des composés isolés de <i>Lantana camara</i>	90
Figure 14 : Chromatogramme UPLC-ESI-MS/MS du mélange diodantunezone et de l'isodiodantunezone (1a + 1b).....	91
Figure 15 : Chromatogramme UPLC-ESI-MS/MS de la fraction RF ₂ de l'extrait des racines de <i>L. camara</i>	92
Figure 16 : Protocole d'extraction et d'isolement des composés des feuilles de <i>L. camara</i>	94
Figure 17 : Protocole d'extraction et d'isolement des composés à partir des racines de <i>L. camara</i>	95
Figure 18 : Courbes concentration-réponse du mélange (1a + 1b) contre les souches multirésistantes (<i>PfDd2</i>) et sensibles (<i>Pf3D7</i>) de <i>P. falciparum</i>	99
Figure 19 : Histogramme représentant le pourcentage d'hémolyse (cytotoxicité sur les érythrocytes) de certains composés isolés	100
Figure 20 : Principaux métabolites secondaires identifiés dans l'huile essentielle de <i>C. sylvaticus</i> Hochst	115
Figure 21 : Processus utilisé pour concevoir des médicaments à partir des plantes médicinales.	134

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1 : Classification systématique du genre <i>Lantana</i> L.	11
Schéma 2 : Classification systématique du genre <i>Croton</i>	28
Schéma 3 : Biosynthèse de l'acétoacétylCoA.....	49
Schéma 4 : Biosynthèse de l'acide mévalonique.....	49
Schéma 5 : Biosynthèse de l'isoprène.	49
Schéma 6 : Isomérisation de l'IPP.....	49
Schéma 7 : Formation du géranylpyrophosphate	50
Schéma 8 : Formation de farnésyl pyrophosphate.....	50
Schéma 9 : Formation du géranylgéranylpyrophosphate	50
Schéma 10 : Cyclisation du GGPP pour les diterpènes monocycliques.....	52
Schéma 11 : Cyclisation du GGPP pour les diterpènes bicycliques.....	53
Schéma 12 : Cyclisation du GGPP pour les diterpènes tricycliques.....	53
Schéma 13 : Voie de fragmentation par MS/MS de la diodantunezone et de l'isodiodantunezone (1a + 1b).....	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Quelques noms vernaculaires de <i>L.camara</i> L.	15
Tableau 2 : Quelques usages de <i>L. camara</i> en médecine traditionnelle.....	17
Tableau 3 : Quelques triterpènes isolés de <i>L. camara</i>	20
Tableau 4 : Quelques flavonoïdes isolés de <i>L. camara</i>	22
Tableau 5 : Quelques furanonaphthoquinones isolés de <i>L. camara</i>	23
Tableau 6 : Quelques phénylétanoïdes isolés de <i>L. camara</i>	24
Tableau 7 : Quelques noms vernaculaires de <i>C. sylvaticus</i> Hochst..	31
Tableau 8 : Quelques usages ethnomédicinales de <i>C. sylvaticus</i> Hochst.....	33
Tableau 9 : Quelques diterpènes isolés de <i>C. sylvaticus</i> Hochst..	35
Tableau 10 : Quelques triterpènes isolés de <i>C. sylvaticus</i> Hochst..	36
Tableau 11 : Quelques sesquiterpènes isolés de <i>C. sylvaticus</i> Hochst.....	37
Tableau 12 : Principales familles chimiques présentes dans les huiles essentielles.	40
Tableau 13 : Activités biologiques de quelques monoterpènes.	43
Tableau 14 : Activités biologiques de quelques sesquiterpènes.....	45
Tableau 15 : Quelques activités biologiques des diterpènes.	56
Tableau 16 : Fiche d'enquête ethnobotanique réalisée auprès des tradipraticiens....	68
Tableau 17 : Plantes antipaludiques recensées dans les régions d'études.....	70
Tableau 18 : Activité antiplasmodiale et indice de résistance des extraits de feuilles et de racines de <i>L. camara</i> contre les souches de <i>P. falciparum</i>	96
Tableau 19 : Activité antiplasmodiale et indice de résistance des fractions de feuilles et de racines de <i>L. camara</i> contre les souches de <i>P. falciparum</i>	96
Tableau 20 : Activité antiplasmodiale et indice de résistance de certains composés isolés de <i>L. camara</i> contre les souches de <i>P. falciparum</i>	98
Tableau 21 : Évaluation <i>in vitro</i> de la cytotoxicité de composés isolés de <i>L. camara</i> sur les cellules VERO.....	98
Tableau 22 : Prédiction assistée par ordinateur des caractéristiques pharmacocinétiques et des propriétés pharmacologiques de type médicament des molécules antiplasmodiales les plus prometteuses...	100

Tableau 23 : Composition chimique des huiles essentielles des feuilles, de l'écorce du tronc et des racines de *C. sylvaticus* Hochst. ($n = 3$).117

Tableau 24 : Résultats du criblage antiplasmodial des huiles essentielles et de certains composés purs sélectionnés contre les stades asexués et sexués de *Plasmodium falciparum*, et évaluation de leur cytotoxicité (« – » = non déterminé)121

LISTE DES ABBRÉVIATIONS, ACRONYMES ET SYMBOLES

ADMET	Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité
Art.	Artémisinine
BBB (BHE)	Barrière hémato-encéphalique limitée
CC	Chromatographie sur Colonne
CC ₅₀	Concentration cytotoxique médiane
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CI ₅₀	Concentration Inhibitrice à 50 %
CNS	<i>Central Nervous Sysem</i> (Système Nerveux Central)
<i>d</i>	Doublet
<i>dd</i>	Doublet dédoublé
DMEM	Milieu d'Eagle modifié par Dulbecco
<i>EO</i>	<i>Essential Oil</i>
<i>ESI</i>	<i>ElectroSpray Ionization</i>
<i>ESI-HR</i>	<i>ElectroSpray Ionisation High Resolution</i>
FEBLC	Extrait brut de feuilles de <i>L. camara</i>
FFALC	Fraction à l'acétate d'éthyle de <i>L. camara</i>
FFHLC	Fraction à l' <i>n</i> -hexane de <i>L. camara</i>
Ffnbu	Fraction au <i>n</i> -butanol
GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
IS	Indice de sélectivité
<i>J</i>	Constante de couplage en Hertz (Hz)
<i>m</i>	Multiplet
MAP	<i>Malaria Atlas Project</i>
MTA	Médicaments traditionnels améliorés
<i>m/z</i>	Rapport masse / charge atomique

ppm	Partie par million
<i>q</i>	Quadruplet
REBLC	Extrait brut de racines de <i>L. camara</i>
RMN ¹³ C	Résonance Magnétique Nucléaire du Carbone 13
RMN ¹ H	Résonance Magnétique Nucléaire du Proton
RMN ¹ D	Résonance Magnétique Nucléaire à une Dimension
RMN ² D	Résonance Magnétique Nucléaire à deux Dimensions
<i>s</i>	Singulet
<i>t</i>	Triplet
TCA	Thérapies Combinées à base d'Artémisinine
<i>u.m.a.</i>	Unité de masse atomique

Chapitre 1

INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. Contexte général et problématique de l'étude

Les maladies infectieuses représentent, encore aujourd'hui, un enjeu de santé publique majeur à l'échelle mondiale. Elles constituent l'une des principales causes de morbidité et de mortalité, particulièrement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, et affectent de manière disproportionnée les populations vulnérables (Carrero *et al.*, 2024). L'Afrique subsaharienne, en particulier, demeure l'une des régions les plus lourdement touchées, du fait d'une conjonction de facteurs socio-économiques, environnementaux et structurels défavorables (Carrero *et al.*, 2024). La lutte contre ces maladies ne saurait être envisagée indépendamment de leur contexte global ; elle repose sur une compréhension fine des déterminants sociaux, économiques, éducatifs et sanitaires, mais également sur des facteurs biologiques et immunologiques propres à l'hôte, ainsi que sur les caractéristiques des agents pathogènes eux-mêmes (Segala *et al.*, 2021). L'émergence récente de pathogènes à potentiel pandémique, tels que le coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la pandémie de COVID-19, a profondément perturbé les systèmes de santé à l'échelle planétaire. Cette crise sanitaire a entraîné une redéfinition des priorités dans de nombreux pays, engendrant une mobilisation massive des ressources humaines, matérielles et financières vers la gestion de la pandémie. En conséquence, la surveillance, le diagnostic et la prise en charge d'autres maladies infectieuses à l'instar du paludisme ont été relégué au second plan (Segala *et al.*, 2021).

Avec plus de 500 000 décès annuels, principalement chez les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes, le paludisme, transmis d'une personne à une autre par la piqûre d'une anophèle femelle infectée, reste la parasitose la plus létale à l'échelle mondiale (OMS, 2023). Parmi les cinq espèces de protozoaires du genre *Plasmodium* responsables du paludisme chez l'être humain, *Plasmodium falciparum* se distingue par sa virulence élevée. Il représente l'agent étiologique principal des formes graves de la maladie et demeure la première cause de mortalité associée au paludisme, en particulier dans les zones d'endémie élevée (Mianda *et al.*, 2022). Malgré des investissements colossaux de la part des organismes internationaux chargés de la lutte contre cette pathologie, l'OMS a recensé, en 2023, environ 263 millions de cas de paludisme, incluant 597 000 décès. Le fardeau létal est particulièrement lourd pour le continent africain, où environ 500 000 personnes décèdent chaque année ; les enfants de moins de cinq ans représentent à eux seuls 76% de l'ensemble des décès (OMS, 2024). En Amérique, bien que l'incidence du paludisme ait connu une diminution constante entre 2005 et 2014, les données de 2020 issues de 18 pays d'endémie révèlent qu'environ 0,3% des cas enregistrés à l'échelle mondiale, ainsi que 77% des cas rapportés dans la région, étaient concentrés au Brésil, au Venezuela et en Colombie (Muñoz-Verbel *et al.*,

2024). Bien qu'il sévisse principalement en Afrique, en Amérique latine et en Asie, l'Europe n'est pas épargnée, avec plus de 6 000 cas de paludisme importé enregistrés chaque année, dont 10% évoluent vers une forme sévère de la maladie (OMS, 2024). Cette réalité épidémiologique est ressentie avec une acuité particulière dans les pays en développement, en raison de la falsification des principes actifs, de leur accessibilité précaire, mais aussi et surtout en raison de la résistance croissante de l'agent pathogène *P. falciparum* aux antipaludiques existants (Mamede *et al.*, 2025). Dans le but d'atténuer l'émergence de ces résistances, l'OMS préconise l'utilisation des Thérapies Combinées à base d'Artémisinine (TCA), qui associent au moins deux molécules aux mécanismes d'action distincts, dont un dérivé de l'artémisinine. Toutefois, l'apparition d'une résistance à l'artémisinine ainsi qu'à ses dérivés, recensée en Asie du Sud-Est (Fairhurst et Dondorp, 2016) et en Afrique (Issa *et al.*, 2023), menace sérieusement les efforts d'élimination et d'éradication du paludisme. Face à ce défi sanitaire, il est donc primordial d'élargir le portefeuille des médicaments antipaludiques en identifiant de nouveaux principes actifs plus efficaces, dotés de mécanismes d'action innovants, afin de lutter contre les agents pathogènes résistants et de réduire significativement le fardeau du paludisme. À ce titre, les plantes traditionnellement utilisées pour soigner le paludisme représentent une source crédible de nouveaux traitements antipaludiques (Tabuti *et al.*, 2023).

2. Les plantes médicinales : une solution durable

Les substances naturelles, en particulier celles issues des plantes médicinales, constituent une ressource stratégique dans le cadre de la recherche biomédicale, notamment pour l'identification de candidats thérapeutiques innovants ciblant les maladies infectieuses. Ces plantes médicinales synthétisent et stockent une panoplie de substances bioactives, volatiles ou non, pouvant servir de précurseurs ou de têtes de série dans la conception de médicaments. À l'échelle mondiale, près de 80% de la population s'appuie sur la médecine traditionnelle pour les soins de santé, en particulier dans les zones endémiques du paludisme, où la disponibilité locale, le faible coût et l'ancrage socio-culturel de l'usage des plantes médicinales en font des ressources thérapeutiques de première intention (Shinyuy *et al.*, 2023 ; Mamede *et al.*, 2025). De plus, l'histoire de la chimiothérapie antipaludique est étroitement liée à celle des produits médicinaux d'origine végétale comme en témoignent l'artémisinine, la quinine et leurs dérivés hémisynthétiques ou synthétiques respectifs, isolés respectivement des espèces *Artemisia annua* et *Cinchona officinalis* (Shang *et al.*, 2025) (Figure 1).

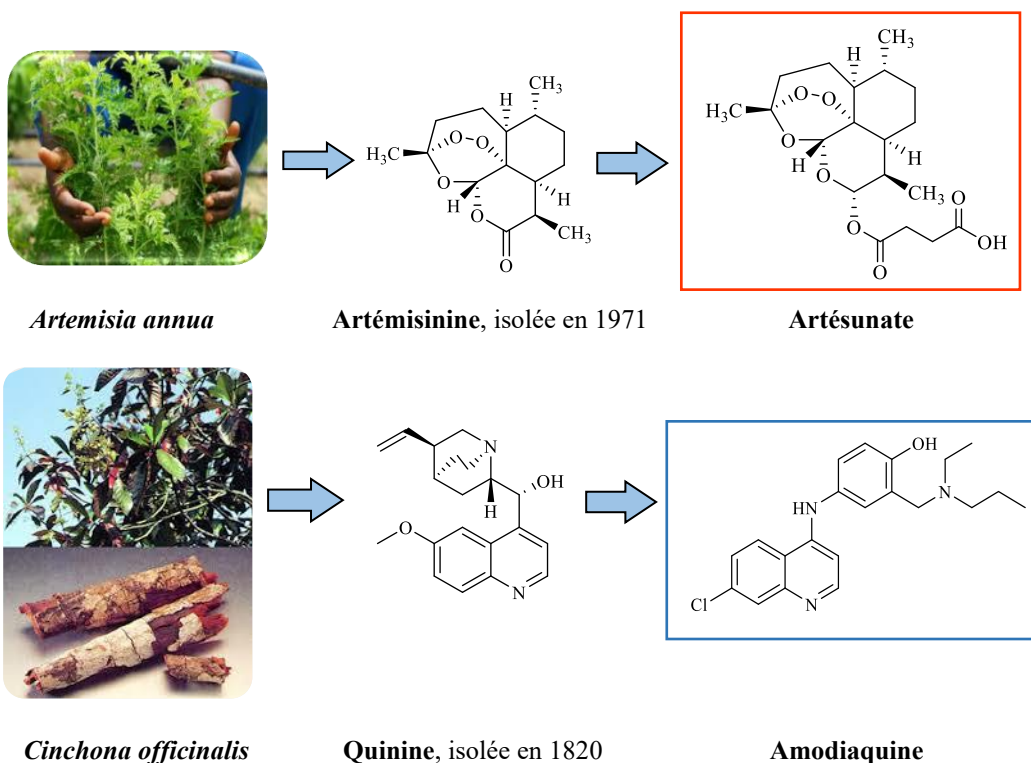


Figure 1 : Quelques médicaments antipaludiques conventionnels d'origine naturelle (adaptée de [Shang et al., 2025](#)).

C'est dans cette optique que, dans le cadre de cette thèse de doctorat, nous avons entrepris une étude portant sur deux plantes médicinales camerounaises, *Lantana camara* et *Croton sylvaticus*, traditionnellement employées dans le traitement du paludisme ainsi que de plusieurs autres affections. En médecine traditionnelle, la décoction des feuilles de *L. camara* est administrée par voie orale pour lutter contre le paludisme, tandis que l'inhalation des vapeurs issues des infusions ou décoctions des feuilles, des racines et de l'écorce du tronc de *C. sylvaticus* est utilisée à des fins similaires. Cette pratique suggère que les composés volatils présents dans ces organes pourraient présenter un potentiel antipaludique. Le choix de ces plantes a été motivé, d'une part, par les résultats particulièrement prometteurs issus des enquêtes ethnopharmacologiques et d'autre part, des résultats intéressants obtenus de l'étude antiplasmodiale des diterpènes isolés des branches de *C. sylvaticus* ([Gouni et al., 2024](#)). Mais également l'absence totale de données relatives à l'activité antiplasmodiale des huiles essentielles de *Croton sylvaticus*, ainsi qu'au profil chimique des huiles essentielles extraites de ses racines et de l'écorce du tronc. De plus, à notre connaissance, aucune étude antérieure sur ces

espèces n'a, à ce jour, mis en place une démarche rationnelle consistant à sélectionner, sur la base de leur activité antiplasmodiale, des extraits et/ou fractions en vue d'investigations phytochimiques approfondies. Cette thèse apporte ainsi une contribution originale et novatrice, en établissant pour la première fois une approche combinée, à la fois bio-guidée et phytochimique, appliquée à ces espèces. Au regard de ce qui précède, l'hypothèse selon laquelle les espèces *L. camara* et *C. sylvaticus* pourraient constituer une source prometteuse de métabolites secondaires à fort potentiel antiplasmodial a été formulée dans le cadre de cette thèse.

3. Objectifs de recherche

L'objectif général de ce travail doctoral est d'approfondir les investigations sur les espèces étudiées en mettant en œuvre une démarche bio-guidée visant à identifier des matériaux bioactifs (extraits et fractions) susceptibles de constituer des candidats pertinents pour le développement d'un phytomédicament antipaludique. Cette approche a pour ambition de générer des connaissances originales sur la composition chimique et le potentiel antiplasmodial de ces espèces encore peu explorées.

Pour y parvenir, nous avons :

- Sélectionné deux espèces de plantes au moyen d'une enquête ethnobotanique de terrain couplée à une étude bibliographique ;
- Préparé les extraits des différentes parties de ces plantes et évalué leur activité antiplasmodiale ;
- Fractionné les extraits actifs et évalué l'activité antiplasmodiale des fractions obtenues ; puis, isolé, purifié et caractérisé les métabolites secondaires présents dans les fractions actives, avant d'évaluer leur activité antiplasmodiale ;
- Réalisé les tests de cytotoxicité et de toxicité sur les extractibles les plus prometteurs, en vue de formuler un phytomédicament ;
- Étudié les propriétés ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité) des molécules les plus prometteuses afin de déterminer leur profil pharmacocinétique et toxicologique et de s'assurer de leur efficacité thérapeutique ainsi que de leur sûreté.

4. Structure générale de la thèse

La première partie de cette thèse présente un état de l'art consacré aux deux espèces étudiées. Nous y mettons en lumière les travaux de recherche antérieurs rapportés sur ces espèces.

Le chapitre 3 est dédié à l'étude bio-guidée de *Lantana camara*, portant plus précisément sur l'extrait brut éthanolique de ses feuilles ainsi que sur l'extrait au mélange acétate d'éthyle/méthanol (12:13, v/v) de ses racines. Afin de valider le choix de ces solvants, des micro-extractions ont été réalisées en utilisant différents solvants et systèmes de solvants [méthanol 100 %, dichlorométhane/méthanol (1:1), éthanol/eau (7:3), éthanol 100 % et acétate d'éthyle/méthanol (12:13)]. Les micro-extraits obtenus ont ensuite été évalués pour leur activité antiplasmodiale, dans le but de déterminer les solvants d'extraction les plus appropriés au regard de cette activité. Les résultats ont montré que l'éthanol et le mélange acétate d'éthyle/méthanol (12:13, v/v) présentaient les meilleures activités antiplasmodiales, justifiant leur sélection pour l'extraction des feuilles et des racines, respectivement.

Le chapitre 4 porte sur la caractérisation chimique des huiles essentielles extraites respectivement des feuilles, des racines et de l'écorce du tronc de *C. sylvaticus*. Cette caractérisation est suivie de l'évaluation de l'activité antiplasmodiale de ces huiles ainsi que de celle de leurs constituants majoritaires.

Enfin, la thèse s'achève par une discussion approfondie des résultats obtenus, une conclusion générale ainsi que des perspectives de recherche.

L'ensemble est complété par une bibliographie détaillée des sources consultées.

CHAPITRE 2

ÉTAT DE L'ART

Ce chapitre a pour objectif de présenter de manière exhaustive l'état actuel des connaissances relatives à *Lantana camara* et *Croton sylvaticus*, deux espèces d'intérêt croissant en raison de leurs profils phytochimiques et de leurs applications potentielles en santé publique. Il s'agit également d'y inscrire l'originalité de la présente thèse en la positionnant par rapport aux travaux antérieurs.

Dans un premier temps, nous décrivons les caractéristiques botaniques et taxonomiques de ces deux espèces, afin de fournir un cadre descriptif solide permettant de comprendre les fondements biologiques de leurs métabolites secondaires. Nous poursuivons par une analyse approfondie des contributions majeures de la littérature, en mettant en évidence les avancées les plus significatives concernant leur composition chimique, leurs activités biologiques, ainsi que leurs méthodes analytiques. Cette revue permet non seulement d'identifier les connaissances établies, mais également de souligner les zones d'incertitude ou les divergences persistantes dans la littérature. Dans un second temps, nous revenons sur les bases théoriques qui structurent ce champ de recherche, en développant notamment les concepts clés tels que les huiles essentielles et les terpènes, qui en constituent les principaux composants bioactifs. Une attention particulière est également accordée au paludisme, cible pathologique de cette thèse, en rappelant ses enjeux épidémiologiques, ses mécanismes biologiques, et les limites des stratégies thérapeutiques actuelles.

Ce chapitre positionne donc clairement notre démarche dans le paysage scientifique et justifie la pertinence de notre hypothèse de recherche.

1. Étude botanique de *Lantana camara* L.

1.1. Aperçu sur la famille des *Verbenaceae*

Les *Verbenaceae* sont une famille de plantes à fleurs appartenant à l'ordre des *Lamiales*. Cette famille possède environ 32 genres et 1 200 espèces, largement répandues dans les régions tropicales et subtropicales du monde entier (Mottaghipisheh *et al.*, 2024). Elles sont généralement des arbustes, des arbrisseaux, des plantes herbacées, des lianes ou parfois des arbres caractérisés par leurs inflorescences en épis ou leurs groupes de petites fleurs aromatiques. Leurs feuilles sont simples, opposées ou alternes, très souvent sans stipules, et peuvent être aromatiques chez certaines espèces. Leurs fleurs sont généralement groupées en inflorescences de type épis ou panicules, et sont souvent petites, colorées et attractives. Elles possèdent une symétrie zygomorphe (bilatérale) ou parfois actinomorphe (radiale). Les fruits, quant à eux, sont charnus ou secs, avec deux ou quatre graines regroupées en deux ou quatre segments ; ils peuvent être en drupe, en capsule, ou en baie selon les espèces. Les tiges, de 15 à 40 cm, sont légèrement velues, quadrangulaires, canaliculées alternativement sur deux faces opposées, ramifiées puis dressées (Sultana et Rahaman, 2020).

Les espèces de cette famille ont longtemps été classées et confondues avec les *Lamiaceae* (famille des menthes), en raison de certaines similitudes morphologiques. Cependant, des études de phylogénie moléculaire récentes ont mis en évidence la distinction entre ces deux groupes (Sultana et Rahaman, 2020).

Sur le plan socioéconomique et écologique, les *Verbenaceae* jouent un rôle d'une importance notable, notamment dans les domaines suivants :

- **Ornemental** : plusieurs espèces sont cultivées pour leur attrait décoratif dans les jardins à l'instar des espèces du genre *Verbena* (verveines) et du genre *Lantana* ;
- **Médicinal** : en Papouasie-Nouvelle-Guinée, la population autochtone utilise la tige de *Vitex trifolia* L. pour traiter la dysenterie (Mottaghipisheh *et al.*, 2024). Au Cameroun, les feuilles de *Lantana camara* sont utilisées pour soigner diverses pathologies, à l'instar de la fièvre typhoïde et des maux de dents (Kambebe *et al.*, 2022) ;
- **Aromatique** : l'espèce *Verbena officinalis* (verveine officinale) est très prisée pour son parfum citronné, ainsi que ses applications en infusion et dans les huiles essentielles.

Au Cameroun, cette famille est représentée par près de cinq genres : *Lantana*, *Duranta*, *Lippia*, *Petrea*, *Stachytarpheta*, et environ neuf espèces : *Duranta erecta*, *Lantana ukambensis*, *Lantana viburnoïde*, *Lippia rugosa*, *Petrea volubilis*, *Schytarpheta cayennensis*, *Stachytarpheta indica*, *Stachytarpheta jabassensis*, et *Lantana camara*.

1.2. Aperçu sur le genre *Lantana*

Le nom *Lantana* tirerait son origine du verbe latin *lento*, qui signifie « plier », et serait lié à l'ancien nom latin des espèces de *Viburnum*. Bien que certains taxons soient propres à l'Afrique et à l'Asie tropicales, *Lantana* est majoritairement natif des régions tropicales et subtropicales d'Amérique (He *et al.*, 2024). Sept espèces du genre *Lantana* ont été répertoriées par Linné en 1753, dont six sont originaires d'Amérique du Sud et une d'Éthiopie. Ce genre se distingue par son caractère particulièrement invasif, tant par sa propagation rapide à travers le monde que par le comportement de ses espèces, capables d'imposer leur domination sur d'autres espèces végétales déjà bien établies (Hussain *et al.*, 2011). Aujourd'hui, les lantanas sont présents dans environ 60 pays, où plusieurs espèces sont cultivées sous des centaines de noms de cultivars (Shah *et al.*, 2024).

Le nombre d'espèces du genre *Lantana* varie entre 50 et 270 selon les sources, mais une estimation plus fiable est d'environ 150 espèces (Negi *et al.*, 2019). La classification de ce genre est complexe en raison de l'instabilité des espèces, de l'hybridation fréquente, des changements de forme des inflorescences avec l'âge et des variations de couleurs des fleurs au fil de leur maturité (Munir, 1996).

1.2.1. Aspect botanique et caractères morphologiques du genre *Lantana*

Les espèces du genre *Lantana* sont généralement des arbustes, des plantes vivaces à port buissonnant ou des lianes. Leur taille varie généralement de 0,5 à 3 mètres selon les espèces et les conditions de croissance. Leurs feuilles sont opposées, ovales, rugueuses au toucher, souvent dentées sur les bords, et émettent une odeur caractéristique lorsqu'elles sont froissées ; elles mesurent 5 à 9 cm de long et 3 à 6 cm de large. Les tiges peuvent être dures et ligneuses, bien que certaines espèces soient plus herbacées. Les fleurs, regroupées en inflorescences en forme de capitules, changent souvent de couleur avec l'âge, ce qui donne un effet multicolore sur une même plante ; les couleurs varient du jaune, orange, rose, rouge, violet au blanc. Les fruits, quant à eux, sont des drupes noires ou bleuâtres à maturité, toxiques pour les humains mais consommés par certains oiseaux. Le système racinaire est très puissant et produit de nouvelles pousses fraîches même après des tailles répétées (He *et al.*, 2024 ; Kahane et Kakade, 2022).

1.2.2. Taxonomie et classification systématique du genre *Lantana*

La taxonomie du genre *Lantana* repose sur une hiérarchie de classification biologique qui place cette plante au sein de divers groupes d'organismes vivants. Le schéma 1 ci-dessous présente cette classification sous forme d'arbre phylogénétique.

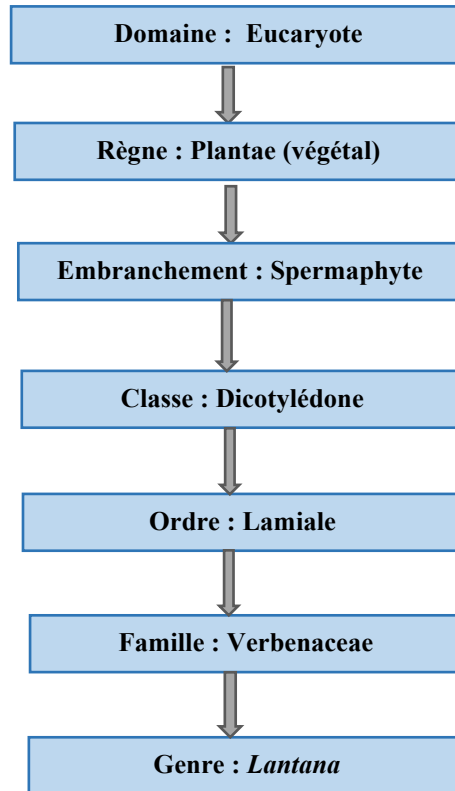


Schéma 1 : Classification systématique du genre *Lantana* (Nea *et al.*, 2021).

1.3. Aspect botanique de *Lantana camara* L.

L. camara, communément appelée "lantaniier commun" ou "camara épineux", est l'espèce la plus répandue de ce genre et est considérée à la fois comme une mauvaise herbe invasive notoire et une plante ornementale de jardin populaire (Al-Fadhli et Nasser, 2014).

1.3.1. Caractères morphologiques

L. camara est un arbuste robuste, à port bas et dressé, parfois grimpant, caractérisé par une tige triangulaire. Il atteint généralement une hauteur de 1 à 3 m et peut s'étaler sur une largeur pouvant aller jusqu'à 2,5 m. Ses feuilles, de forme ovale sont pointues ou légèrement arrondies à l'extrémité, bordées de dents crénelées, et présentent une texture rugueuse sur la face supérieure ainsi que sur les deux faces. De couleur verte, elles mesurent entre 3 à 8 cm de long et entre 3 à 6 cm de large. Les feuilles et les tiges sont recouvertes de poils rigides tandis que les branches portent parfois des piquants ou épines (Ghisalberti, 2000 ; Gillela *et al.*, 2024).

Ses fleurs, de petite taille, sont regroupées en inflorescences compactes. Leur teinte varie du blanc à l'orange ou au rouge, avec des nuances intermédiaires, et elles changent de couleur à mesure qu'elles vieillissent. Chaque fleur possède une gorge jaune et apparaît en grappes axillaires presque tout au long de l'année. Le calice est discret, le tube de la corolle est fin et allongé, tandis que le limbe, large de 6 à 7 mm, est divisé en lobes inégaux. Les inflorescences, souvent par paires, se développent à l'aisselle des feuilles opposées. Elles sont denses, en forme de dôme, mesurant entre 2 et 3 cm de diamètre, et contiennent de 20 à 40 fleurs sessiles (Al-snafi, 2019).

Comme la plupart des *Lantana*, le système racinaire de *L. camara* est particulièrement développé, ce qui lui permet de produire de nouvelles pousses même après plusieurs coupes (Ghisalberti, 2000).

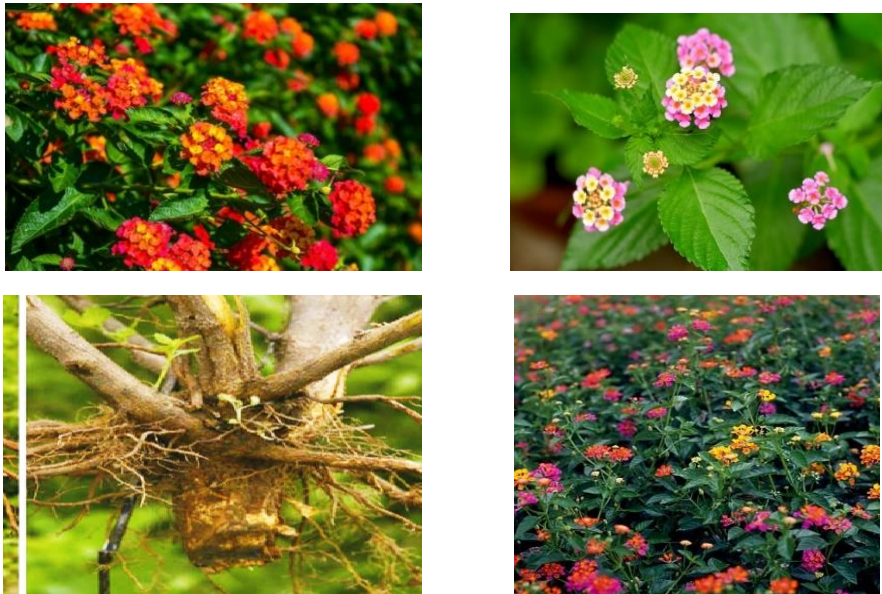
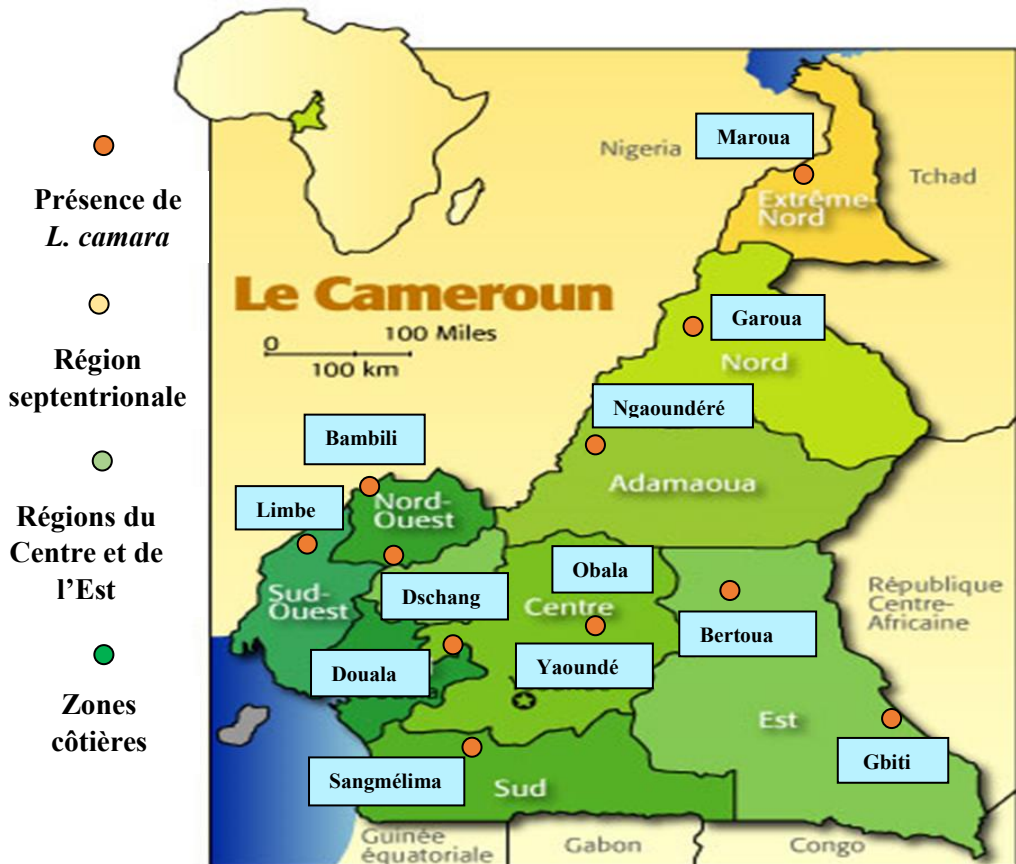


Figure 2 : Partie aérienne, fleurs, feuilles et racines de *L. camara* (Taguimjeu, 2020).

L. camara est une plante d'origine tropicale, originaire d'Amérique centrale, du nord de l'Amérique du Sud et des Caraïbes. Elle est aujourd'hui répandue dans près de 60 pays, parmi lesquels la Nouvelle-Zélande, le Mexique, la Floride, Trinité-et-Tobago, la Jamaïque et le Brésil. On la trouve également dans de nombreux pays africains, tels que le Kenya, l'Ouganda, la Tanzanie, l'Afrique du Sud et le Cameroun (Kalita *et al.*, 2012).



2020).

Cette espèce prospère particulièrement dans les zones perturbées, telles que les bords de routes, les voies ferrées et les canaux. Elle ne semble pas avoir de limite supérieure en termes de température ou de précipitations. Toutefois, *L. camara* ne parvient pas à se développer sous des couverts denses et intacts formés par des espèces forestières indigènes plus hautes. Elle est également vulnérable au gel, aux températures basses et aux sols salins (Ved *et al.*, 2018).

1.3.3. Synonymes et noms vernaculaires

L. camara, plante aux multiples visages, est connue sous une multitude de noms à travers le monde. Cette diversité terminologique illustre non seulement la richesse des langues et des traditions locales, mais aussi l'importance culturelle, écologique et utilitaire de cette espèce dans différentes régions. Tour à tour admirée pour sa beauté ornementale ou redoutée pour son caractère envahissant, *L. camara* s'impose comme un fascinant exemple de la manière dont une plante peut s'inscrire dans le patrimoine et le quotidien des peuples. À travers ses noms vernaculaires et ses synonymes botaniques, cette plante révèle son rôle pluriel, oscillant entre médecine traditionnelle, jardinage et enjeux environnementaux.

Selon la base de données en ligne The World Flora Online (consultée le 19 novembre 2025 à 10 heures 47 minutes) les synonymes reconnus pour *L. camara* L. sont regroupés comme suit :

Synonymes	
<i>L. aculeata</i> L.	<i>L. Hispida</i> Kunth
<i>L. crocea</i> Jacq. Var. <i>guatemalensis</i> Loes.	<i>L. Horrida</i> Kunthforma <i>inermis</i> Moldenke
<i>L. frutilla</i> Moldenke var. <i>obtusifolia</i> Moldenke	<i>L. moritziana</i> Otto et A. Dietr.
<i>L. glandulosissima</i> Hayek	<i>L. urticifolia</i> Mill.
<i>L. glandulosissima</i> var. <i>grandis</i> Moldenke	<i>L. moritzina</i> Otto
Références : worldfloraonline.org (consultée le 19 novembre 2025 à 10 heures 47 minutes)	

Le tableau 1 ci-dessous répertorie quelques noms vernaculaires de *L. camara*.

Tableau 1 : Quelques noms vernaculaires de *L. camara*

Langues	Noms vernaculaires	Langues	Noms vernaculaires	Langues	Noms vernaculaires
Français	Thé de Gambie, Galabert	Allemand	<i>Wandelröschen</i>	Mooré, Burkina Faso	<i>Nasar liuli sibi</i>
Anglais	<i>Common lantana,</i> <i>Kamara lantana,</i> <i>Tickberry,</i> <i>Wild sage</i>	Espagnol	<i>Cinco negritos</i>	<i>Duala</i> <i>Ewondo</i> <i>Bassa</i> <i>Beti,</i> <i>Yembâ</i> Cameroun	<i>Kangwé</i> <i>Ngong ngong</i> <i>Tchindap, Nglang</i> <i>Elok nkunda</i> <i>Lekekueh</i>
Références : Ganatra et Gurubaxani, 2016 ; Fattah, 2013 ; Ntiga, 2008 ; Al-Snafi, 2019 ; Bangou, 2012.					

1.4. Intérêts et utilisations de *Lantana camara* L.

L'espèce *L. camara* revêt une importance majeure et est employée de manière diversifiée dans de nombreux domaines.

1.4.1. Sur le plan ornemental et culturel

En raison de ses fleurs colorées et de sa capacité à attirer les papillons et autres pollinisateurs, *L. camara* est très souvent cultivé comme plante ornementale. Il est utilisé dans les jardins, les parcs et les espaces publics pour son aspect esthétique. Son adaptabilité au climat en fait une plante très prisée ; en effet, *L. camara* tolère bien la sécheresse et pousse aussi bien en pot qu'en pleine terre. Résistant aux embruns, il est parfait pour les jardins méditerranéens ou côtiers où il peut être utilisé pour créer des haies basses ou des cascades florales sur un muret (Ghisalberti, 2000 ; Ved et al., 2018).

Sur le plan culturel, *L. camara* est associé, en Asie, à la résilience et à la persévérance, en raison de sa capacité à survivre dans des conditions difficiles. Il y est également considéré comme une plante protectrice, censée éloigner les mauvais esprits. En revanche, dans d'autres cultures, il est parfois évité en raison de sa toxicité pour le bétail et les animaux domestiques (Negi et al., 2019). Dans plusieurs systèmes de médecine traditionnelle (médecines africaine et sud-américaine), diverses parties

de cette plante sont utilisées pour traiter des affections telles que les fièvres, les inflammations et les maladies cutanées. Ses feuilles écrasées sont appliquées sur les piqûres d'insectes pour soulager la douleur (Nicolas, 2012 ; Verma, 2018 ; Belkessam *et al.*, 2019).

1.4.2. Sur le plan économique

Le potentiel économique de *L. camara* réside dans son exploitation pour la production de divers produits commerciaux dérivés de ses constituants chimiques. Des études scientifiques ont notamment mis en évidence l'intérêt de son huile essentielle (Sharma et Sharma, 1989 ; Da Silva *et al.*, 1999). En particulier, les plantes provenant de la région de l'Himalaya occidental en Inde permettent d'extraire 200 mg d'huile essentielle par distillation hydrostatique de 5 quintaux de biomasse de *Lantana*, celle-ci étant commercialisée au prix de 91 \$ US/kg. En plus d'être utilisée en parfumerie, l'huile essentielle des feuilles présente une activité adulticide (une substance ou un traitement destiné à tuer les insectes adultes) contre diverses espèces de moustiques. Par conséquent, *L. camara* constitue une alternative pour la formulation d'insecticides à base d'huile, en complément des insecticides synthétiques (Dua *et al.*, 2010).

En Inde, la biomasse de *L. camara* est exploitée pour divers usages, notamment comme engrais, source d'énergie, bois de chauffage, pâte à papier et matériau de couverture. Grâce à sa composition en furfuroïdes (21,6 %), lignine (14 %), cellulose (30,6 %) et cendres (3,50 %), ses tiges constituent une matière première de choix pour la production de pâte adaptée à la fabrication de papier à écrire et à imprimer (Negi *et al.*, 2019). Dans de nombreux villages, cette biomasse représente environ 20 % de la consommation totale de bois de chauffage (Negi et Bhatt, 1993).

Le potentiel de croissance de *L. camara* est exploité pour la capture de l'énergie solaire, car il se régénère rapidement après la coupe (Joshi, 2002). Parmi ses autres usages, la fabrication de meubles à partir de sa biomasse occupe une place importante. Bien que ses tiges soient fines, son bois est à la fois résistant et durable, ce qui le rend adapté à la création d'objets artisanaux (Negi *et al.*, 2019). Cette valorisation permet aux communautés locales de subvenir à leurs besoins tout en favorisant la restauration de l'écosystème naturel. Dans certaines régions d'Afrique, les fibres de *L. camara* sont employées pour la fabrication de paniers destinés à l'emballage et au transport des légumes vers des marchés éloignés.

1.4.3. Sur le plan thérapeutique

Dans les localités où elle existe, *L. camara* est diversement et largement employée par les populations locales pour traiter de nombreuses maladies. Cette

espèce est utilisée depuis des siècles en médecine traditionnelle pour soigner divers maux, notamment les troubles gastro-intestinaux, les inflammations, les affections cutanées, le rhumatisme, la fièvre, les céphalées ainsi que les maladies parasitaires à protozoaires (Almeida *et al.*, 2018 ; Delgado-Altamirano *et al.*, 2017 ; Kalim *et al.*, 2023).

En effet, ses feuilles servent à préparer une tisane, tandis que leur décoction sert à soigner le tétanos, le paludisme, la toux et les plaies (Wagh *et al.*, 2023). Par ailleurs, *L. camara* est employée dans le traitement de l'asthme, de la rougeole, du tétanos, de la fièvre, de l'eczéma et de certaines tumeurs (El-Din *et al.*, 2022 ; Tadesse *et al.*, 2017).

Le tableau 2 ci-dessous répertorie quelques applications de *L. camara* en médecine traditionnelle.

Tableau 2 : Quelques usages de *L. camara* en médecine traditionnelle.

Pays	Parties	Usages	Préparations	Références
Cameroun	Feuilles	Paludisme	Décoction	Dibong <i>et al.</i> , 2011
Brésil			Infusion	Ghisalberti, 2000
Afrique du Sud	Racines	Cancer	Décoction	Chowdhury <i>et al.</i> , 2007
	Feuilles	Rhume	-	Cock et Van Vuuren, 2020
	Racines et feuilles	Kwashiorkor	Décoction	Mahwasane <i>et al.</i> , 2013
Kenya	Plante entière	Paludisme	-	Tabuti, 2008
Ouganda	Feuilles	Tuberculose	-	Kirimuhuzya <i>et al.</i> , 2009

Au Ghana, l'infusion de la plante entière est utilisée dans le traitement de la bronchite, et la poudre de racines, mélangée au lait, soulage les douleurs d'estomac. Dans plusieurs pays asiatiques, *L. camara* est reconnue pour ses vertus thérapeutiques et est utilisée pour traiter les coupures, ulcères, varicelle, hypertension, fièvre bilieuse, troubles digestifs et rhumes (Wagh *et al.*, 2023). Son huile est appliquée comme antiseptique sur les plaies et utilisée pour soigner certaines affections cutanées telles que la lèpre et la gale. Des recherches ont révélé que la lancamarone, un stéroïde issu des feuilles de *L. camara*, possède des propriétés cardiotoniques (Hussain *et al.*, 2011).

Au Cameroun, les feuilles fraîches ainsi que les décoctions d'écorce de cette plante sont consommées par voie orale pour soulager respectivement les maux de dents et la fièvre (Kambebe *et al.*, 2022 ; Shipa *et al.*, 2022 ; Tamdem *et al.*, 2020). Dans les régions de l'Est et du Littoral, la décoction des feuilles fraîches de *L. camara* est utilisée par voie orale contre le paludisme, tandis que dans la région de l'Adamaoua, la plante entière de *Bidens pilosa*, associée aux feuilles fraîches de *L. camara*, est bouillie et bue pour le même traitement (Tsague, 2019 ; Dibong *et al.*, 2011). À Dschang, dans la région de l'Ouest, les feuilles de *L. camara* sont bouillies avec celles de *Carica papaya* et la plante entière de *Cymbopogon citratus* afin de lutter contre le paludisme.

En raison de ses nombreuses propriétés thérapeutiques, *L. camara* a suscité l'intérêt de nombreuses équipes de recherche à travers le monde, qui ont exploré ses activités biologiques ainsi que sa composition chimique.

1.5. Etudes antérieures sur l'espèce Lantana camara L.

1.5.1. Etudes pharmacologiques antérieures

Les études pharmacologiques antérieures effectuées sur l'espèce *L. camara* ont révélé une panoplie d'activités biologiques.

Au Brésil, l'extrait éthanolique des feuilles de *L. camara* a montré une activité antileishmaniale significative contre les promastigotes et les amastigotes intracellulaires de *Leishmania amazonensis*, avec des valeurs d'IC₅₀ de $12,20 \pm 1,79$ µg/mL, $8,96 \pm 0,12$ µg/mL et $7,09 \pm 1,24$ µg/mL, respectivement. Ces valeurs d'IC₅₀ indiquent une activité antileishmanienniale très prometteuse, comparable à celle du témoin positif, la milvétosine ($5,10 \pm 0,50$ µg/mL). De plus, sa faible cytotoxicité sur les macrophages (CC₅₀ = $223,40 \pm 47,02$ µg/mL) a démontré une sélectivité envers les cellules hôtes (SI = 31,50) (Lemos *et al.*, 2025).

Une étude récente a également évalué l'activité inhibitrice de différents cultivars de *L. camara* contre le SARS-CoV-2 responsable du COVID-19. Les résultats obtenus ont permis d'associer les extraits de fleurs et de feuilles à une activité anti-COVID-19, avec des valeurs d'IC₅₀ allant de 15,05 à 3,18 µg/mL (Darwish *et al.*, 2022).

L'étude menée par Kamaraj *et al.* (2012) a montré que la fraction à l'acétate d'éthyle des feuilles de *L. camara* possédait une activité antiplasmodiale modérée contre la souche sensible 3D7 de l'agent pathogène *Plasmodium falciparum* avec une valeur d'IC₅₀ de 19 µg/mL. Une étude plus récente a également révélé l'activité antiplasmodiale modérée de l'extrait au mélange dichlorométhane/méthanol des feuilles de *L. camara* récoltées en Afrique du Sud contre la souche PfD10, avec une IC₅₀ de 11 µg/mL (Tajbakhsh *et al.*, 2021).

Des études ont mis en évidence les propriétés antibactériennes des feuilles et des fleurs de différentes variétés de *L. camara*. Les extraits issus des feuilles et des fleurs de quatre variétés de cette plante ont révélé une activité notable contre *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* et *Pseudomonas aeruginosa*, tout en présentant une efficacité limitée contre *Staphylococcus aureus* (Ganjewala *et al.*, 2009). Par ailleurs, les extraits éthanoliques des feuilles et des racines de *L. camara* ont été évalués pour leurs effets antibactériens. Testés *in vitro* à l'aide de la méthode de microdilution, ces extraits ont montré une activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, ainsi que contre des souches multirésistantes d'*E. coli* et de *S. aureus* (Barreto *et al.*, 2010).

L'activité antioxydante de l'extrait méthanolique des parties aériennes de *L. camara*, de ses fractions et de ses composés purifiés (lantadène A, acide oléanolique et acide lantanilique) a été évaluée à l'aide du 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle (DPPH). L'extrait méthanolique a inhibé le radical libre DPPH à 67 %, tandis que les trois fractions ont également montré une activité significative, avec des taux d'inhibition de 70 %, 72 % et 65 %, respectivement (Ayub *et al.*, 2017).

À une concentration de 0,04 g/mL, l'extrait méthanolique des feuilles de *L. camara* a montré la plus forte activité larvicide contre les larves de *Musca domestica* (mouche domestique) (Al-Snafi, 2019).

1.5.2. Données toxicologiques

L. camara est considérée comme l'une des plantes les plus toxiques, probablement parmi les dix premières. Des cas de toxicité ont été signalés en Australie, en Inde, en Nouvelle-Zélande, en Afrique du Sud et en Amérique. Cependant, cette toxicité n'apparaît qu'après la consommation de grandes quantités de la plante. Il a été observé que les moutons, les bovins et les chèvres sont particulièrement vulnérables aux lantadènes A, B, D et à l'acide ictérogène, tandis que les chevaux, les rats, les veaux nouveau-nés et les agneaux ne sont pas affectés par le lantadène A. Les symptômes principaux de l'intoxication incluent la photosensibilisation et la jaunisse. La perte d'appétit chez les animaux intoxiqués se manifeste généralement dans les 24 heures suivant l'absorption, accompagnée d'une diminution de la prise alimentaire. Les animaux les plus gravement touchés meurent généralement dans les deux jours suivant l'intoxication, bien que le décès survienne souvent entre 1 et 3 semaines après l'exposition. Les reins sont enflés et pâles, la vésicule biliaire est anormalement distendue et le foie est agrandi. La dose toxique orale de lantadène A pour les moutons est de 60 mg/kg, tandis que par voie intraveineuse, elle est de 1 à 3 mg/kg (Kalita *et al.*, 2012).

1.5.3. Etudes phytochimiques antérieures

L. camara est une plante largement étudiée pour sa richesse en composés bioactifs. De nombreuses recherches ont été menées afin d'analyser sa composition chimique et d'identifier les métabolites responsables de ses multiples activités biologiques. Ces propriétés sont attribuées à la présence de divers composés, notamment des triterpénoïdes (marqueur chimique de cette espèce), des flavonoïdes, des naphtoquinones et des phénylétanoïdes. Les tableaux 3 à 6 ci-dessous répertorient quelques-uns des composés isolés de *L. camara*.

Tableau 3 : Quelques triterpènes majoritaires isolés de *L. camara*.

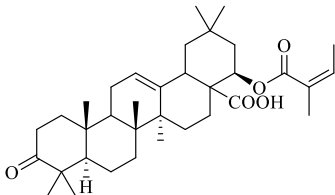
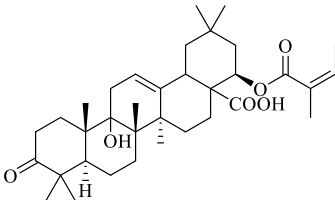
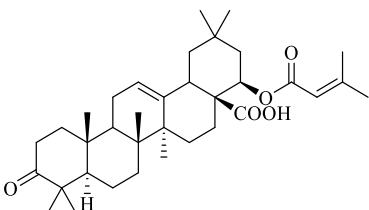
Parties de la plante	Composés et noms	Références
Feuilles	 Lantadène A (1)	Suryati <i>et al.</i>, 2019
	 9-Hydroxy-lantadène A (2)	Kartika <i>et al.</i>, 2018
	 Lantadène B (3)	Delgado-Altamirano <i>et al.</i>, 2021

Tableau 3 : Quelques triterpènes majoritaires isolés de *L. camara* (suite)

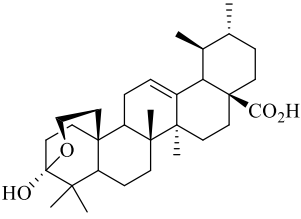
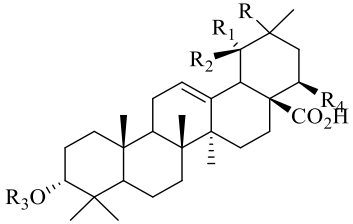
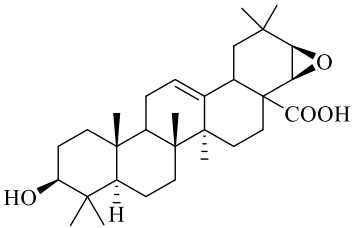
Parties de la plante	Composés et noms	Références
Parties aériennes	 Acide lantique (6)	Barre et al., 1997
Racines	 $R_1 = R_2 = R_3 = H, R_4 = H, R = Me :$ Acide oléanolique (7) $R_1 = OH, R_2 = Me, R_4 = R = H, R_3 = COCH_2CH(CH_3)_2 :$ Acide lantaiursolique (8)	Hussain et al., 2011
	 Acide 21, 22β-époxy-3β-hydroxy oléan-12-èn-28-oïque (9)	Hussain et al., 2011

Tableau 4 : Quelques flavonoïdes majoritaires isolés de *L. camara*.

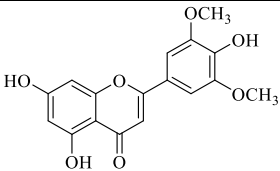
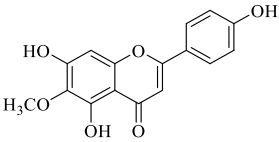
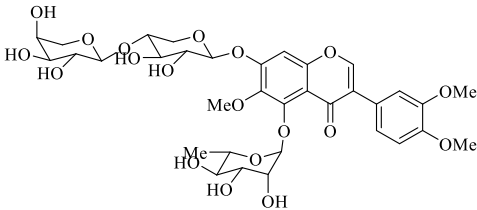
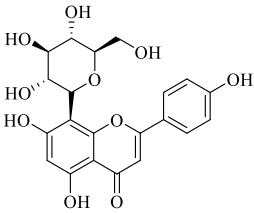
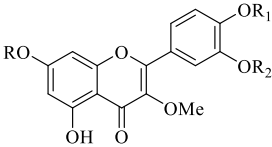
Parties de la plante	Composés et noms	Références
Feuilles	 Tricine (10)	Patil <i>et al.</i> , 2015
	 Hispiduline (11)	
	 Gautine (12)	
	 Vitexine (13)	
Racines	 R = R₁ = R₂ = H : 3-Méthoxyquercétine (14) R = Me, R₁ = R₂ = H : 3,7-Diméthoxyquercétine (15) R = R₁ = R₂ = Me : 3,7, 4'-Triméthoxyquercétine (16)	Hussain <i>et al.</i> , 2011

Tableau 5 : Quelques furanonaphthoquinones majoritaires isolés de *L. camara*.

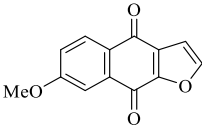
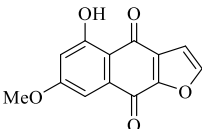
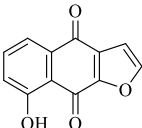
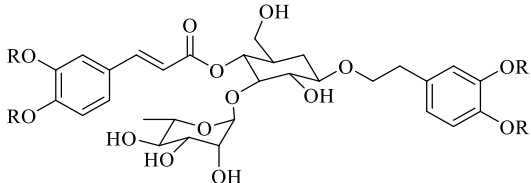
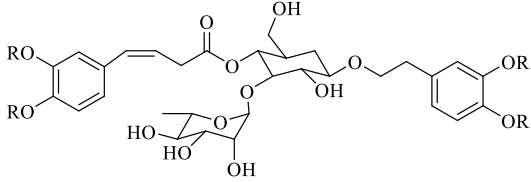
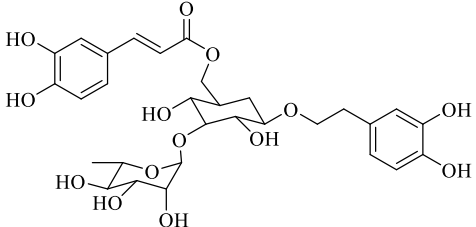
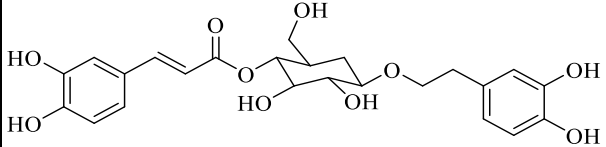
Parties de la plante	Composés et noms	Références
Racines	 6-Méthoxydiodantunézine (17)	Erlanio et José, 2012
	 6-Méthoxy-8-hydroxydiodantunézine (18)	
	 Diodantunézine (19)	

Tableau 6 : Quelques phénylétanoïdes majoritaires isolés de *L. camara*.

Parties de la plante	Composés et noms	Références
Feuilles	 R = H ; <i>E</i> (<i>trans</i>) : Verbascoside (20) R= Me ; <i>E</i> : Isoverbascoside (21)	Hussain et al., 2011
	 R= H ; <i>Z</i> (<i>cis</i>) : Lantanaside (22)	
	 Martynoside (23)	
	 Dérhamnosylverbascoside (24)	

2. Étude botanique de *Croton sylvaticus* Hochst.

2.1. Aperçu sur la famille des Euphorbiaceae

La famille des Euphorbiaceae est l'une des plus vastes et cosmopolites parmi les angiospermes dicotylédones (Silva *et al.*, 2024). Paradoxalement, elle demeure l'une des moins étudiées sur le plan systématique ; cette méconnaissance s'explique d'une part par sa répartition géographique, majoritairement en zones tropicales et subtropicales, et d'autre part par la présence, chez certains de ses représentants, de fleurs de très petite taille, rendant leur étude botanique plus complexe (Webster, 1987). Cette famille comprend principalement des arbres et des arbustes, dont la sève, un latex blanc souvent toxique, constitue un mécanisme de défense contre la prédation. Plus rarement, elle regroupe des plantes herbacées annuelles ou vivaces ainsi que des lianes. D'une grande diversité morphologique, ces plantes se distinguent par leurs feuilles généralement alternes, parfois opposées ou pseudo-verticillées, souvent réduites. Leurs stipules, minuscules et caduques, peuvent se transformer en épines (Spichiger *et al.*, 2000).

L'évolution florale au sein des Euphorbiaceae est marquée par une transition allant de fleurs classiques à des formes simplifiées et réduites. Le plus souvent sexuées, elles s'organisent en cyathes regroupant à la fois des fleurs mâles et femelles. Chaque fleur possède généralement cinq sépales et cinq pétales. Les fleurs mâles présentent dix étamines réparties en deux verticilles, tandis que les fleurs femelles se caractérisent par trois carpelles et deux stigmates bifides. Les fruits sont majoritairement des capsules triloculaires, bien que certaines espèces présentent des fruits à deux ou, plus rarement, de quatre à trente loges. Chaque loge renferme une seule graine, souvent albuminée et huileuse, munie d'une caroncule (Latifou, 2005).

Le profil phytochimique des plantes de la famille des Euphorbiaceae se distingue par une grande diversité de composés, incluant des alcools et hydrocarbures, ainsi que des composés phénoliques tels que les flavonoïdes, lignines, coumarines et tanins. Il comprend également des alcaloïdes, des glycosides cyanogéniques et des glucosinolates. Cette richesse chimique fait de cette famille l'une des plus influentes du règne végétal et lui confère un potentiel économique considérable (Reyes-Hernández *et al.*, 2023).

Cette famille botanique comprend environ 8 910 espèces réparties en 322 genres (Alamillo-Vásquez *et al.*, 2025). Parmi les plus répandus au Cameroun, on retrouve les genres *Phyllanthus*, *Euphorbia*, *Jatropha* et *Croton*.

2.2. Aperçu sur le genre *Croton*

Le genre *Croton* est sans doute l'un des membres les plus illustres de la famille des Euphorbiaceae et l'un des plus importants de la flore tropicale et subtropicale. L'étymologie du nom générique *Croton* tire ses origines du mot grec « *Kroton* », un terme faisant référence aux « graines lisses », caractéristique commune de plusieurs espèces du genre (Moremi *et al.*, 2021). Il est natif des régions tropicales et subtropicales, bien qu'une petite proportion pousse également dans des zones plus froides ; il est également présent dans les Antilles, en Asie tropicale, en Amérique centrale et surtout dans les forêts d'Afrique où certaines espèces de ce genre sont devenues de mauvaises herbes (Moremi *et al.*, 2021 ; Kottaimuthu et Vasudevan, 2012). Baccelli *et al.*, 2007 localisent sa distribution native en Malaisie et dans les îles du Pacifique où du fait de leurs feuilles brillantes, ces plantes ajoutent de la couleur aux jardins et ornent les maisons et appartements.

Croton est le deuxième genre le plus riche et abondant des Euphorbiaceae avec environ 1 300 espèces. En Afrique, où il joue un rôle important en médecine traditionnelle, on rencontre plusieurs de ses espèces parmi lesquelles *C. oligandrus*, *C. aubrevillei*, *C. malambo*, *C. macrotarschius*, *C. zambesicus*, *C. pynaertii* et *C. sylvaticus* (Coy-Barrera *et al.*, 2025 ; Gouni *et al.*, 2024 ; Zingue *et al.*, 2024).

2.2.1. Aperçu botanique et caractères morphologiques

Les espèces du genre *Croton* regroupent des arbres, des arbustes et des herbes reconnaissables à leur forte odeur, leur pubescence étoilée ou écailleuse, ainsi qu'à leur latex clair ou coloré. Une particularité de ces plantes est que leurs feuilles prennent une teinte orangée avant de tomber (Van Ee *et al.*, 2011). Sur le plan morphologique, les espèces du genre *Croton* se distinguent par la présence de trichomes étoilés ou en écailles, des inflorescences étroites ou compactes composées de fleurs unisexuées, une sève claire ou colorée, ainsi que des glandes pétiolaires fréquentes (Berry *et al.*, 2005).

Les feuilles (2,5-7,5 cm de long et 1-5 cm de large), simples et alternes, sont souvent couvertes de poils étoilés ou de petites écailles et présentent fréquemment des glandes au sommet du pétiole. Les fleurs mâles et femelles se développent généralement sur le même épi, avec les fleurs mâles situées à la base et caractérisées par cinq sépales, des pétales bien distincts, au moins cinq étamines et un ovaire à trois loges. Enfin, les graines sont lisses, dodues et en forme de tique (Moremi *et al.*, 2021).

2.2.2. Taxonomie et classification systématique du genre *Croton*

La classification taxonomique du genre *Croton* repose sur une hiérarchie de catégories qui permet de regrouper les différentes espèces en fonction de leurs caractéristiques communes. Le schéma 2 ci-dessous illustre cette hiérarchie sous forme d'arbre phylogénétique.

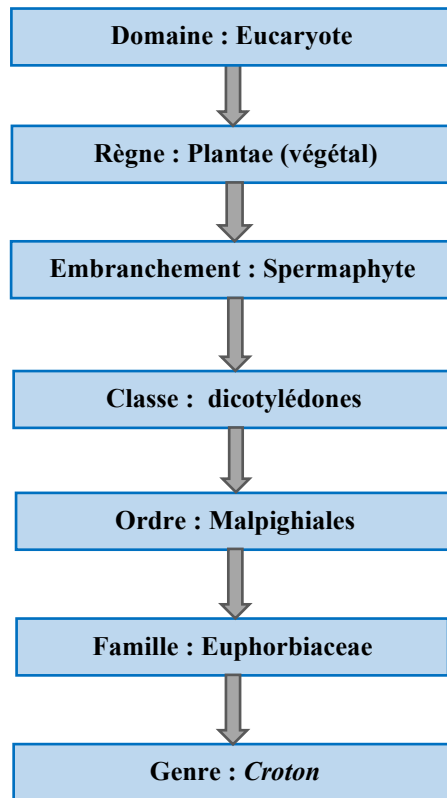


Schéma 2 : Classification systématique du genre *Croton* (Webster 1994 ; Moremi *et al.*, 2021).

2.3. Aspect botanique de *Croton sylvaticus* Hochst.

2.3.1. Caractères morphologiques

Le terme spécifique *sylvaticus* signifie « forestier », « amateur de milieux boisés », ou encore désigne le croton des forêts (Palmer et Pitman, 1972). Il s'agit d'un arbre à feuillage dense pouvant atteindre jusqu'à 21 mètres de haut, avec un tronc droit pouvant mesurer jusqu'à un mètre de diamètre. Son écorce, initialement lisse, devient rugueuse avec l'âge et arbore une teinte gris pâle. Les branches, finement rainurées,

portent des rameaux recouverts de courts poils roux. Les feuilles, de forme ovoïde, sont généralement plus larges à la base et présentent cinq nervures marquées partant du point d'attache. La face supérieure des feuilles est lisse, tandis que leur base est couverte de poils en forme d'étoiles. Les fleurs se présentent sous forme d'épis mesurant entre 60 et 210 mm et sont de couleur vert crème. Les fleurs mâles sont plus apparentes que les femelles. Les fruits ont une forme arrondie rappelant une petite orange. Portées par de courts pédoncules, les capsules mesurent jusqu'à 13 mm de diamètre et comptent généralement trois lobes arrondis (Palgrave, 2002 ; Palmer et Pitman, 1972). Cette espèce est fréquemment rencontrée dans les forêts et les zones boisées denses.

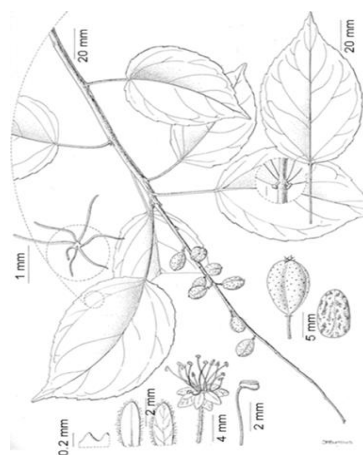


Figure 4 : Feuilles, écorces du tronc et racines de *C. sylvaticus* (Taguimjeu, 2020 ; Palgrave, 2002).

2.3.2. Habitat et répartition géographique

C. sylvaticus est une espèce largement distribuée dans les forêts et les zones boisées denses d'Afrique subsaharienne. Il se développe préférentiellement dans les forêts tropicales humides, les lisières forestières et les formations boisées mixtes, où il bénéficie de sols bien drainés et d'un éclairage tamisé. Bien que principalement associé aux climats chauds et humides, il présente une certaine capacité d'adaptation à des environnements plus secs, à condition que la couverture arborée reste suffisante pour maintenir un microclimat favorable.

Sa répartition couvre une vaste zone tropicale et subtropicale du continent africain. Il a été observé dans de nombreux pays, notamment en Angola, en République centrafricaine, au Congo, en République démocratique du Congo, en Éthiopie, au Gabon, en Guinée, en Côte d'Ivoire, au Kenya, au Libéria, en Ouganda, au Malawi, au Mozambique, au Nigeria, en Afrique du Sud, en Tanzanie, en Zambie ainsi qu'au Cameroun ([Maroyi, 2017](#)), où il est présent uniquement dans les régions du Centre et du Sud, selon les informations recueillies à l'Herbier National du Cameroun (**Figure 5**).

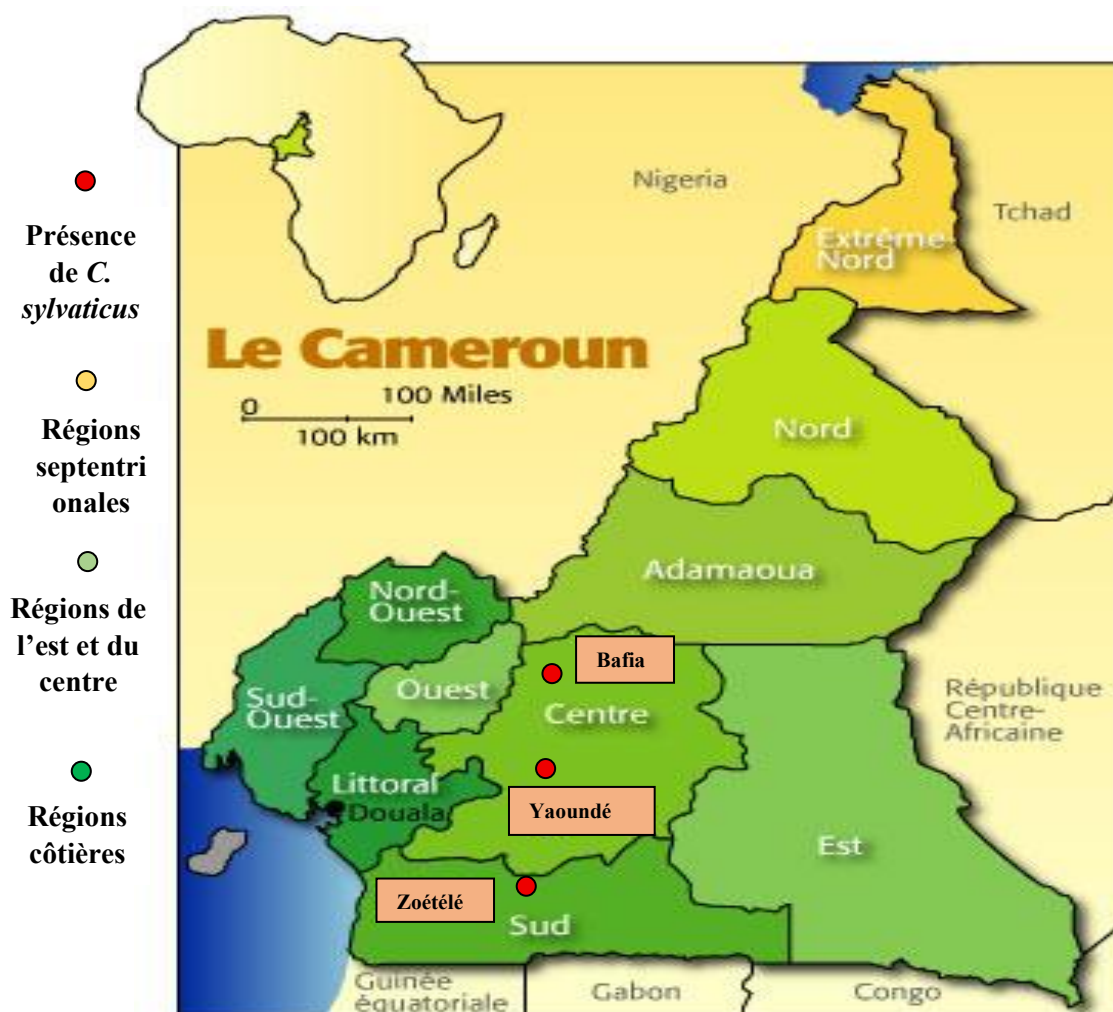


Figure 5 : Répartition géographique de *C. sylvaticus* au Cameroun (Taguimjeu, 2020).

2.3.3. Noms vernaculaires et synonymes

C. sylvaticus est une plante qui porte de nombreux noms, illustrant son importance culturelle, écologique et médicinale dans les régions où elle se trouve. Le tableau 7 ci-dessous recense quelques noms vernaculaires de *C. sylvaticus*.

Tableau 7 : Quelques noms vernaculaires de *C. sylvaticus* Hochst.

Langues (pays)	Noms	Références
Français	<i>Croton</i> des bois, <i>croton</i> des forêts	Fundiko <i>et al.</i> , 2017
Anglais	<i>Forest feverberry</i> , <i>Forest croton</i>	
Lingala (RDC)	<i>Londjo</i>	
Zulu (Afrique du Sud)	<i>Umhloshazana</i>	
Xhosa (Afrique du Sud)	<i>Umfeze</i>	
Venda (Afrique du Sud)	<i>Mula-thobo</i>	
Afrikaans (Afrique du Sud)	<i>Boskoorsbessie</i>	-
Lefa (Cameroun)	<i>Zibing</i>	

Selon la base de données The World Flora Online (consultée le 19 novembre 2025 à 11 heures 03 minutes), cette espèce est également connue sous divers synonymes botaniques, reflétant son histoire taxonomique et sa classification. Parmi ces synonymes, figurent *Claoxylon sphaerocarpum* Kuntze, *Croton asperifolius* Pax, *C. bukobensis* Pax, *C. elskensi* De Wild., *C. oxypetalus* Müll.Arg., *C. sylvaticus* Hochstetter ex Krauss, *C. verdickii* De Wild., *C. stuhlmannii* Pax, *Oxydectes oxypetala* (Müll.Arg.) Kuntze, *O. sylvatica* (Hochst.) Kuntze et *O. sylvatica* Kuntze (Gouni *et al.*, 2024).

2.4. Intérêts et utilisations de *C. sylvaticus* Hochst

Espèce à valeur plurielle, *C. sylvaticus* revêt une importance majeure pour les communautés locales, s'inscrivant à la fois dans les pratiques médicinales traditionnelles, les systèmes de croyances culturelles, les dynamiques économiques locales et les interactions sociales liées à la gestion des ressources naturelles.

2.4.1. Importance socio-économique

Le bois de *C. sylvaticus* est utilisé comme bois de chauffage et, dans certains cas, pour la fabrication d'outils ou de matériaux de construction. Cette utilisation représente une ressource énergétique domestique essentielle pour les ménages qui n'ont pas accès à l'électricité ou au gaz. Cela contribue également à l'économie informelle à travers la vente de bois de feu (Schmelzer, 2007).

La collecte et la vente de produits dérivés de *C. sylvaticus* (plantes médicinales, bois, graines) constituent une source de revenu complémentaire pour les communautés rurales, notamment les femmes qui participent activement à la cueillette

et à la préparation de remèdes à base de plantes (Urbano *et al.*, 2023). En ce sens, l'exploitation durable de cette espèce a un impact positif sur la sécurité alimentaire et la réduction de la pauvreté.

En plus de son importance économique, *C. sylvaticus* joue un rôle écologique important dans la régénération des forêts et la conservation des sols. Il contribue à maintenir la biodiversité, à réduire l'érosion, et à soutenir les habitats pour la faune locale, ce qui a des retombées indirectes sur les activités agricoles et l'économie rurale (Moe *et al.*, 2009).

2.4.2. Importance thérapeutique

C. sylvaticus est une plante largement utilisée en médecine traditionnelle africaine pour traiter une large variété de pathologies. Ses différentes parties (feuilles, racines, écorces, graines et bois) seules ou en association sont utilisées sous diverses formes selon les régions (Tableau 8).

Dans les pays d'Afrique de l'Est tels que le Kenya et la Tanzanie, une décoction de feuilles est appliquée sur le corps pour soulager les œdèmes associés au kwashiorkor et à la tuberculose. Dans ces mêmes pays, ainsi qu'en République démocratique du Congo (RDC), une décoction des feuilles, des racines et de l'écorce est administrée par voie orale comme traitement contre la tuberculose. En RDC, il est également rapporté que des copeaux de bois sont appliqués sur les pieds des personnes atteintes d'éléphantiasis (Maroyi, 2017). Les usages purgatifs de la plante sont également courants : au Kenya et en Tanzanie, une infusion de feuilles ou de racines est utilisée comme laxatif, tandis qu'au Gabon, ce sont les graines et l'huile de graines qui servent de purgatif puissant (Maroyi, 2017).

Pour les affections inflammatoires et parasitaires, la plante est tout aussi prisée. Au Kenya, les extraits de feuilles ou de racines sont utilisés pour traiter l'inflammation et le paludisme. En Ouganda, une décoction de feuilles est administrée pour réguler les menstruations abondantes (hyperménorrhée). En Tanzanie, l'extrait de feuilles est reconnu pour ses usages traditionnels dans le traitement du cancer et du paludisme. Le jus des feuilles fraîches est employé comme gouttes auriculaires pour les infections, et les racines sont appliquées en cataplasmes pour soigner les furoncles (Maroyi, 2017). En Afrique du Sud, *C. sylvaticus* est réputée pour sa polyvalence thérapeutique. Des décoctions préparées à partir de l'écorce, des feuilles ou des racines sont utilisées pour soigner divers troubles : douleurs abdominales, œdèmes, états fébriles, indigestions, inflammations internes, désordres intestinaux, pleurésie, rhumatismes et troubles utérins. Une pratique rapportée par Stafford *et al.* (2005) révèle que pour soulager l'insomnie, les feuilles broyées de *C. sylvaticus* sont

mélangées à celles d'autres espèces de *Croton*, puis brûlées sur des charbons, et la fumée ainsi produite est inhalée par le patient.

Tableau 8 : Quelques usages ethnomédicinaux de *C. sylvaticus*

Pays	Parties	Usages	Préparations	Références
Cameroun	Feuilles, racines et écorces	Paludisme	Inhalation des vapeurs d'infusion et de décoction	-
Kenya, Tanzanie	Feuilles, racines et écorces	Paludisme	Décoction	Lovett <i>et al.</i> , 2006
Afrique du Sud	Ecorces	Rhumatisme	Décoction	Schmidt <i>et al.</i> , 2002
Gabon, Kenya	Feuilles et racines	Purgatif	Infusion	Lovett <i>et al.</i> , 2006
Afrique du Sud	Racines	Tuberculose, fièvre, troubles digestifs	Décoction	Moremi <i>et al.</i> , 2021
R.D.C.	Copeaux de bois	Elephantiasis	Friction	
Ouganda	Feuilles	Ménorragie	Décoction	Maroyi, 2017
Zimbabwe	Ecorces du tronc	Douleurs abdominales	Infusée dans du lait	

Les usages traditionnels de *C. sylvaticus* en médecine traditionnelle laissent supposer la présence de composés bioactifs. L'étude de sa composition chimique et de ses propriétés biologiques permet ainsi de mieux comprendre et, dans certains cas, de justifier scientifiquement ses applications empiriques.

2.5. Etudes antérieures sur l'espèce *C. sylvaticus* Hochst

2.5.1. Etudes pharmacologiques

Plusieurs études pharmacologiques ont mis en évidence des effets biologiques de *C. sylvaticus* en cohérence avec certaines pratiques médicinales traditionnelles.

Une étude récente a démontré que l'extrait de l'écorce du tronc de *C. sylvaticus*, obtenu à l'aide d'un mélange de dichlorométhane et de méthanol (1:1, v/v), a démontré une activité antiplasmodiale sélective prometteuse. L'extrait s'est révélé actif contre

la souche multirésistante Dd2 et la souche sensible à la chloroquine 3D7 de *Plasmodium falciparum*, avec des CI_{50} respectives de 10,57 $\mu\text{g/mL}$ et 18,47 $\mu\text{g/mL}$. Le fractionnement de cet extrait a permis d'obtenir plusieurs fractions présentant une activité modérée à bonne, avec des CI_{50} variant de 4,31 à 25,49 $\mu\text{g/mL}$ (Gouni *et al.*, 2024).

L'acide hardwickique, a fait l'objet d'une investigation pour son potentiel antileishmanien ciblant les promastigotes de *Leishmania donovani* et *L. major*. Les résultats ont mis en évidence une action inhibitrice significative de l'acide hardwickique sur *L. donovani*, avec une concentration inhibitrice médiane (IC_{50}) de $31,57 \pm 0,06 \mu\text{M}$. Toutefois, cette activité demeure inférieure à celle de l'amphotéricine B, dont l' IC_{50} est de $3,35 \pm 0,14 \mu\text{M}$ (Crentsil *et al.*, 2020).

Le criblage de l'extrait de feuilles de *C. sylvaticus* obtenu par extraction à l'acétone, a mis en évidence une activité antifongique significative contre *Cryptococcus neoformans*, avec une concentration minimale inhibitrice de 0,07 mg/mL (Mokoka *et al.*, 2010).

C. sylvaticus se distingue également comme une source potentielle d'agents anticancéreux. Lors d'une étude utilisant l'extrait de feuilles obtenu à partir du mélange méthanol/dichlorométhane à une concentration de 10 ng/mL, plus de 50% de la croissance des cellules leucémiques humaines CCRF-CEM a été inhibée, comme observé dans le test d'inhibition de croissance par resazurine (Omosa *et al.*, 2016). Par ailleurs, la julocrotine, isolée de l'extrait de feuilles de *C. sylvaticus*, a présenté une activité cytotoxique *in vitro* marquée, avec une valeur de LC_{50} de 0,074 $\mu\text{g/mL}$, lorsqu'elle a été testée à l'aide du test de létalité des larves de crevettes (Brine Shrimp Lethality Test). En revanche, le lupéol et la penduflaworisine, isolés du même extrait, n'ont montré aucune activité (Kapingu *et al.*, 2012). En 2010, Selowa et ses collaborateurs ont exploré les propriétés antibactériennes des extraits de feuilles de *C. sylvaticus*, obtenus à partir de différents solvants (*n*-hexane, dichlorométhane, acétate d'éthyle, acétone et méthanol). Ces extraits ont été testés contre quatre bactéries à l'instar d'*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*, en utilisant les méthodes de bioautographie et de microdilution en série. Les résultats ont indiqué une inhibition modérée de ces microorganismes, avec une efficacité observable à une concentration fixe de 1,25 mg/mL. Une étude similaire a été réalisée sur les extraits aqueux et méthanoliques des racines et des écorces de tige de *C. sylvaticus*, dans le but d'évaluer leur activité antibactérienne contre *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*. Les tests ont été menés selon la méthode de diffusion sur disque, en utilisant la gentamicine comme témoin positif et le DMSO comme témoin négatif. Les extraits ont été appliqués à différentes concentrations (100, 50, 25 et 10 mg/mL). Parmi tous

les extraits testés, seul l'extrait méthanolique de l'écorce de tige a présenté une activité inhibitrice, en bloquant la croissance de *Bacillus subtilis* dès la concentration de 10 mg/mL (Ndunda *et al.*, 2015).

2.5.2. Etudes chimiques

Divers travaux de criblage phytochimique des feuilles, des racines et de l'écorce de tige de *C. sylvaticus* ont mis en évidence la présence de diverses classes de métabolites secondaires, notamment les diterpènes (marqueurs de ce genre), les triterpènes, les composés phénoliques et les sesquiterpènes (Tableaux 9 à 11).

Tableau 9 : Quelques diterpènes majoritaires isolés de *C. sylvaticus*.

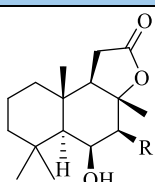
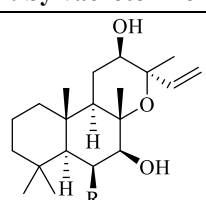
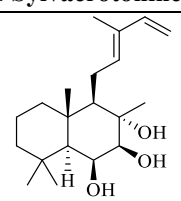
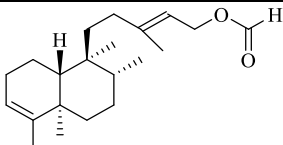
Parties de la plante	Composés et noms	Références
Ecorces du tronc	 R = OAc: Sylvacrotonine A (25) R = H: Sylvacrotonine B (26)	Gouni <i>et al.</i> , 2024
	 R = OH: Sylvacrotonine C (27) R = OAc: Sylvacrotonine D (28) R = H: Sylvacrotonine E (29)	
	 Sylvacrotonine F (30)	
Racines	 15-Formate-ent-3,13-E-clérodadiène (31)	Ndunda <i>et al.</i> , 2015

Tableau 10 : Quelques triterpènes majoritaires isolés de *C. sylvaticus*.

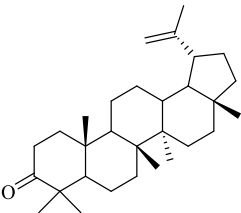
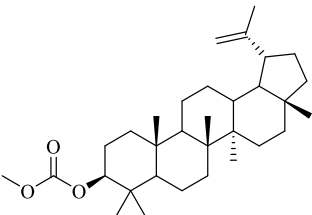
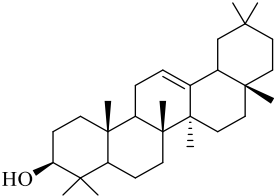
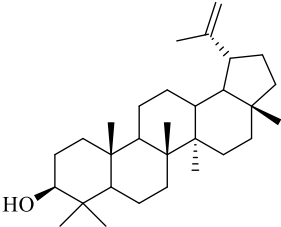
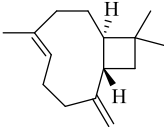
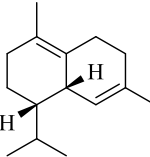
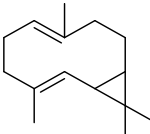
Parties de la plante	Composés et noms	Références
Feuilles, écorces du tronc	 Lupénone (32)	Langat, 2009
	 Lup-20-(29)-ène-3-β-acétoxy (33)	
	 β-Amyrine (34)	
Feuilles	 Lupéol (35)	Kapingu <i>et al.</i> , 2012

Tableau 11 : Quelques composés volatils majoritaires isolés de *C. sylvaticus*.

Parties de la plante	Composés et noms	Références
Feuilles	 (E)-β-Caryophyllène (36)	Sadgrove, 2019
	 δ-Cadinène (37)	
	 Bicyclogermacrène (38)	

L'étude des espèces végétales à visée médicinale dépasse la simple description botanique et l'inventaire de leurs usages thérapeutiques traditionnels. Elle englobe également l'exploration approfondie de leur composition chimique, notamment l'identification et l'isolement des métabolites secondaires, responsables de leurs propriétés pharmacologiques. Dans le cadre de notre recherche, les huiles essentielles et les diterpènes ont suscité un intérêt particulier en raison de leur rôle significatif dans le potentiel antiplasmodial des espèces étudiées. Il nous a donc semblé pertinent de faire un rappel sur la chimie des huiles essentielles et des diterpènes.

3. Les huiles essentielles

Les huiles essentielles (HE) sont des produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une espèce végétale botaniquement définie, par entraînement à la vapeur d'eau, par distillation sèche ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage ([Pharmacopée européenne, monographie 04/2022 : 2098, huiles essentielles](#)).

3.1. Méthodes d'extraction

Les huiles essentielles peuvent être obtenues par différents procédés, selon la nature de la plante, l'organe utilisé et la sensibilité des composés volatils. Les différentes méthodes d'extraction des HE sont les suivantes :

- ***Entraînement à la vapeur d'eau (distillation à la vapeur)***

Il s'agit de l'une des méthodes les plus standardisées et les plus couramment utilisées pour l'extraction des huiles essentielles.

L'huile essentielle est obtenue à partir de la drogue végétale en présence de vapeur d'eau, au moyen d'un dispositif de distillation approprié. La vapeur peut provenir d'une source externe ou être générée directement par de l'eau portée à ébullition sous la matière végétale, voire par de l'eau portée à ébullition dans laquelle celle-ci est immergée (une configuration correspondant à l'hydrodistillation). Les vapeurs d'eau et d'huile essentielle sont ensuite condensées, puis l'huile essentielle est séparée de la phase aqueuse par décantation ou par tout autre procédé physique adapté ([Pharmacopée européenne, monographie 04/2022 : 2098, huiles essentielles](#)).

L'huile essentielle peut surnager si sa densité est inférieure à celle de l'eau. Toutefois, certaines huiles essentielles présentent une densité supérieure à 1 (celle de l'eau) et se retrouvent alors au fond de l'essencier. C'est le cas, par exemple, de l'huile essentielle de gaulthérie (riche en salicylate de méthyle, densité voisine de 1,10), de l'huile essentielle de cannelle (densité d'environ 1,03, riche en cinnamaldéhyde), ou encore de l'huile essentielle de giroflier (densité comprise entre 1,05 et 1,07, riche en eugénol).

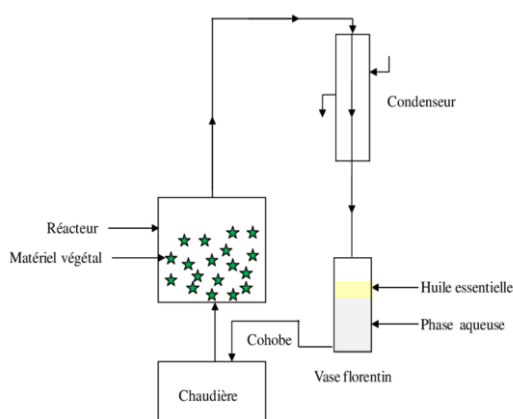


Figure 6 : Principe d'une extraction par entraînement à la vapeur d'eau ([Farhat, 2010](#)).

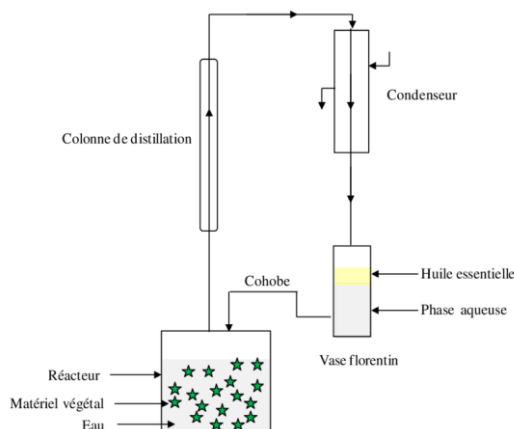


Figure 7 : Principe d'une extraction par hydrodistillation (Farhat, 2010).

- ***Distillation sèche***

L'huile essentielle est obtenue par chauffage à haute température de la drogue végétale, sans ajout d'eau ni de vapeur d'eau, au moyen d'une installation appropriée.

- ***Expression à froid***

L'huile essentielle obtenue par expression à froid est produite au moyen d'un procédé mécanique sans chauffage. Principalement utilisée pour les fruits du genre *Citrus*, cette méthode consiste à exprimer l'huile essentielle contenue dans le péricarpe (partie du fruit qui entoure les graines), puis à procéder à sa séparation par un procédé physique approprié (Pharmacopée européenne, monographie 04/2022 : 2098, huiles essentielles).

3.2. Composition chimique et propriétés biologiques

La composition chimique des huiles essentielles est riche et diversifiée. Elle dépend fortement de la plante d'origine, de la partie végétale employée (feuille, fleur, écorce, racine...), des conditions de culture, ainsi que du procédé d'extraction utilisé. Une huile essentielle peut renfermer des dizaines, voire des centaines de molécules différentes, issues de diverses familles chimiques ; c'est cette diversité moléculaire qui est à l'origine de leurs propriétés pharmacologiques (Socasau, 2017). Le tableau 12 ci-après dresse un aperçu de quelques familles chimiques majeures, en mettant en relation leurs effets pharmacologiques et les huiles essentielles qui en sont typiquement riches.

Tableau 12 : Principales familles chimiques présentes dans les huiles essentielles (Socasau, 2017 ; Barros, 2019 ; Kfoury et Faurmentin, 2024).

Famille chimique	Exemples de molécules	Propriétés biologiques	Exemples d'huiles essentielles
Monoterpènes hydrocarbures	Limonène, α -pinène, myrcène	Antiseptique, antivirale, tonique, décongestionnante	Citron, pin sylvestre, orange douce, eucalyptus
Monoterpènes alcools	Linalol, géraniol, menthol	Antiseptique, antifongique, tonifiant, équilibrant	Lavande vraie, tea tree, géranium rosat
Monoterpènes Esters	Acétate de linalyle, acétate de géranyle	Sédatif, calmant	Lavande vraie, camomille romaine, bergamote
Monoterpènes Phénols	Thymol, carvacrol, eugénol	Antibactérien puissant, antifongique, stimulant	Origan compact, thym thymol
Phénylpropènes	Eugénol	Antimicrobienne, antifongique	Clou de girofle
Monoterpènes Aldéhydes	Citral, cinnamaldéhyde	Antibactérien, antifongique, anti-inflammatoire	Cannelle de Ceylan, citronnelle, mélisse
Monoterpènes Cétones	Camphre, verbénone, menthone	Cicatrisante, mucolytique, régénérante cellulaire	Hélichryse italienne, menthe poivrée, romarin verbénone
Sesquiterpènes	β -caryophyllène, farnésène	Anti-inflammatoire, cicatrisante, calmante	Patchouli, camomille allemande, gingembre

La chromatographie est une méthode analytique de séparation qui permet de fractionner les différents composants d'un mélange. Dans le cas des huiles essentielles, la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC) est la technique de choix pour analyser les HE du fait de la nature volatile de la plupart de leurs constituants (Fatima et Mushtaq, 2019).

4. Généralités sur les terpènes

Les terpènes sont des métabolites secondaires caractérisés par des structures moléculaires constituées d'enchaînements d'unités d'isoprène (2-méthylbuta-1,3-diène) (Fongang et Bankeu, 2020). Leur biosynthèse se déroule dans le cytoplasme des cellules végétales via la voie de l'acide mévalonique. Diverses modifications biochimiques, notamment des réactions d'oxydation ou de réarrangement, transforment ces terpènes en composés apparentés appelés terpénoïdes. Ces derniers correspondent ainsi à des dérivés oxygénés de terpènes hydrocarburés, parmi lesquels figurent des aldéhydes, des cétones, des alcools, des acides, des éthers ou des esters (Rassem *et al.*, 2016). Les terpénoïdes représentent le plus vaste groupe de produits naturels végétaux, avec plus de 40 000 molécules identifiées, impliquées dans les métabolismes primaire et secondaire ; de nouveaux composés continuent d'être isolés chaque année (Fongang et Bankeu, 2020). On distingue généralement au moins quatre grandes familles au sein des terpénoïdes : les terpènes « véritables », les stéroïdes, les saponines et les hétérosides cardiotoniques.

Ces catégories de lipides naturels sont présentes dans l'ensemble des organismes vivants, en particulier chez les végétaux, où elles constituent des composants majeurs des huiles essentielles (HE). Elles sont de ce fait considérées comme le groupe de produits naturels le plus étendu et le plus diversifié du point de vue structural (Fongang et Bankeu, 2020). De manière générale, seuls les hémiterpénoïdes (plus petite catégorie de terpènes, constituée d'une seule unité d'isoprène, soit cinq atomes de carbone), les monoterpénoïdes et les sesquiterpénoïdes possèdent une volatilité suffisante pour entrer dans la composition des HE. Comme largement établi, ces dernières sont principalement constituées d'hydrocarbures mono-, sesqui- et parfois diterpéniques, ainsi que de leurs dérivés oxygénés correspondants.

4.1. Les monoterpènes

4.1.1. Organisation structurale et diversité chimique

Les monoterpènes constituent une classe majeure de métabolites spécialisés dérivés du métabolisme isoprénique (Leferink *et al.*, 2019). Ils sont définis par un squelette hydrocarboné à dix atomes de carbone (C₁₀), issu de la condensation séquentielle de deux unités d'isoprène activées : l'isopentényl diphosphate (IPP) et le diméthylallyl diphosphate (DMAPP) (Fongang et Bankeu, 2020). Cette condensation, catalysée par la géranyl diphosphate synthase (GPPS) et générant le géranyl diphosphate (GPP), constitue le point de départ universel de la biosynthèse des monoterpènes (Schéma 7).

D'un point de vue structural, la diversité des monoterpènes résulte d'un large éventail de cyclisations et de réarrangements carbocationiques catalysés par les monoterpènes synthases (enzymes responsables de la cyclisation et de la diversification structurale des monoterpènes à partir du géranyl diphosphate, « GPP ») (Leferink *et al.*, 2019). Ces réactions génèrent une grande hétérogénéité structurale, permettant de distinguer plusieurs formes : acycliques (myrcène, géraniol), monocycliques (limonène, terpinène, menthol), bicycliques (α -pinène, camphène, camphre) et monoterpénoïdes oxygénés (linalol, citronellal, 1,8-cinéole) (Figure 8). Ces transformations impliquent la formation de carbocations intermédiaires hautement réactifs, dont la stabilité relative détermine l'architecture finale de la molécule (Leferink *et al.*, 2019). La diversité chimique des monoterpènes est ensuite amplifiée par des modifications telles que l'oxydation, l'hydroxylation, la déshydrogénation, l'acylation ou la glycosylation, principalement catalysées par des monooxygénases de la famille des cytochromes P450, ainsi que par des déshydrogénases et des transférase (Leferink *et al.*, 2019).

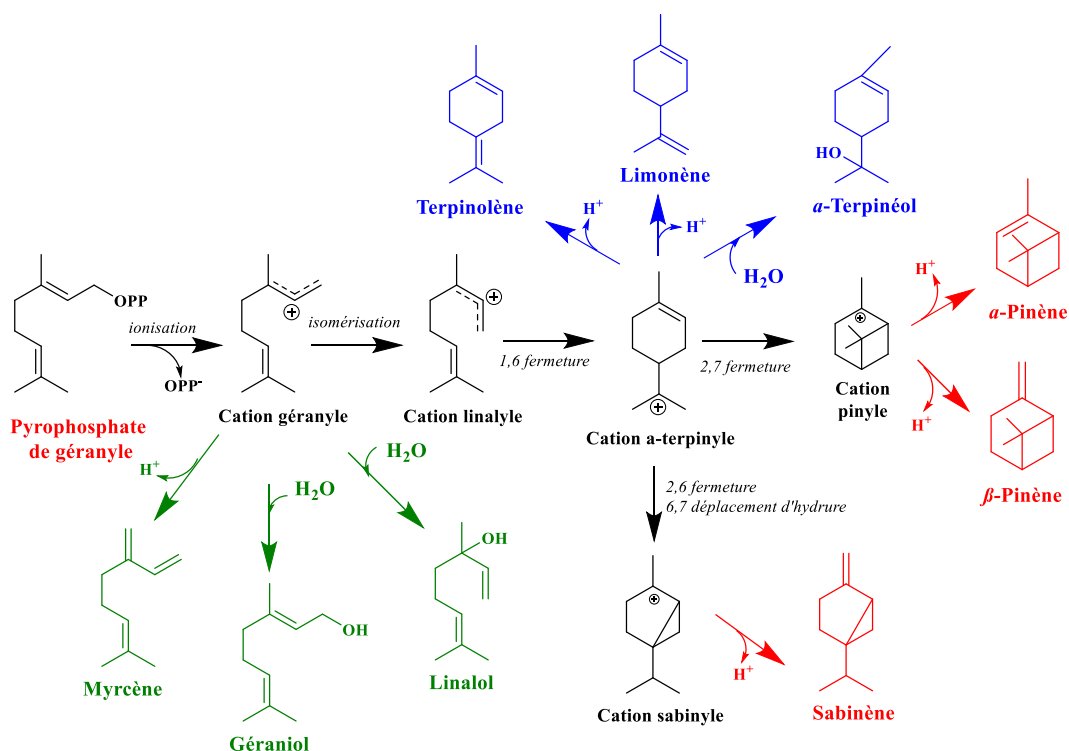


Figure 8 : Voie de synthèse de quelques monoterpènes (Leferink *et al.*, 2019).

4.1.2. Activités biologiques des monoterpènes

Les monoterpènes et leurs dérivés oxygénés possèdent un ensemble d'activités biologiques particulièrement pertinentes pour la santé humaine, ce qui explique leur intérêt croissant en pharmacologie, en médecine naturelle et en biotechnologie. Plusieurs d'entre eux présentent des propriétés antimicrobiennes et antiseptiques robustes, en perturbant les membranes cellulaires des microorganismes et en inhibant divers processus métaboliques essentiels, ce qui les rend efficaces contre des bactéries, des champignons et des virus d'importance clinique. Certains monoterpénoïdes exercent également des effets anticancéreux, en induisant l'apoptose, en modulant les voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire ou en inhibant l'angiogenèse tumorale (Machado et al., 2022). Par ailleurs, de nombreux monoterpènes présentent des activités anti-inflammatoires, résultant de l'inhibition de médiateurs pro-inflammatoires tels que les cytokines, la COX-2 ou la voie NF- κ B. Leur capacité à réduire le stress oxydatif contribue également à des effets antioxydants importants pour la prévention de diverses pathologies chroniques (Potocka et al., 2023). Enfin, plusieurs monoterpènes possèdent des propriétés analgésiques et antinociceptives, notamment par modulation des systèmes opioïdergiques ou par interaction avec les canaux ioniques impliqués dans la transmission nociceptive (Potocka et al., 2023). Le tableau 13 ci-dessous recense les activités biologiques de quelques monoterpènes.

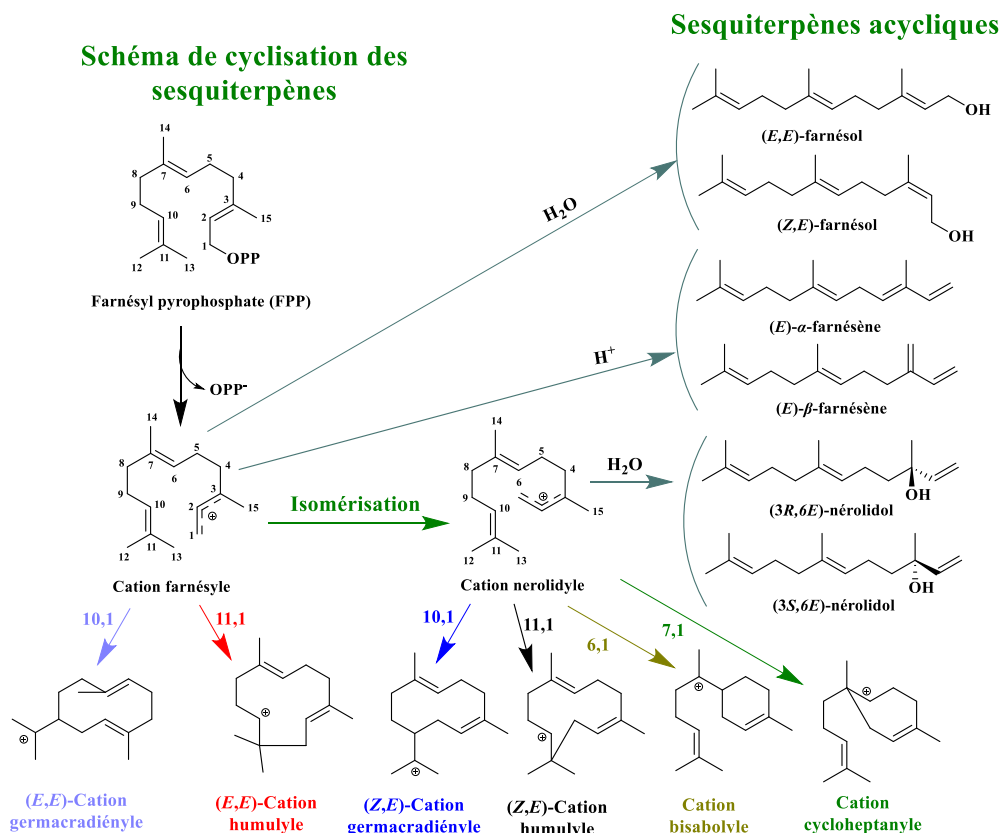
Tableau 13 : Activités biologiques de quelques monoterpènes.

Monoterpènes	Sources naturelles	Activités biologiques	Références
α -Pinène	<i>Cannabis sativa</i> <i>Piper nigrum</i> (poivre noir)	Antivirale Antifongique Analgésiques et antinociceptives	Astani et al., 2010 Iraji et al., 2020 ; Rahbar et al., 2019
α -Terpinéol	<i>Citrus aurantium</i> (orange amère) <i>Salvia rosmarinus</i> (romarin)	Anti-inflammatoire	Held et al., 2007
Géraniol	<i>Zingiber officinale</i> (gingembre) <i>Vitis vinefera</i> (vigne commune)	Anticancéreuse	Madankumar et al., 2017
Eugénol	<i>Syzygium aromaticum</i> (clou de girofle) <i>Ocimum basilicum</i> (basilic) <i>Myristica fragrans</i> (muscadier, « noix de muscade »)	Antibactérienne	Ulanowska et Olas, 2021
Thymol	<i>Trachyspermum ammi</i> <i>Nigella sativa</i> <i>Satureja thymbra</i>	Antivirale Antifongique Anticancéreuse	Priya et al., 2021 Jafri et Ahmad, 2020

4.2. Les sesquiterpènes

4.2.1. Diversité structurale des sesquiterpènes

Les sesquiterpènes constituent une importante classe de métabolites spécialisés appartenant à la famille des terpènes. Ils se caractérisent par un squelette carboné à quinze atomes de carbone (C_{15}), dérivé de la condensation de trois unités d'isoprène. Leur précurseur universel est le farnésyl diphosphate (FPP), formé principalement par la voie du mévalonate (MVA) dans le cytosol, à partir des unités d'IPP (isopentényl diphosphate) et de DMAPP (diméthylallyl diphosphate) (**Schéma 8**). À partir de ce précurseur, des enzymes spécifiques, les sesquiterpène synthases (STPS), catalysent une série de cyclisations et de réarrangements carbocationiques, générant une diversité structurale exceptionnelle, comprenant des structures acycliques, monocycliques, bicycliques ou tricycliques.



4.2.2. Propriétés biologiques des sesquiterpènes

Les sesquiterpènes, largement présents dans de nombreuses plantes, sont traditionnellement utilisés pour leurs vertus médicinales. Leur grande diversité d'activités biologiques découle de leur structure chimique variée et de leur capacité à interagir avec des cibles biologiques spécifiques, ce qui en fait des composés d'un intérêt particulier en pharmacologie. Le tableau 14 ci-dessous présente les activités biologiques de quelques sesquiterpènes.

Tableau 14 : Activités biologiques de quelques sesquiterpènes.

Sesquiterpène (classe)	Sources naturelles	Effets biologiques	Références
Artémisinine (lactone sesquiterpénique peroxydée)	<i>Artemisia annua</i> (Armoise annuelle)	Antipaludique majeur (antiparasitaire) ; activité anticancéreuse explorée (induction d'apoptose)	Rasheed <i>et al.</i> , 2010
β -Caryophyllène (sesquiterpène bicyclique)	<i>Cannabis sativa</i> (chanvre) <i>Croton sylvaticus</i>	Anti-inflammatoire Antiplasmodiale	Ivanova <i>et al.</i> , 2025 Taguimjeu <i>et al.</i> , 2025
Polygodial (sesquiterpène dialdéhyde drimane)	<i>Drimys winteri</i> (bois de Winter), <i>Warburgia ugandensis</i>	Antifongique ; antibactérien	Montenegro <i>et al.</i> , 2024
Nérolidol (sesquiterpène linéaire alcool)	<i>Zingiber officinale</i> (gingembre)	Antileishmaniose Anxiolytique	-
Acide valérénique (sesquiterpène carboxylique)	<i>Valeriana officinalis</i>	Sédatif, anxiolytique	Senn <i>et al.</i> , 2025
Costunolide (lactone germacrane)	<i>Saussurea costus</i>	Antimicrobien ; antifongique	Duraipandiyan <i>et al.</i> , 2012

4.3. Etude structurale et classification des diterpènes

Les diterpènes représentent une classe particulière de terpènes composés de 20 atomes de carbone (C₂₀) et trouvent des applications variées dans les domaines médicaux, agricoles, cosmétiques et alimentaires (Liu *et al.*, 2023). Leur structure

chimique est extrêmement diversifiée, résultant de l'union linéaire (tête-à-queue) de quatre unités isopréniques C₅, issues des voies biosynthétiques du mévalonate ou du désoxyxylulose phosphate. Ces composés sont naturellement produits par une grande diversité d'organismes, notamment les plantes, certains micro-organismes marins, les éponges, les insectes et plusieurs espèces fongiques (Ishino *et al.*, 2016 ; Hanson *et al.*, 2019 ; Zhang et Feng, 2022).

La classification structurale des diterpènes peut se faire selon le nombre d'anneaux qu'ils possèdent, englobant des formes acycliques, à un seul cycle, à deux, trois ou quatre cycles, des structures macrocycliques, ainsi que d'autres configurations variées (Liu *et al.*, 2023). La figure 10 ci-contre recense quelques classes notables de diterpènes.

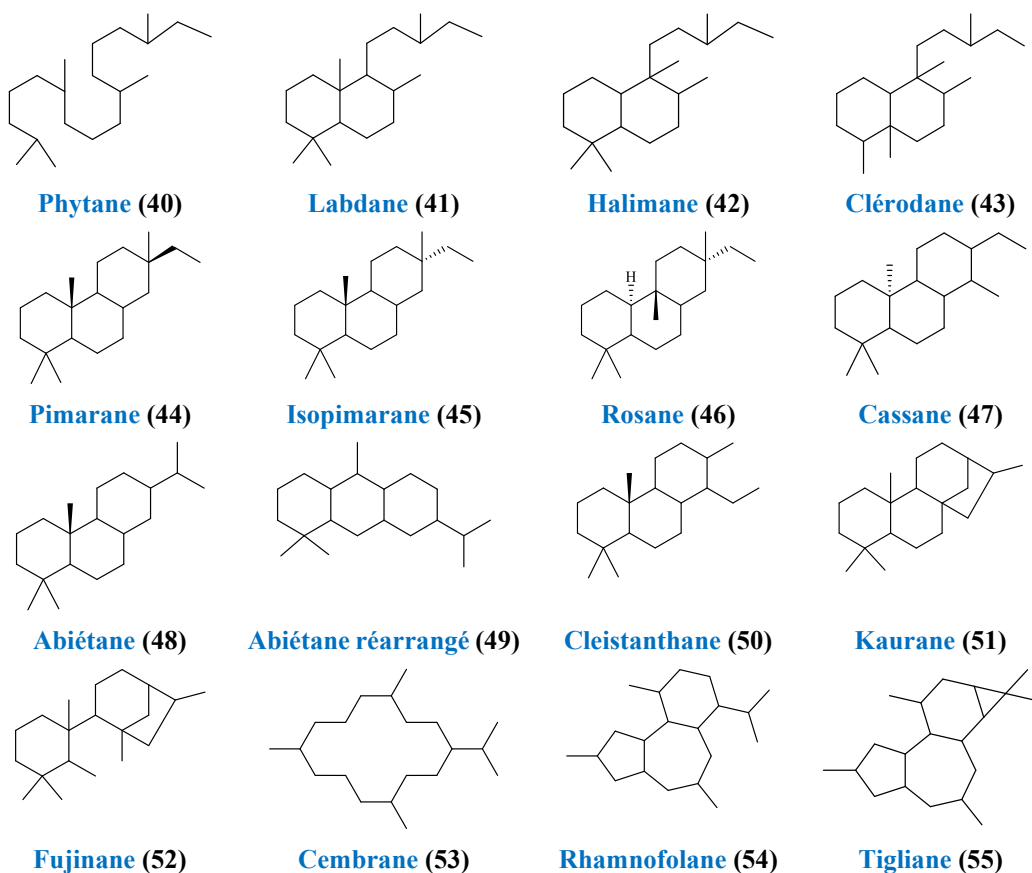


Figure 10 : Quelques squelettes de base des diterpènes (Hu *et al.*, 2021).

Avec plus de 18 000 structures identifiées, les diterpènes/diterpénoïdes constituent une classe majeure de métabolites spécialisés, jouant un rôle central en phytochimie en raison de leur diversité structurale et fonctionnelle, notamment en tant que précurseurs de nombreuses substances bioactives d'origine végétale (Hu *et al.*, 2021).

4.3.1 Biosynthèse des diterpènes

4.3.1.1. Formation du géranylgeranylpyrophosphate (GGPP)

Les diterpènes proviennent d'un précurseur biosynthétique commun, le 15E, 9E, 5-*E*-géranylgeranyl pyrophosphate (GGPP), formé au cours d'une série de réactions enzymatiques. La synthèse du GGPP commence par la combinaison du diméthylallyl diphosphate (DMAPP) avec l'isopentényl diphosphate (IPP), catalysée par l'enzyme prényltransférase, pour produire le géranyl diphosphate (GPP). L'ajout d'une unité isoprénique C₅ au GPP permet ensuite la formation du farnésyl diphosphate (FPP) et l'incorporation d'une nouvelle molécule d'IPP conduit à la synthèse du géranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) (Isyaka, 2020).

Chez les plantes, la biosynthèse des terpènes commence généralement à partir de l'acétyl-Coenzyme A. Deux voies métaboliques permettent leur formation : la voie mévalonique, majoritairement utilisée, et la voie non-mévalonique, spécifique aux bactéries. Dans la voie mévalonique, la première réaction est une condensation de type Claisen entre deux molécules d'acétyl-CoA, donnant naissance à l'acétoacétyl-CoA (Schéma 3) (Li *et al.*, 2024 ; Bruneton, 2016).

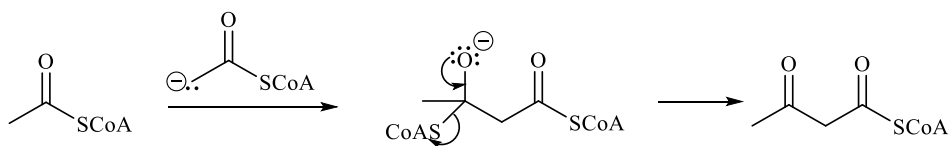


Schéma 3 : Biosynthèse de l'acétoacétylCoA.

La deuxième étape consiste en une réaction de type aldol entre une troisième molécule d'acétyl-CoA et l'acétoacétyl-CoA. Cette réaction est suivie d'une hydrolyse, puis d'une réduction impliquant le NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit), ce qui conduit à la formation de l'acide mévalonique (Schéma 4) (Li *et al.*, 2024).

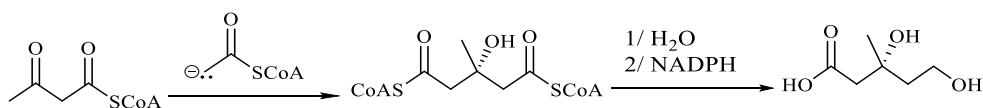


Schéma 4 : Biosynthèse de l'acide mévalonique.

Après pyrophosphorylation par l'ATP, les étapes de déshydratation et de décarboxylation, via une élimination concertée, permettent d'obtenir les deux intermédiaires à 5 carbones (C₅), véritables bio-précurseurs des terpènes : le pyrophosphate d'isopentényle (IPP) et le pyrophosphate de diméthylallyle (DMAPP), en équilibre réversible par un simple transfert de protons. Ces composés sont également liés à la formation de l'isoprène (**Schéma 5**) ([Li et al., 2024](#)).

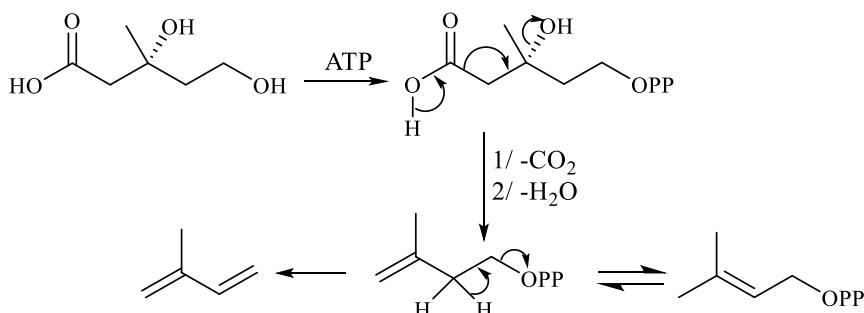


Schéma 5 : Biosynthèse de l'isoprène ([Bruneton, 2016](#)).

Le pyrophosphate d'isopentényle (IPP) s'isomériser en pyrophosphate de diméthylallyle (DMAPP) par un mécanisme impliquant l'addition d'un proton issu du milieu réactionnel, suivie de son élimination, entraînant une réorganisation de la double liaison (**Schéma 6**).

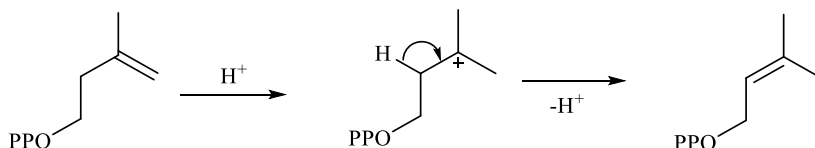


Schéma 6 : Isomérisation de l'IPP ([Bruneton, 2016](#)).

Un couplage stéréosélectif de type tête-queue entre le pyrophosphate de diméthylallyle (DMAPP) et la double liaison de l'isopentényl pyrophosphate (IPP), catalysé par la géranylpyrophosphate synthase (GPP synthase), conduit à la formation du géranylpyrophosphate (GPP), précurseur exclusif des monoterpènes (**Schéma 7**).

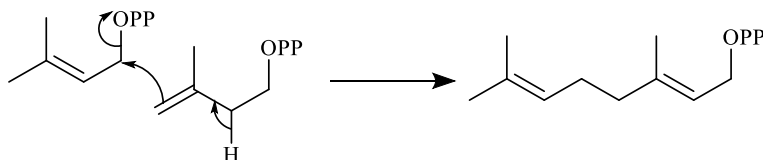


Schéma 7 : Formation du géranylpyrophosphate.

Par un mécanisme analogue, un couplage stéréosélectif tête-à-queue entre le géranylpyrophosphate (GPP) et l'isopentényl pyrophosphate (IPP), catalysé par la FPP synthase, conduit à la formation du farnésylpyrophosphate (FPP) (**Schéma 8**). L'addition d'une molécule supplémentaire d'IPP au FPP, selon le même mode de couplage, permet ensuite la formation du géranylgeranylpyrophosphate (GGPP), précurseur clé de la biosynthèse des diterpènes (**Schéma 9**) (Li *et al.*, 2024).

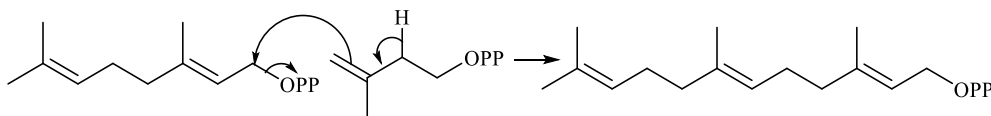


Schéma 8 : Formation de farnésyl pyrophosphate (Bruneton, 2016).

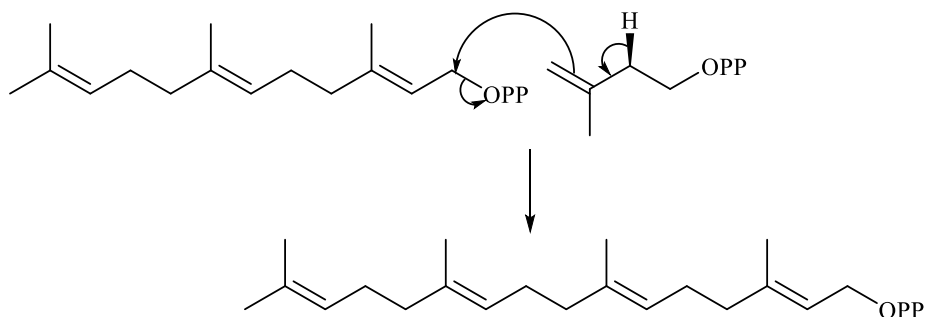


Schéma 9 : Formation du géranylgeranylpyrophosphate (Bruneton, 2016).

4.3.1.2. Cyclisation du géranylgeranylpyrophosphate (GGPP)

La transformation du géranylgeranylpyrophosphate (GGPP) en structures diterpéniques plus complexes repose sur une série de réactions de cyclisation catalysées par des diterpène synthases (diTPS) (Hu *et al.*, 2021). Ces enzymes agissent en contraignant la conformation du GGPP dans leur site actif, ce qui favorise la génération de carbocations allyliques ou cycliques. Ces intermédiaires hautement réactifs initient ensuite une série de réarrangements intramoléculaires contrôlés, conduisant à la formation de noyaux carbonés cycliques variés. Selon la nature de la cyclase impliquée et les conditions catalytiques spécifiques, cette étape permet la biosynthèse d'une grande diversité de squelettes diterpéniques qui constituent la base structurale d'une multitude de métabolites spécialisés aux fonctions écologiques, physiologiques ou pharmacologiques diversifiées (Liu *et al.*, 2023).

Les structures cycliques issues de la transformation du géranylgeranylpyrophosphate (GGPP) peuvent être générées selon deux modes

principaux de cyclisation, qui déterminent la nature des squelettes diterpéniques obtenus :

- **Mode 1** : Cyclisation de type **tête-à-queue**, dans laquelle les extrémités du GGPP réagissent pour former soit des diterpènes polycycliques, soit des macrolactones ou macrocycles ;
- **Mode 2** : Cyclisation de type **accordéon**, caractérisée par une série de fermetures de cycles internes, conduisant à la formation de diterpènes tricycliques ou tétracycliques, selon le nombre et le type de réarrangements impliqués.

- ***Cyclisation de type tête-à-queue***

La cyclisation du géranylgéranylpyrophosphate (GGPP) est initiée par le départ du groupe diphosphate, générant un carbocation primaire hautement réactif. Ce centre électrophile attaque ensuite une double liaison intramoléculaire, déclenchant une réaction d'alkylation et menant à la formation d'un cation macrocyclique polyinsaturé. Ce dernier peut soit être stabilisé par la perte d'un proton, donnant naissance à des diterpènes macrocycliques tels que le cembrène ou le casbène (**Schéma 10**), soit subir une série de réarrangements intramoléculaires plus complexes ([Li et Dickshat, 2022](#)). Ces réorganisations conduisent alors à la formation de squelettes polycycliques caractéristiques de familles structurales telles que les tiglianes, ingénanes ou daphnanes, qui constituent des intermédiaires clés dans la biosynthèse de nombreux métabolites bioactifs.

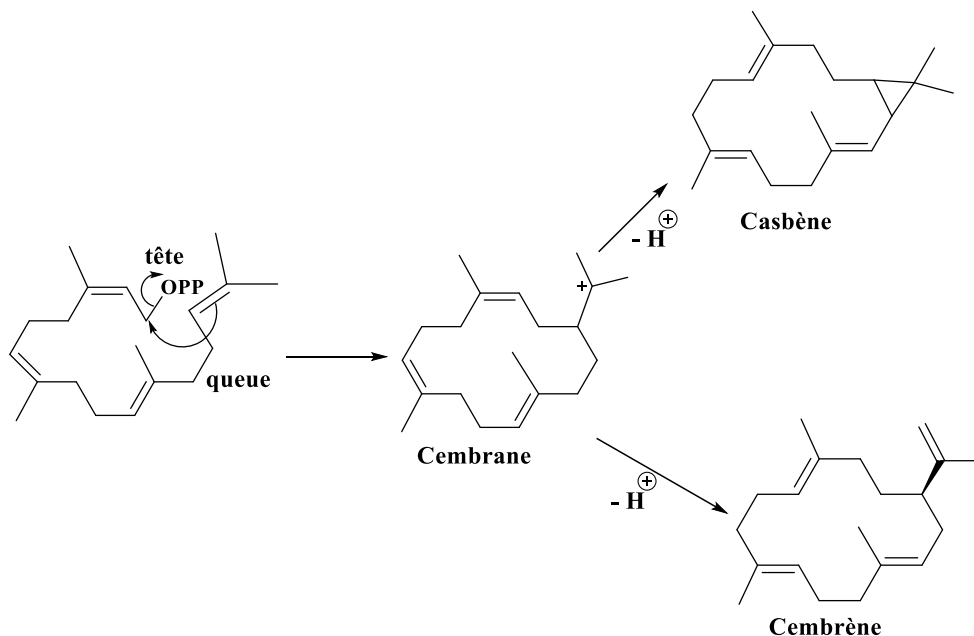


Schéma 10 : Cyclisation de GGPP pour les diterpènes monocycliques (Li et Dickshat, 2022).

• Cyclisation en accordéon

La cyclisation en accordéon du géranylgeranylpyrophosphate (GGPP) est une réaction acido-catalysée, similaire à celle impliquée dans la biosynthèse des triterpènes, mais sans étape d'époxydation préalable. Cette réaction conduit à la formation d'un intermédiaire trans-décaliné, le copalyldiphosphate (CDP), qui joue un rôle clé dans l'élaboration des diterpènes bicycliques (Hu *et al.*, 2021).

La cyclisation peut ensuite se prolonger par des réarrangements intramoléculaires supplémentaires, permettant la formation de structures tricycliques ou tétracycliques. Cette étape réactionnelle génère deux séries d'énantiomères, différenciées par la configuration stéréochimique des atomes de carbone C₅, C₉ et C₁₀ (Schéma 11) :

- La série "**normale**" correspond à une fusion des cycles similaire à celle observée dans les stéroïdes, donnant naissance à des squelettes tels que l'abiétane, le cassane ou le rosane ;
- La série "**ent**" (pour énantiomère) correspond à leur image miroir, et les composés ainsi obtenus sont désignés par le préfixe *ent*-, comme dans *ent*-kaurane ou *ent*-abiétane.

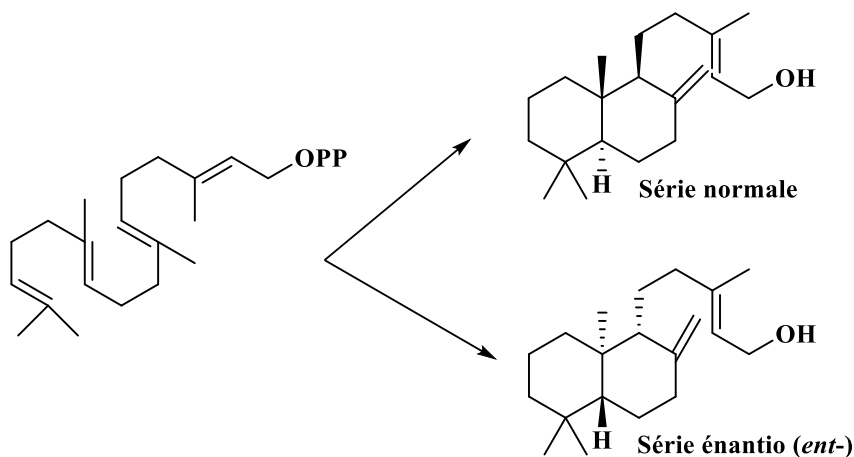


Schéma 11 : Cyclisation de GGPP pour les diterpènes bicycliques (Hu *et al.*, 2021).

Les diterpènes tricycliques, tels que les pimarane, abiétane, cassane et rosane, dérivent quant à eux de la cyclisation du cation pimarényle, un intermédiaire réactionnel clé dans cette voie biosynthétique (**Schéma 12**) (Hu *et al.*, 2021).

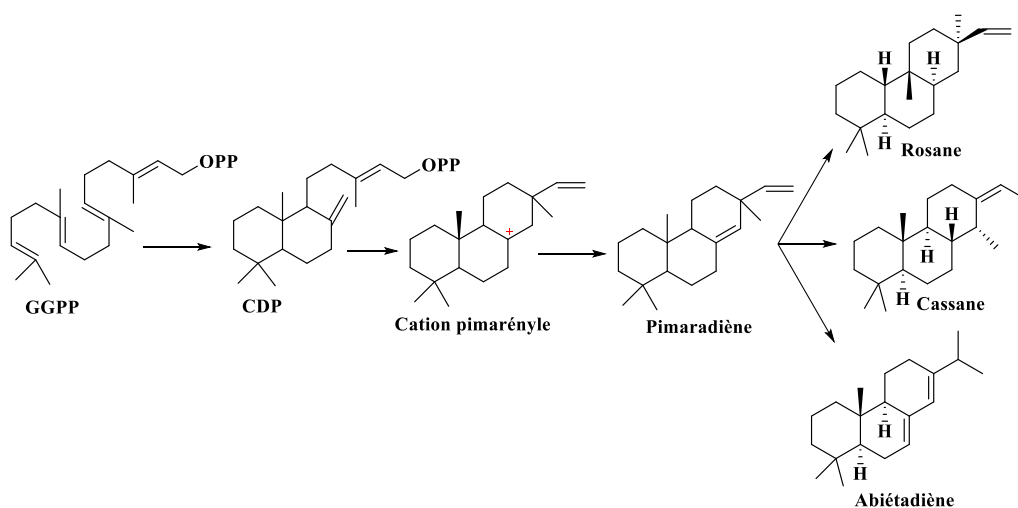


Schéma 12 : Cyclisation du GGPP pour les diterpènes tricycliques.

Ce mode de cyclisation peut également conduire à la formation de la série *ent*, aboutissant à des diterpènes tricycliques tels que l'*ent*-abiétane et l'*ent*-pimarane, qui représentent les énantiomères des structures correspondantes de la série normale (Hu *et al.*, 2021).

4.3.2. Méthodes de séparation et d'analyse des diterpènes

4.3.2.1. Méthodes d'extraction et de purification

La séparation et la purification des diterpènes présents dans de nombreuses plantes, nécessitent une combinaison de méthodes d'extraction adaptées à leurs propriétés chimiques et physiques.

- **Techniques d'extraction**

Différentes techniques d'extraction des diterpènes, allant des méthodes conventionnelles aux approches modernes assistées par solvant ou technologies vertes, constituent une étape essentielle pour l'isolement, la caractérisation et la valorisation de ces composés bioactifs. Les méthodes les plus employées sont les suivantes :

- **Extraction liquide-liquide** : Cette méthode repose sur la différence de solubilité des diterpènes entre deux solvants non miscibles, typiquement un solvant organique et l'eau. Elle se révèle particulièrement efficace pour l'isolement des diterpènes de nature polaire ou acide. Le procédé consiste à mélanger l'extrait brut avec un solvant adéquat, suivi d'une séparation des phases par décantation.

- **Extraction par distillation assistée par solvant (SAD)** : Cette technique associe les principes de la distillation conventionnelle à l'utilisation de solvants spécifiques, tels que le triéthylène glycol, afin de séparer les diterpènes en fonction de leurs points d'ébullition. Elle a notamment permis l'isolement de certains diterpènes, comme le ferruginol, avec un taux de pureté atteignant 99,8 % ([Tsujimura et al., 2015](#)).

- **Extraction par fluides supercritiques** : Elle constitue une méthode efficace pour l'isolement des diterpènes à partir de matrices et représente une alternative plus respectueuse de l'environnement par rapport aux solvants organiques conventionnels ([Kumar et al., 2014](#)).

- **Techniques de purification**

Les techniques de purification, qu'elles reposent sur des méthodes classiques ou sur des approches chromatographiques avancées, jouent un rôle déterminant dans l'obtention de diterpènes à haute pureté, condition indispensable à leur caractérisation et à l'évaluation de leurs activités biologiques. Parmi ces techniques, on retrouve notamment :

- **Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) :** C'est une méthode de séparation puissante permettant d'isoler les diterpènes en fonction de leurs interactions avec une phase stationnaire et une phase mobile.

- **Chromatographie en phase inverse en HPLC (RP-HPLC) :** Cette technique est particulièrement adaptée à la séparation de diterpènes polaires. Elle utilise une phase stationnaire hydrophobe et une phase mobile polaire, permettant une séparation efficace des composés en fonction de leur polarité.

- **Chromatographie sur colonne de gel de silice ou de Séphadex :** Ces méthodes classiques sont utilisées pour purifier des diterpènes en exploitant leurs différences de polarité pour celle à base de silice et leurs poids moléculaires pour le Séphadex (chromatographie d'exclusion). Elles sont employées dans des contextes de laboratoire pour des quantités plus petites.

4.3.2.2. Méthodes d'analyse des diterpènes

L'analyse structurale des diterpènes repose sur diverses techniques spectroscopiques, notamment la spectrométrie de masse (SM), les spectroscopies UV-visible et infrarouge (IR), ainsi que la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) unidimensionnelle (^1H et ^{13}C) et bidimensionnelle (COSY, NOESY, HSQC, et HMBC).

• *La spectrométrie de masse (SM)*

La spectrométrie de masse constitue une technique essentielle dans l'élucidation structurale des diterpènes. Elle permet d'obtenir des informations sur les ions moléculaires ou pseudo-moléculaires, facilitant ainsi la détermination du poids moléculaire d'un composé pur. En outre, l'analyse des profils de fragmentation fournit des indices structuraux précieux. Les valeurs des pics correspondant aux ions moléculaires ou pseudo-moléculaires varient en fonction de la classe des diterpènes et se situent, dans la majorité des cas, entre m/z 297 et m/z 435, conformément à la formule générale des diterpénoïdes, qu'ils soient substitués ou non ([Kanojiya et Yadav, 2008](#) ; [Argyropoulou et al., 2009](#)).

• *Les spectroscopies ultraviolet (UV) et Infrarouge (IR)*

La spectroscopie UV-visible permet de mettre en évidence la présence d'insaturations et de systèmes conjugués à travers l'analyse de la longueur d'onde d'absorption maximale (λ_{max}). Bien qu'elle soit essentiellement qualitative, elle constitue un outil complémentaire utile à la détermination structurale lorsqu'elle est associée à d'autres techniques.

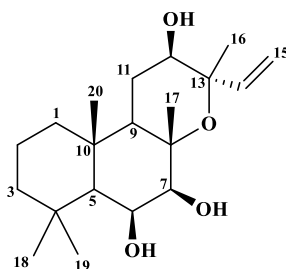
Par ailleurs, la spectroscopie infrarouge (IR) permet d'identifier les groupes fonctionnels présents dans une molécule à partir de leurs fréquences vibrationnelles caractéristiques. Dans le cas des diterpènes, on observe généralement des bandes d'absorption autour de $3300\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$ pour les groupements hydroxyles (--OH), de $1700\text{--}1850\text{ cm}^{-1}$ pour les fonctions carbonyles, et de $1500\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$ pour les doubles liaisons oléfiniques ou aromatiques (Burgueno-Tapia *et al.*, 2012).

• La spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) est une méthode d'analyse qui repose sur les propriétés magnétiques des noyaux atomiques. Il existe deux types principaux : la RMN unidimensionnelle (1D) et la bidimensionnelle (2D).

- La RMN unidimensionnelle (1D) :

RMN proton ^1H : Sur le spectre proton des diterpènes, on observe généralement cinq singulets de méthyles angulaires résonnant entre 1,15 et 1,30 ppm, correspondant aux protons H_{16} , H_{17} , H_{18} , H_{19} et H_{20} .



RMN carbone ^{13}C : Le spectre présente 20 signaux caractéristiques du squelette carboné des diterpènes.

- La RMN bidimensionnelle (2D) :

Les principales techniques utilisées sont : le COSY ($^1\text{H}\text{--}^1\text{H}$), le NOESY ($^1\text{H}\text{--}^1\text{H}$), l'HSQC ($^1\text{J}_{\text{C--H}}$), et le HMBC ($^2\text{J}_{\text{H--C}}$ et $^3\text{J}_{\text{H--C}}$).

4.3.3. Activités biologiques des diterpènes

Les diterpènes représentent une importante famille de composés naturels, dont la richesse structurale et la complexité moléculaire leur confèrent une grande diversité d'activités biologiques (Li *et al.*, 2024). Ils font l'objet d'une attention croissante en

pharmacologie, en raison de leur potentiel thérapeutique, notamment dans le traitement des pathologies cardiovasculaires, de l'hypertension artérielle (Bai *et al.*, 2024) et du diabète (Roy *et al.*, 2024). Par ailleurs, de nombreuses études ont mis en évidence leurs propriétés anti-inflammatoires, antibactériennes, antivirales (Bidart *et al.*, 2023) et antipaludiques (Tamuli *et al.*, 2023). Le tableau 15 ci-dessous recense les activités biologiques de quelques diterpènes.

Tableau 15 : Activités biologiques de quelques diterpènes.

Noms des composés	Sources	Activités biologiques	Références
Roscotanes / Roscoranes	<i>Kaempferia roscoeana</i>	Antiplasmodiale	Boonsombat <i>et al.</i> , 2017
Tagalenes	<i>Ceriops tagal</i>		Peng <i>et al.</i> , 2017
Sylvacrotonine F	<i>Croton sylvaticus</i>		Gouni <i>et al.</i> , 2024
Coronarine D	<i>Hedychium coronarium</i>	Anticancéreuse	Bailly, 2020
Acide carnosique	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Anti-inflammatoire	Mena <i>et al.</i> , 2016
Aromaticanes	<i>Curcuma aromatica</i>	Antioxydant	Dong <i>et al.</i> , 2017
20-oxohainanolidol	<i>Cephalotaxus sinensis</i>	Antivirale	Zhao <i>et al.</i> , 2017
Cephanolides		Anti-tumorale	Fan <i>et al.</i> , 2017
Acide lévopimarique	Conifères	Antibactérien	Liu <i>et al.</i> , 2018

5. Généralités sur le paludisme

5.1. Définition et charge de morbidité

Le paludisme, encore appelé malaria, est une infection parasitaire ancienne et tenace, transmise à l'humain par la piqure d'un moustique du genre *Anopheles*, qui transforme un simple contact avec la nature tropicale en un combat silencieux contre un parasite, le *Plasmodium*. Cinq espèces de *Plasmodium* sont responsables du paludisme chez l'humain, parmi lesquelles *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* sont les plus préoccupantes (Sato, 2021). *P. falciparum*, principal agent des formes graves et létales (Mamede *et al.*, 2025), est prédominant en Afrique, tandis que *P. vivax* est majoritairement présent en Asie, en Amérique latine et en Océanie ; *P. malariae*, *P. ovale* et *P. knowlesi* peuvent également infecter l'humain, mais de

façon moins fréquente (OMS, 2024). Maladie à la fois biologique, sociale et politique, elle illustre l'intersection entre climat, pauvreté, accès aux soins et résistance microbienne, affectant chaque année des millions de vies, en particulier les plus vulnérables.

Selon l'OMS, 263 millions de cas de paludisme ont été recensés en 2023, contre 252 millions en 2022. Le nombre estimé de décès imputables à la maladie s'élevait à 597 000 en 2023, marquant une légère baisse par rapport aux 600 000 décès enregistrés en 2022. La Région africaine de l'OMS demeure la plus touchée, supportant une part disproportionnée de la charge mondiale : elle a concentré environ 94 % des cas et 95 % des décès liés au paludisme en 2023 (OMS, 2025). Les enfants de moins de cinq ans représentaient à eux seuls près de 76 % des décès dans cette région. Cinq pays à savoir le Nigéria (26 %), la République démocratique du Congo (13 %), l'Ouganda (5 %), l'Éthiopie (4 %) et le Mozambique (4 %) concentrent la charge de morbidité la plus lourde (OMS, 2025).

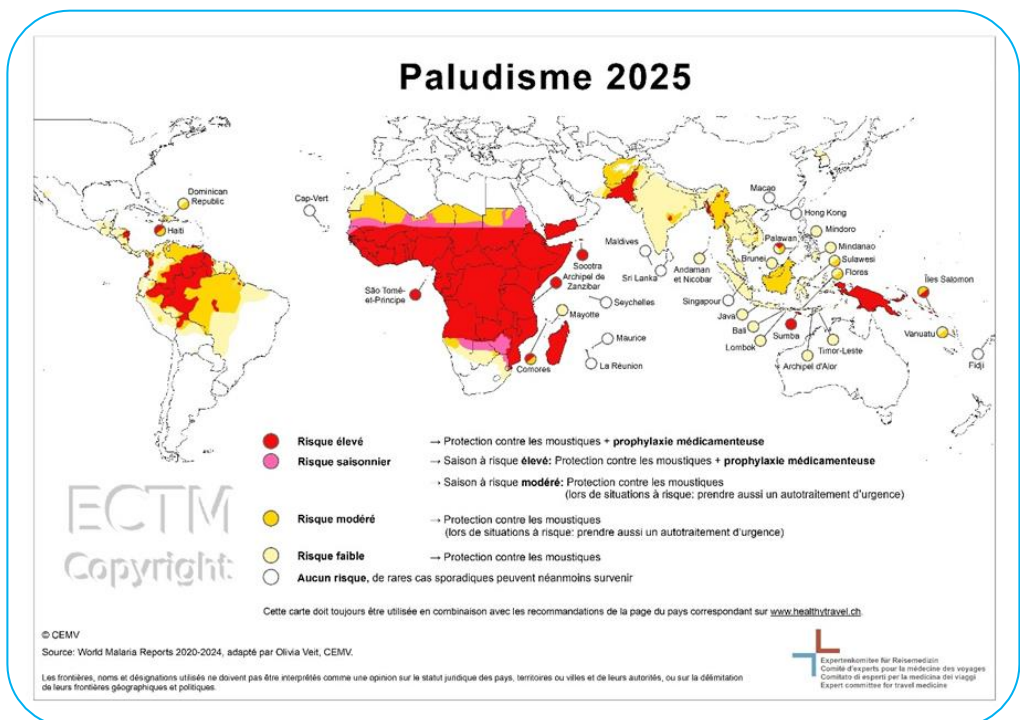


Figure 11 : Carte prévisionnelle du paludisme en 2025 (MAP, 2025).

5.2. Prévention et symptômes

5.2.1. Prévention

La prévention du paludisme repose sur une approche intégrée, combinant lutte antivectorielle, prévention médicamenteuse (chimioprévention), et la vaccination, notamment dans les zones ou pays à forte transmission (OMS, 2023).

La lutte antivectorielle consiste à réduire le contact entre l'humain et les moustiques vecteurs à travers l'utilisation des moustiquaires. En effet, dans la plupart des zones endémiques, des progrès ont été accomplis dans le déploiement des moustiquaires de nouvelle génération à double principe actif associant pyréthrinoides et butoxyde de pipéronyle (PBO). Celles-ci représentaient 78 % des 195 millions de moustiquaires livrées en Afrique subsaharienne en 2023, contre 59 % en 2022 (OMS, 2024).

La chimioprévention, quant à elle, consiste à administrer des antipaludiques à visée préventive (sulfadoxine-pyriméthamine (SP)) à intervalles réguliers, pour éviter l'apparition de la maladie, en particulier chez les populations les plus vulnérables ; elle joue un rôle complémentaire aux interventions de lutte antivectorielle. Déployée dans 19 pays touchés par le paludisme, elle bénéficie à un nombre croissant de femmes enceintes et d'enfants ayant reçu au moins une première dose. À cela, s'ajoute la chimioprophylaxie qui désigne l'administration préventive de médicaments antipaludiques aux voyageurs se rendant dans les zones d'endémie palustre (OMS, 2024).

La vaccination constitue également une méthode préventive contre le paludisme. En effet, depuis 2021, l'OMS recommande la vaccination des enfants vivant dans les zones à forte transmission de *Plasmodium falciparum* à l'aide du vaccin RTS,S/AS01, qui a prouvé son efficacité pour réduire les formes graves et les décès liés au paludisme (OMS, 2022). En 2023, un second vaccin, le R21/Matrix-M, a également été approuvé. Ces vaccins, intégrés aux programmes élargis de vaccination en Afrique, offrent un nouvel espoir pour la protection des enfants et pourraient prévenir chaque année des dizaines de milliers de décès (OMS, 2024).

5.2.2. Symptômes

Le paludisme se manifeste initialement par des symptômes non spécifiques, parmi lesquels la fièvre, les céphalées et les frissons sont les plus fréquents (OMS, 2022 ; Tali *et al.*, 2023). Ces signes cliniques apparaissent généralement dans un délai de 10 à 15 jours après la piqûre d'un moustique infecté. Chez les individus ayant déjà été exposés au parasite, notamment dans les zones d'endémie, les symptômes peuvent être atténués ou atypiques, rendant le diagnostic clinique parfois difficile. Ainsi, un

test biologique de confirmation demeure indispensable en présence d'un tableau fébrile suspect. L'infection peut évoluer vers des formes graves, particulièrement chez les populations vulnérables telles que les nourrissons, les enfants de moins de cinq ans, les femmes enceintes, les voyageurs non immunisés, ainsi que les personnes immunodéprimées, notamment celles vivant avec le VIH/sida. Les formes sévères de la maladie se traduisent par divers signes cliniques alarmants, parmi lesquels :

- Un état d'épuisement marqué,
- Des troubles de la conscience,
- Des convulsions itératives,
- Une dyspnée, une hématurie ou des urines foncées,
- Un ictère conjonctival et des manifestations hémorragiques anormales.

Chez la femme enceinte, le paludisme constitue un facteur de risque majeur d'issues obstétricales défavorables, telles que l'accouchement prématuré ou le retard de croissance intra-utérin, pouvant conduire à une insuffisance pondérale à la naissance et augmenter la mortalité néonatale (OMS, 2024).

5.3. Le cycle de vie de l'agent pathogène

Le cycle de vie de *P. falciparum* est particulièrement complexe et comprend plusieurs phases se déroulant à la fois chez l'hôte humain et chez l'insecte vecteur (Sinha *et al.*, 2014). Chez l'humain, *P. falciparum* réalise uniquement la phase pré-érythrocytaire dans le foie, sans y revenir après la phase de multiplication dans les globules rouges. Cette phase exo-érythrocytaire est assurée par d'autres espèces de *Plasmodium*. Pendant la multiplication asexuée dans le sang, une faible proportion des parasites se différencie en gamétocytes, les formes sexuées nécessaires à la transmission (Mianda *et al.*, 2022). Ces gamétocytes passent par cinq stades de maturation (de I à V), les gamétocytes mâles (microgamétocytes) et femelles (macrogamétocytes) matures du stade V étant les seules formes capables d'être transmises du corps humain au moustique. Dans le moustique, les gamètes mâles et femelles fusionnent pour former un zygote diploïde, qui évolue ensuite en ookinète mobile (Mianda *et al.*, 2022). L'ookinète traverse la paroi intestinale de l'insecte, où il forme des oocystes qui se développent et libèrent finalement des sporozoïtes. Ces sporozoïtes migrent vers les glandes salivaires du moustique, d'où ils seront transmis à un nouvel hôte lors d'une prise de sang (Cox, 2010).

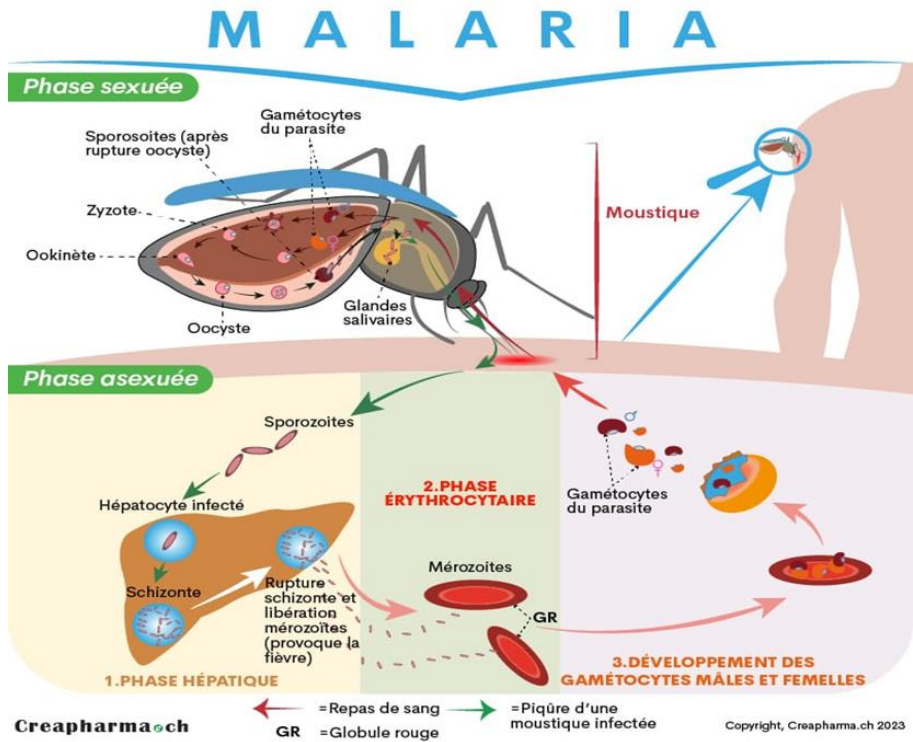


Figure 12 : Cycle de vie de *P. falciparum* (© creapharma).

5.4. Les traitements actuels du paludisme

Face à l'évolution des résistances et aux limites des outils traditionnels, l'OMS actualise régulièrement ses directives en matière de traitement, de prévention et de contrôle de cette maladie parasitaire. Le traitement de première ligne recommandé par l'organisation repose sur les Thérapies Combinées à base d'Artémisinine (ACT, *Artemisinin-based Combination Therapy*). Ces combinaisons associent un dérivé de l'artémisinine à un second antipaludique à demi-vie plus longue pour prévenir les rechutes et limiter l'émergence de résistances. Les principales ACT sont l'artéméther-luméfántrine (AL), artesunate-amodiaquine (AS+AQ), artesunate-méfloquine (AS+MQ), dihydroartémisinine-pipéraquine (DHA-PPQ), artesunate-sulfadoxine-pyriméthamine (AS+SP) et artesunate-pyronaridine (AS+PY) (OMS, 2024 ; Awad Adeel, 2024).

Dans les cas sévères, notamment avec atteinte cérébrale, anémie profonde ou défaillance multiviscérale, l'OMS recommande l'artesunate injectable et la quinine. La chloroquine, quant à elle, est recommandée pour les cas de paludisme à *P. vivax* et *P. ovale* (OMS, 2024 ; Awad Adeel, 2024).

5.5. Le rôle des plantes médicinales dans la lutte contre le paludisme

Les plantes médicinales jouent un rôle central dans le traitement des maladies infectieuses, notamment dans les régions tropicales où le paludisme est endémique. Avant l'avènement des antipaludiques modernes, de nombreuses communautés avaient recours à des remèdes traditionnels à base de plantes. Aujourd'hui, l'intérêt pour ces ressources naturelles ne faiblit pas, tant pour leur potentiel thérapeutique direct que pour le développement de nouveaux médicaments. En effet, divers médicaments antipaludiques employés à des fins prophylactiques et thérapeutiques sont issus de composés bioactifs d'origine végétale ayant démontré leur efficacité. C'est notamment le cas de la quinine, extraite de l'écorce de *Cinchona officinalis*, et de l'artémisinine, issue d'*Artemisia annua*. D'autres molécules comme la chloroquine, l'hydroxychloroquine, la pipérazine, la méfloquine, la luméfántrine ou encore certaines naphthoquinones comme l'atovaquone ont également été développées à partir ou à l'image de ces substances naturelles (Tajuddeen et Van Heerden, 2019). L'introduction de ces traitements a entraîné une réduction significative des complications et des cas mortels liés à l'infection parasitaire. Malgré l'émergence d'une résistance à ces molécules bioactives, le traitement pharmacologique demeure la seule intervention dont l'efficacité est démontrée chez les patients (Muñoz-Verbel et al., 2024). Il est donc impératif de poursuivre la recherche de nouveaux antipaludiques qui soient efficaces, abordables et moins susceptibles de favoriser l'apparition de résistances, afin de pallier les limites des agents thérapeutiques existants (Mamede et al., 2025).

Actuellement, environ 80 % de la population mondiale a recours à des approches ethnobotaniques et ethnopharmacologiques dans les soins de santé primaires, notamment dans les pays où le paludisme demeure endémique. Dans ces contextes, la disponibilité, le coût relativement faible et l'ancrage culturel de l'usage de certaines plantes médicinales jouent un rôle déterminant dans la prise en charge des maladies (Shinyuy et al., 2023). Toutefois, l'absence de standardisation de ces traitements traditionnels constitue un obstacle majeur à leur reconnaissance et à leur diffusion par les organismes internationaux engagés dans la lutte contre le paludisme.

L'OMS soutient l'intégration de la médecine traditionnelle à base de plantes médicinales, à condition que soient assurées la qualité, l'innocuité et l'efficacité des produits. Elle insiste également sur la nécessité de mener des essais cliniques rigoureux avant toute utilisation à grande échelle, ainsi que sur l'élaboration de cadres réglementaires encadrant les pratiques de médecine traditionnelle. C'est dans cette optique qu'a été créé, en 2022, le Centre mondial de l'OMS pour la médecine

traditionnelle, avec pour mission de centraliser les connaissances, les preuves scientifiques, les cadres réglementaires, l'innovation et l'accès à ces pratiques (OMS, 2022). En juin 2024, à l'occasion du sommet du G20 regroupant les 19 principales économies mondiales, l'OMS a réaffirmé l'importance d'intégrer la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé. Elle a souligné la nécessité de développer des mécanismes de protection de la propriété intellectuelle et de valorisation des savoirs autochtones (OMS, 2024).

CHAPITRE 3

ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE SUR LES PLANTES ANTIPALUDIQUES DANS LES REGIONS DE L'OUEST ET DU CENTRE DU CAMEROUN

Face à la recrudescence des cas de paludisme au Cameroun, les populations locales s'appuient largement sur la médecine traditionnelle et l'usage de plantes médicinales pour soulager et/ou traiter le paludisme et ses symptômes ([Programme national de lutte contre le paludisme, 2024](#)). Une revue bibliographique approfondie a permis d'identifier de nombreuses espèces végétales reconnues pour leurs usages en médecine traditionnelle et certaines pour leurs propriétés antipaludiques. Toutefois, les informations disponibles restent fragmentaires et souvent circonscrites à certaines zones géographiques. Ceci peut être dû à la disponibilité de la plante, sa connaissance et la connaissance de ses utilisations ancestrales. Les régions de l'Ouest et du Centre, riches en biodiversité, en savoirs traditionnels, ainsi que la grande diversité culturelle des populations qui y vivent, ont fait l'objet de peu d'études ethnopharmacologiques récentes. Cette étude vise donc à combler cette lacune en menant une enquête ethnobotanique de terrain auprès de tradipraticiens reconnus, afin de documenter davantage les plantes locales utilisées dans le traitement du paludisme et de déterminer les espèces prioritaires pour de futures recherches pharmacologiques.

1. Généralités

L'enquête ethnobotanique de terrain a constitué une étape déterminante de notre recherche doctorale, notamment dans la prospection des plantes à potentiel antipaludique. En s'appuyant sur les savoirs traditionnels relatifs à l'usage médicinal des plantes, cette approche a permis d'établir un lien entre les connaissances empiriques locales et les méthodes scientifiques modernes, offrant ainsi une base rationnelle à la sélection des espèces étudiées.

Dans le cadre de la lutte contre le paludisme, cette approche revêt une importance particulière en ce sens où elle oriente la sélection des espèces végétales les plus prometteuses en fonction de leurs usages en médecine traditionnelle humaine dans le traitement des fièvres, des symptômes associés ou des affections attribuées au paludisme (Tene *et al.*, 2016). Ce ciblage ethnobotanique offre une alternative rationnelle et économique aux méthodes de criblage aléatoire, en focalisant les études phytochimiques et pharmacologiques sur des espèces déjà connues pour leurs vertus thérapeutiques par les populations.

Au-delà de son intérêt scientifique, l'enquête ethnobotanique s'inscrit dans une perspective culturelle et patrimoniale. Elle valorise les savoirs endogènes relatifs à la santé et contribue à leur sauvegarde face à l'érosion culturelle et environnementale. En reconnaissant le rôle central des tradipraticiens, herboristes et guérisseurs dans la conservation de ces connaissances, elle participe à une dynamique de co-construction du savoir, où la science moderne vient compléter sans déposséder les savoirs locaux.

Sur le plan socio-économique, l'approche ethnobotanique favorise la valorisation durable de la biodiversité végétale et s'aligne sur les principes du partage juste et équitable des bénéfices, tels que définis par le Protocole de Nagoya (Beato *et al.*, 2023). Elle encourage une exploitation raisonnée des ressources végétales, tout en intégrant les communautés locales dans les processus de recherche et de valorisation, garantissant ainsi une appropriation mutuelle des résultats.

Ainsi, par son double ancrage scientifique et socioculturel, l'enquête ethnobotanique apparaît comme un outil fondamental dans la recherche de nouvelles molécules antipaludiques. Elle concilie la rigueur méthodologique de la recherche scientifique et la richesse des pratiques médicales ancestrales, contribuant à une approche intégrée de la santé, de la biodiversité et du développement durable. Le Cameroun, qualifié d'«Afrique en miniature» en raison de sa biodiversité et de sa diversité culturelle, offre un terrain particulièrement favorable à ce type d'investigation (Focho *et al.*, 2009).

2. Méthodologie

2.1. *Revue de la littérature*

La revue de la littérature a constitué une étape préalable déterminante à la mise en œuvre de notre enquête ethnobotanique. Elle a permis de rassembler, d'analyser, de croiser et de synthétiser les connaissances existantes sur les usages traditionnels, la distribution géographique et les propriétés pharmacologiques des plantes à usages antipaludiques recensées. Cette analyse documentaire a orienté notre sélection vers des espèces présentant un intérêt ethnomédicinal avéré et une répétition d'usage à travers les cultures, parmi lesquelles *Lantana camara* et *Croton sylvaticus*, entre autres, se sont distinguées par la richesse de leurs emplois thérapeutiques rapportés. Les travaux antérieurs ont en effet mis en évidence les propriétés antiplasmodiales, antimicrobiennes et anti-inflammatoires de ces deux espèces (Kamaraj *et al.* 2012 ; Barreto *et al.*, 2010 ; Gouni *et al.*, 2024), confirmant la pertinence de leur investigation dans le contexte du paludisme. L'examen critique des études publiées a également permis d'identifier certaines lacunes méthodologiques et de formuler des hypothèses de recherche spécifiques visant à approfondir la connaissance de leur potentiel médicinal. Ainsi, cette revue approfondie a non seulement guidé le choix raisonné des espèces à inventorier, mais a également renforcé la cohérence méthodologique et la pertinence scientifique de l'enquête ethnobotanique menée sur le terrain.

La présente étude s'inscrit donc dans le prolongement d'une revue bibliographique approfondie sur les plantes médicinales antipaludiques, afin de valider et d'enrichir les données disponibles par une enquête ethnobotanique de terrain.

2.2. *Identification taxonomique des zones d'enquêtes*

Après l'identification des espèces à fort potentiel antipaludique à partir d'une revue bibliographique approfondie, une collaboration scientifique a été établie avec des botanistes de l'Herbier National du Cameroun afin de recenser les différents sites probables de récolte desdites espèces. Une fois ces sites identifiés, des descentes de terrain conjointes ont été organisées avec le botaniste choisi pour procéder à l'enquête ethnobotanique auprès des tradipraticiens, à l'identification botanique, et à la collecte des spécimens. Cette approche intégrée a permis d'assurer la fiabilité taxonomique des échantillons collectés et de relier les savoirs traditionnels à une identification scientifique rigoureuse des espèces étudiées.

2.3. *Cadre géographique et socio-culturel*

L'enquête a été réalisée dans les régions de l'ouest et du centre du Cameroun. La région de l'Ouest est caractérisée par un relief accidenté de hautes montagnes, un climat tropical humide de type à deux saisons de pluies et une végétation dominée par les forêts secondaires et les savanes arbustives (Tene *et al.*, 2016). La population à dominance « bamiléké » pratique une agriculture de subsistance et maintient un fort attachement aux pratiques médicinales ancestrales.

La région du Centre, quant à elle, abrite des forêts denses semi-décidues et une population essentiellement composée de groupes « bantou » et « beti ». Elle possède un climat équatorial humide avec quatre saisons, des pluies abondantes et des températures stables autour de 24 °C, favorisant une végétation dense et verdoyante. Le recours aux tradipraticiens y est fréquent, notamment pour la gestion des maladies fébriles récurrentes comme le paludisme.

2.4. *Justification du choix géographique*

Les régions du centre et de l'ouest du Cameroun présentent une grande diversité florale et culturelle, favorable au développement de la médecine traditionnelle (Youmsi *et al.*, 2017). En effet, la région du centre est constituée d'une forêt semi-décidue qui abrite de nombreuses espèces médicinales utilisées aussi bien dans les zones périurbaines que rurales (Boyom *et al.*, 2011). La région de l'ouest, plus précisément le département de la Menoua, est réputé pour sa pratique ancestrale de la phytothérapie mais aussi et surtout pour sa transmission intergénérationnelle des savoirs (Youmsi *et al.*, 2017).

Dans le cadre de cette enquête, nous nous sommes concentrés sur une dizaine de localités, en raison, d'une part, de l'importance accordée à la pharmacopée traditionnelle par les populations locales et, d'autre part, de la taille relativement importante de ces localités.

2.5. *Composition de l'équipe de terrain*

Un botaniste, trois traducteurs, deux chauffeurs, un photographe, un représentant du canton ou du village, trois enquêteurs et un coordonnateur de groupe.

2.6. *Ressources et analyse des données*

Les enquêtes ont été réalisées entre août et octobre 2020 auprès d'une centaine de tradipraticiens appartenant aux deux sexes (hommes et femmes) dans une dizaine de localités des régions de l'Ouest et du Centre Cameroun.

Les entretiens ont été conduits à partir d'une série de questions (**Tableau 16**) et se sont déroulés en langues française et vernaculaires. Lorsque le tradipraticien ne maîtrisait pas le français, l'intervention d'un interprète a été nécessaire. Les tradipraticiens rencontrés étaient reconnus par les communautés locales comme des références en matière de savoirs ethnomédicinaux, savoirs généralement transmis par voie familiale. Dans la majorité des cas, les tradipraticiens n'étaient pas instruits.

De manière générale, l'évaluation de l'efficacité potentielle des plantes médicinales dans le cadre d'une enquête ethnobotanique repose principalement sur deux approches : l'usage empirique et/ou historique et la comparaison interculturelle. La première s'appuie sur la continuité de l'utilisation d'une espèce pour le traitement d'une affection au fil du temps, tandis que la seconde met en évidence la récurrence d'usages similaires au sein de différentes cultures, suggérant ainsi une efficacité thérapeutique avérée (Saive, 2021). Dans le cadre de la présente étude, notre enquête s'est principalement appuyée sur le principe de l'usage empirique, considéré comme un indicateur pertinent de la valeur médicinale d'une espèce.

Tableau 16 : Fiche d'une enquête ethnobotanique de terrain sur les plantes médicinales utilisées dans le traitement du paludisme.

Enquête ethnobotanique sur les plantes antipaludiques dans les régions de l'ouest et du centre
du Cameroun

Fiche d'enquête N° **Date... ..** **Heure.....**

1. Maladie cible : Paludisme				
2. Localisation				
Région :		Ville :		Village :
3. Identification de l'enquêteur				
Noms :			Prénoms :	
4. Identification de l'enquêté(e)				
Noms :	Prénoms :	Genre : H ☐ F ☐	Age :	Qualité :
5. Niveau d'étude				
Analphabète ☐	Primaire ☐	Secondaire ☐	Universitaire ☐	Autre : ☐
6. Situation familiale				
Célibataire ☐	Marié(e) ☐	Divorcé (e) ☐	Veuf (ve) ☐	Autre : ☐
7. Le paludisme et son traitement par les plantes				
Connaissances	Très bonnes ☐ ; Bonnes ☐ ; Moyennes ☐ ; Très peu ☐ Pas du tout ☐			
Âge des patients	[0 – 5 ans] ☐	[5 – 10 ans] ☐	[10 – 15 ans] ☐	[15 et +] ☐
Plante majeure utilisée	Noms vernaculaires :		Nom latin :	
Composition	Seule ☐	[2 – 3] plantes ☐	[4 – 5] plantes ☐	Plus de 6 plantes ☐
Plantes associée(s)				
Partie(s) de la plante				
Disponibilité sur l'année	Saison sèche ☐ ; Saison de pluie ☐ ; Toujours disponible ☐ ; Rarement disponible ☐			
Ajout de minéraux	Non ☐ Oui ☐ Si oui, lequel /lesquels :			
Approvisionnement	Cueillette en forêt ☐ ; Cultivée ☐ ; Commercialisée ☐ ; Autres : ☐			
Moment de la collecte des plantes	Très tôt le matin (~5H) ☐ ; Tôt le matin (6-8H) ☐ ; Au levée du soleil ; La nuit ☐ ; Peu importe ☐ ; Autres : ☐			
Mode de préparation	Association de plantes ☐ ; Décocotion ☐ ; Fermentation ☐ ; Macération ☐ ; Infusion ☐ ; Trituration ☐ ; Poudre ☐ ; Tisane ☐ ; Autres : ☐			
Mode d'administration	Oral ☐ ; Bain de vapeur ☐ ; Purge ☐ ; Scarification ☐ ; Onction ☐ ; Autres : ☐			
Posologie	1 fois par jour ☐ ; Matin et Soir ☐ ; Matin/Midi/Soir ☐ ; Au besoin ☐ ; Á volonté ☐			
Durée du traitement	[1 – 2J] ☐ ; [3 – 4J] ☐ ; [5 – 6J] ☐ ; Une semaine ☐ ; Un mois ☐ ; Autres : ☐			
Fréquence de guérison	Jamais ☐ ; Souvent ☐ ; Très souvent ☐ Toujours ☐			
Satisfaction du patient	Jamais ☐ ; Souvent ☐ ; Très souvent ☐ ; Toujours ☐			

Partie(s) utilisée : a- feuilles b- écorces de racines c- écorces du tronc d- tiges e- rhizomes f- fleurs g- graines h- plante entière
i- résine ou latex j- racines

Signatures – Enquêté(e) : **Traducteur :**

Enquêteur : **Le coordonnateur :**

À la suite de notre enquête, deux indices ethnobotaniques ont été calculés à savoir :

- **La fréquence de citation relative (RFC) :** $RFC = \frac{FC}{N}$

Où FC est le nombre d'informateurs ayant cité l'espèce et N le nombre total d'informateurs.

- **La fidélité d'usage (FL) :** $FL(\%) = \frac{Np}{N} \times 100$

Où Np est le nombre d'informateurs ayant mentionné la plante pour le paludisme.

Ces indices permettent d'estimer la popularité et la constance d'utilisation de chaque espèce dans la population enquêtée (Youmsi *et al.*, 2017).

3. Résultats et discussion de l'enquête ethnobotanique

Au total, 93 tradipraticiens, âgés de 35 à 65 ans, ont été interrogés dans le cadre de cette étude. L'enquête a permis d'inventorier huit espèces végétales utilisées dans le traitement du paludisme dans les zones étudiées (**Tableau 17**).

Tableau 17 : Plantes antipaludiques recensées dans les régions d'études.

Noms scientifiques	Familles	Noms communs	Parties	Mode de préparation	Voie d'administration
<i>Lantana camara</i>	Verbenaceae	Lekekueh	Feuilles et racines	Macération dans du vin de palme	Orale
<i>Croton sylvaticus</i>	Euphorbiaceae	Zibing	Ecorces du tronc et feuilles	Décoction, infusion, macération	Inhalation des vapeurs d'infusion et de décoction ; Orale
<i>Dacryodes edulis</i>	Burseraceae	Prunier	Ecorces du tronc et feuilles	Macération	Orale
<i>Psidium guajava</i>	Myrtaceae	Goyavier	Feuilles	Décoction	Orale
<i>Cymbopogon citratus</i>	Poaceae	Citronnelle	Feuilles	Décoction	Orale
<i>Carica papaya</i>	Caricaceae	Papayer	Feuilles	Décoction	Orale
<i>Vernonia amygdalina</i>	Asteraceae	Ndolè	Feuilles	Décoction	Orale
<i>Mangifera indica</i>	Anacardiaceae	Manguier	Feuilles	Infusion	Orale

Parmi ces huit espèces, *Lantana camara* a été mentionnée par l'ensemble des tradipraticiens, tandis que *Croton sylvaticus* a été citée par cinquante-cinq d'entre eux.

Ces praticiens ont unanimement rapporté que les espèces utilisées pour le traitement du paludisme étaient disponibles tout au long de l'année, ce qui favorise leur accessibilité et leur usage régulier. Reconnue pour ses propriétés antipaludiques, *Lantana camara* est fréquemment utilisée dans les deux régions d'étude, ce qui corrobore les observations réalisées dans d'autres régions africaines. De plus, cette espèce, souvent cultivée comme plante ornementale, est couramment retrouvée dans les jardins des populations locales, facilitant ainsi sa cueillette pour un usage médicinal. À l'inverse, *Croton sylvaticus* est principalement employée dans la région du Centre, illustrant l'adaptation des savoirs traditionnels à la disponibilité locale des ressources végétales.

Les tradipraticiens ont précisé qu'il est recommandé de récolter les deux plantes avant le lever du soleil, moment souvent préféré pour les plantes aromatiques et considéré comme optimal pour préserver la puissance thérapeutique des principes actifs. La décoction (opération consistant à faire bouillir les différentes parties d'une plante dans de l'eau pendant plusieurs minutes afin d'en extraire les principes actifs) demeure la méthode de préparation la plus répandue, suivie de la macération (opération consistant à laisser tremper une matière végétale dans un solvant (généralement de l'eau, de l'alcool ou un mélange hydroalcoolique) à température ambiante, pendant une durée prolongée, afin d'en extraire les principes actifs) et de l'infusion (opération consistant à verser de l'eau chaude ou bouillante sur une plante, puis à la laisser reposer quelques minutes sans ébullition, afin d'en extraire les composés actifs). Les remèdes sont administrés par voie orale pour la plupart, à raison de trois tasses par jour pendant environ une semaine. L'inhalation des vapeurs d'infusion et de décoction de *C. sylvaticus* est également fortement recommandée. Certains praticiens combinent plusieurs espèces au sein d'une même préparation afin d'en potentialiser les effets.

Le traitement est utilisé chez les personnes de tous âges, et la majorité des patients déclarent retrouver la guérison au terme de la cure, témoignant ainsi de la confiance et de la valeur empirique accordées à ces pratiques. Les espèces *Lantana camara* et *Croton sylvaticus* méritent donc une attention particulière. Des travaux antérieurs ont mis en évidence des activités antiplasmodiales notables de leurs extraits, attribuées à la présence de flavonoïdes, terpènes et alcaloïdes (Suryati *et al.*, 2019 ; Gouni *et al.*, 2024). La concordance entre ces résultats et les savoirs empiriques recueillis renforce la crédibilité scientifique de ces deux plantes comme sources potentielles de nouvelles molécules antipaludiques.

Ainsi, les données ethnobotaniques obtenues soulignent la richesse des connaissances traditionnelles locales et offrent une base scientifique solide pour de futures recherches phytochimiques et biologiques. Toutefois, la taille restreinte de l'échantillon d'informateurs constitue une limite méthodologique, partiellement compensée par la qualité et la profondeur de leurs savoirs.

CHAPITRE 4

INVESTIGATION GUIDÉE PAR L'ACTIVITÉ ANTIPLASMODIALE DE *LANTANA CAMARA* L. (VERBENACEAE)

Dans ce chapitre, consacré aux résultats obtenus à partir de l'espèce *Lantana camara*, nos travaux visent à apporter une validation scientifique à l'usage traditionnel de cette plante tropicale dans le traitement du paludisme. À cette fin, une approche pluridisciplinaire a été mise en œuvre, intégrant des investigations pharmacologiques, phytochimiques ainsi que des analyses *in silico*.

Dans un premier temps, l'activité antiplasmodiale des extraits bruts et des fractions issues des feuilles et des racines de *L. camara* a été évaluée. Une étude phytochimique approfondie a ensuite permis d'isoler et de caractériser au moyen de la RMN (1D et 2D) et de la spectrométrie de masse (SM) les composés responsables des activités observées. Les molécules ainsi identifiées ont fait l'objet d'évaluations complémentaires portant à la fois sur leur activité antiplasmodiale et sur leur cytotoxicité.

En parallèle, des prédictions virtuelles *in silico* ont été réalisées à l'aide d'un outil d'intelligence artificielle et d'apprentissage automatique (IA/ML), le *pKSCM predictor*, afin de déterminer les propriétés pharmacocinétiques (ADMET : absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité) des molécules les plus prometteuses, en vue d'évaluer leur potentiel en tant que candidats-médicaments.

Ces travaux originaux, ayant fait l'objet d'une évaluation par les pairs, ont été publiés dans la revue scientifique *South African Journal of Botany* (<https://doi.org/10.1016/j.sajb.2025.07.039>).

Chemical constituents of the leaves and roots of *Lantana camara* Linn (Verbenaceae) display good *in vitro* antiplasmodial potency and ADMET properties

Pierre Leonel K. Tafokeu Taguimjeu ^{a,b}, Mariscal Brice Tali Tchatat ^{c,d}, Kevine Johane Jumeta Dongmo ^b, Yannick Stéphane Fotsing Fongang ^{e,*}, Marie-Laure Fauconnier ^{a,*}, Bruno Ndjakou Lenta ^f, Fabrice Fekam Boyom ^{c,d}, Norbert Sewald ^g, Silvére Augustin Ngouela ^b

^a *Laboratory of Chemistry of Natural Molecules, Gembloux Agro-Bio Tech, University of Liège, Passage des Déportés 2, 5030 Gembloux, Belgium*

^b *Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, University of Yaoundé I, P.O. Box 812, Yaoundé, Cameroon*

^c *Antimicrobial and Biocontrol Agents Unit, Faculty of Science, University of Yaoundé I, P.O. Box 812, Yaoundé, Cameroon*

^d *Advanced Research & Health Innovation Hub, P.O. Box 20133, Yaoundé, Cameroon*

^e *Department of Chemistry, Higher Teachers' Training College, The University of Maroua, P.O. Box 55, Maroua, Cameroon*

^f *Department of Chemistry, Higher Teachers Training College, University of Yaoundé I, P.O. Box 49, Yaoundé, Cameroon*

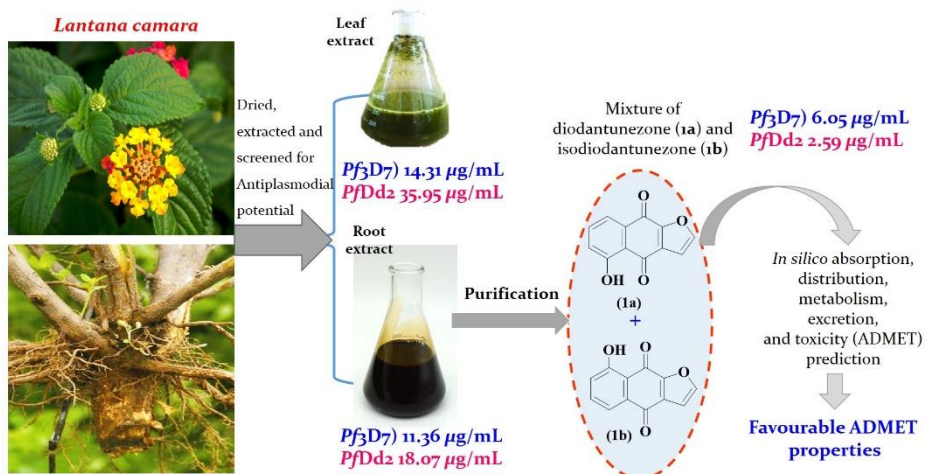
^g *Organic and Bioorganic Chemistry, Department of Chemistry, Bielefeld University, P.O. Box 100131, 33501 Bielefeld, Germany*

Highlights

- ✓ The ethanolic leaf and the EtOAc-MeOH (12:13; v/v) root extracts of *Lantana camara* display good antiplasmodial activity;
- ✓ *L. camara* possesses potent and safe antiplasmodial hit compounds;
- ✓ Antiplasmodial hits exhibited good pharmacokinetic and druglike properties;
- ✓ The mixture of (**1a** + **1b**) displayed high and good potency against *Pf*Dd2 (2.59 $\mu\text{g/mL}$) and *Pf*3D7 (6.05 $\mu\text{g/mL}$), respectively;
- ✓ The mixture (**1a** + **1b**) displays favourable ADMET properties;
- ✓ Diodantunezone and isodiodantunezone contribute to the antiplasmodial potency of *L. camara*.

Graphical abstract

Chemical constituents of the leaves and roots of *Lantana camara* (Verbenaceae) display good *in vitro* antiplasmodial potency and ADMET properties



Abstract

The emergence of artemisinin-resistant parasites in Africa highlights the need to expand the arsenal of new antimalarial lead pharmacophores with good pharmacological properties and novel mechanisms of action, particularly those derived from natural products. *Lantana camara* L. is a medicinal plant historically used to treat various ailments, including malaria. Decoctions of its leaves and roots have traditionally been used in endemic regions to treat the disease. However, a thorough validation of its efficacy through the identification of its antimalarial chemical pharmacophores has never been achieved. The purpose of this study was to unveil antiplasmodial chemical “hits” from the leaves and roots of *L. camara* coupled with *in silico* predictions of their pharmacokinetic properties and drug-likeness. Crude ethanolic and EtOAc-MeOH (12:13; v/v) extracts were obtained through the maceration of *L. camara* leaves and roots. Subsequently, fractionation was performed, and all fractions were assessed for their activity against chloroquine-susceptible (*Pf*3D7) and multidrug-resistant (*Pf*Dd2) strains of *Plasmodium falciparum* using the SyBr Green fluorescence-based methods. The antiplasmodial “hit” compounds were isolated through flash silica chromatography followed by successive column chromatography. The obtained compounds were then subjected to *in vitro* evaluation against the same strains (*Pf*3D7 and *Pf*Dd2). Virtual *in silico* prediction using an open Artificial Intelligence and Machine Learning (AI/ML)-assisted tool named pKSCM predictor was used to retrieve the pharmacokinetic (ADMET) properties of the potent antiplasmodial scaffolds. The ethanolic leaf and EtOAc-MeOH root extracts of *L. camara* showed moderate antiplasmodial activity against both chloroquine-sensitive (*Pf*3D7) and multidrug-resistant (*Pf*Dd2) *P. falciparum* strains. Notably, the RF2 root fraction exhibited significant activity, particularly against *Pf*Dd2 ($IC_{50} = 7.73 \mu\text{g/mL}$). From this fraction, a binary mixture of furanonaphthoquinones [diodantunezone (**1a**) and isodiodantunezone (**1b**) (2:1)] was isolated, showing strong potency against both parasite strains ($IC_{50} = 2.59 \mu\text{g/mL}$ [$12.10 \mu\text{M}$] for *Pf*Dd2 and $6.05 \mu\text{g/mL}$ [$28.27 \mu\text{M}$] for *Pf*3D7). The compounds were non-toxic to erythrocytes and selective for intraerythrocytic parasites. *In silico* prediction of ADMET (absorption, distribution, metabolism, and toxicity parameters further supported their drug-like properties. This study provides the first evidence of the antiplasmodial efficacy of *L. camara* extracts and derivatives, with an emphasis on their drug-like ability, supporting its traditional use against malaria.

Keywords: Malaria; *Lantana camara*; Antiplasmodial assay; Haemolysis assay; Furanonaphthoquinones; Natural products (NPs); ADMET prediction.

1. Introduction

New and recurring infectious diseases represent a continuous threat to global health security (Dongmo *et al.*, 2023; Nkengasong and Tessema, 2020; WHO, 2020). The current global situation with COVID-19 clearly demonstrates this assertion. Notwithstanding the rise of COVID-19, malaria continues to be a significant global public health issue, with sub-Saharan African countries accounting for most cases and deaths related to this disease. Among *Plasmodium* species, *Plasmodium falciparum* remains the most virulent and major cause of severe malaria in patients (WHO, 2023; 2021a; 2021b; Sato, 2021; Taguimjeu *et al.*, 2025). Many cases and fatalities are predominant in sub-Saharan Africa. Nonetheless, substantial numbers of cases and deaths are also reported in the WHO regions Southeast Asia, the Eastern Mediterranean, the Western Pacific, and the Americas. In 2023, approximately 263 million malaria cases led to nearly 597,000 deaths globally, with 95% of these cases occurring in Africa, and 76% of deaths being children under the age of 5 (WHO, 2024). Current malaria treatments in Africa target potentially drug-resistant malaria parasites using artemisinin-based combination therapies (ACTs). A significant challenge to malaria control continues to be the emergence of resistance to ACTs, particularly in the Greater Mekong Sub-region and, more recently, in Africa (Asua *et al.*, 2021; Rosenthal, 2021). Therefore, if artemisinin-resistant strains of *P. falciparum* develop in or are brought to Africa, it would have dire consequences for malaria control across the continent (Tali *et al.*, 2022). Considering these health challenges, an imperative need to identify new active, safe, and more effective antimalarial drugs with innovative mechanisms of action to tackle resistant pathogens and roll back the burden of malaria has become increasingly critical (Dongmo *et al.*, 2023; Arieu *et al.*, 2014).

Historically, medicinal plants have supplied medicine in the fight against malaria as it was the case for quinine isolated from *Cinchona* spp. and artemisinin isolated from *Artemisia* spp. Natural products offer a vast potential for discovering new drugs due to their unparalleled chemical diversity (Fongang *et al.*, 2021; Aman, 2019). Hence, investigating plants currently used in folk medicine for malaria treatment could provide future drugs (Atanasov *et al.*, 2015; Venkatesalu *et al.*, 2012). *Lantana camara* Linn (Verbenaceae) [syn. *Camara vulgaris* Benth., *Lantana bahamensis* f. albiflora Moldenke, *L. coccinea* Lodd. Ex G. Don, *L. glandulossima* f. aculeatissima Moldenke, *L. mexicana* Turner, and *L. spinosa* L. ex Le Cointe, according to the database <https://wfoplantlist.org>] is an attractive ornamental shrub native to Mexico, the Caribbean, and Tropical South Africa, but that have spread throughout many tropical and subtropical locations of the world (Cullen and Stalker, 2016). It is well recognized as a natural mosquito repellent and has found various applications in

traditional medicine across many regions of the world to treat chickenpox, swelling, cancer, tumours, eczema, asthma, ulcers, bilious fevers, rheumatism, catarrhal infections, hypertension, and malaria (Tabuti, 2008; Njoroge and Busmann, 2006). This plant is known in Cameroon by local populations as *kangwé* (in Douala), *ngong ngong* (in Ewondo), *tchindap* ou Nglang (in Bassa), and *elok nkunda* (in Beti) (Ntiga, 2008). Its fresh leaves and bark decoctions are taken orally to treat toothache and fever, respectively (Kambele *et al.*, 2022; Shipa *et al.*, 2022; Nea *et al.*, 2021; Tamdem *et al.*, 2020; Mayori, 2017). In the East and Littoral regions of Cameroon, the decoction of the fresh leaves of *L. camara* is taken orally to treat malaria, while in the Adamaoua region, the whole plant *Bidens pilosa* added to fresh leaves of *L. camara*, is boiled and drunk for the same purpose (Tsague, 2019; Dibong *et al.*, 2011). In Dschang in the West Region of Cameroon, where the plant was harvested, it is called *Lekekueh* (*Yembâ*) by local people. Its leaves are boiled with leaves of *Carica papaya* and the whole plant of *Cymbopogon citratus* to treat malaria. In South Africa, where *L. camara* is known as an invasive plant called "*Tshidzimbampotolo*" in *Tshivenda*, its leaves are used to treat colds and eye pain, while an infused mixture of leaves and roots is drunk to treat kwashiorkor (Cock and Van Vuuren, 2020; Mahwasane *et al.*, 2013). Previous research on this plant has primarily focused on characterizing its phytochemical profiles and, in some instances, randomly testing extracts or compounds for biological activities (antibacterial, antimycobacterial, antifungal, etc.). Chemical investigations showed that it contains terpenoids, alkaloids, flavonoids, saponins, carbohydrates, steroids, and tannins (Boakye *et al.*, 2023; Qureshi *et al.*, 2019; Baba *et al.*, 2011; Herbert *et al.*, 1991). However, no studies have employed a systematic approach to assess the bioactivities of this plant by selecting extracts or fractions based on their antiplasmodial potency for further investigation.

In this context, we carried out a bio-guided investigation of *L. camara* antiplasmodial activities coupled with its absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) properties to search for molecules that can be used for the development of new therapeutic agents against malaria with suitable application. Hence, this study reports the antiplasmodial potency of extracts, fractions, and some compounds obtained from *L. camara* coupled with *in silico* prediction of pharmacokinetics and drug-likeness related properties.

2. Materials and methods

2.1. Plant sample collection and processing

The leaves and roots of *Lantana camara* [known in Cameroon by local populations as *kangwé* (in Douala), *ngong ngong* (in Ewondo), *tchindap* or Nglang (in Bassa), and *elok nkunda* (in Beti), *Lekekueh* (*Yembâ*), in English as common lantana, big-sage,

white-sage, and tickberry] were harvested in Foto-Dschang (5°26'38.3"N 10°3'12"E), Menoua Subdivision, West region of Cameroon, in September 2020. The taxonomic identification of the plant was confirmed by Mr. Victor Nana, a skilled botanist at the Cameroon National Herbarium (HNC), and compared with an existing specimen registered under voucher number 34855HNC. The plant's scientific name was checked on the website <https://wfoplantlist.org> on October 28, 2024, and <https://www.theplantlist.org> on December 3rd, 2024.

2.2. Isolation and characterization of secondary metabolites

The roots were chopped, dried in the shade, and crushed, yielding 4.2 kg of powder. The powder was extracted with an EtOAc-MeOH (12:13; v/v) mixture by maceration at room temperature for 72 h. The filtrates were freed from solvent under vacuum to yield 280.1 g of crude extract. Similarly, freshly collected leaves of *L. camara* were air-dried for two weeks at room temperature, crushed into powder (2.5 kg) and extracted twice by maceration with ethanol (15 L) for three days (24h×3) and evaporated to dryness under pressure at low temperature yielding 226.1 g of a dark-green extract.

Part of the roots' crude extract (278.6 g) was subjected to vacuum liquid chromatography over silica gel eluting with *n*-hexane, *n*-hexane/EtOAc, EtOAc/MeOH and MeOH to afford six fractions labelled RF₁ (16.4 g), RF₂ (10.8 g), RF₃ (39.1 g), RF₄ (43.9 g), RF₅ (33.7 g), and RF₆ (47.1 g), respectively. Fraction RF₁ was a complex mixture of fats that was not investigated. Fraction RF₂ (10.0 g) was subjected to CC over silica gel and eluted with *n*-hexane/acetone (9:1 – 1:1) to provide a mixture of diiodantunezone and isodiodantunezone (**1a** + **1b**, 15.2 mg). Fractions RF₃ (38.0 g) and RF₄ (42.0 g) were pooled together based on the results of the antiplasmodial assay and their TLC profile into one pool named RF_M (83.6 g). Part of the RF_M fraction (82.0 g) was purified over a silica gel CC and eluted with *n*-hexane/EtOAc (1:0 – 0:1) and EtOAc/MeOH (1:0 – 4:1) mixtures to provide a mixture of stigmasterol and β -sitosterol (**14a** + **14b**, 24.1 mg), lantadene A (**3**, 36.3 mg), oleanonic acid (**5**, 69.1 mg), and oleanolic acid (**6**, 981.8 mg). Fraction RF₅ (32.0 g) was separated by CC over silica gel eluting, with *n*-hexane/EtOAc (19:1 – 0:1) and with EtOAc/MeOH (1:0 – 9:1) mixtures to afford lantanolic acid (**2**, 25.4 mg). RF₆ was a complex mixture of polar compounds that was not investigated.

Part of the leaf crude extract (225.0 g) was suspended in distilled water (1 L) and successively extracted with *n*-hexane (2 L), EtOAc (2 L), and *n*-BuOH (1 L) to give 74.1 g, 51.34 g, and 69.22 g of each solvent fraction, respectively. Part of the *n*-hexane fraction (73.0 g) was subjected to CC silica over gel with the *n*-hexane/EtOAc (1:0 – 0:1) and EtOAc/MeOH (1:0 – 4:1) mixtures as eluent to afford four subfractions (Fr.

1 to Fr. 4). Purification of the subfraction Fr. 1 (19.04 g) *n*-hexane/acetone (19:1 – 9:1) yielded betulinic acid (**8**, 13.2 mg) and a mixture of sterol (stigmasterol and β -sitosterol) (**14a** + **14b**, 16.2 mg), while the purification of the subfraction Fr. 2 (29.03 g) with *n*-hexane/acetone (9:1 – 1:3) afforded a mixture of 5-hydroxy-7,4'-dimethoxyflavone and eupatorin (**10a** + **10b**, 5.1 mg) and ursolic acid (**7**, 6.7 mg). The subfraction Fr. 3 (18.7 g) was eluted with *n*-CH₂Cl₂/EtOAc (19:1) to yield 13²-*epi*-phaeophorbide-A ethyl ester (**12**, 10.1 mg) and lantadene A (**3**, 7.1 mg), while the subfraction Fr. 4 (15.4 g) was subjected to CC over silica gel eluting with *n*-hexane/EtOAc (7:11 – 0:1) mixtures to afford 3-*O*- β -D-glucopyranoside β -sitosterol (**15**, 25.1 mg). Part of the EtOAc fraction (50.0 g) was eluted with *n*-hexane/EtOAc/MeOH (1:1 – 1:0 then 1:0 – 4:1) to afford lantadene A (**3**, 84.2 mg), lantadene B (**4**, 7.2 mg), oleanonic acid (**5**, 45.1 mg), oleanolic acid (**6**, 10.4 mg), lupeol (**9**, 5.2 mg), apigenin (**11**, 6.1 mg), and a complex mixture Fr. (10.2 g). This mixture, Fr. 7 (10.2 g), was subsequently chromatographed on silica gel, with *n*-hexane/EtOAc (4:1), was subjected to CC over Sephadex LH-20 with MeOH as eluent to yield cholesteryl pentadecanoate (**13**, 9.1 mg). The remaining fractions and subfractions were not studied due to their complexity.

2.3. General procedures and structure elucidation

NMR spectra were measured on a Bruker Avance AV-500 spectrometer at 600 and 150 MHz for ¹H and ¹³C, respectively, with solvent peaks as references. The chemical shifts (δ) were reported in ppm, while coupling constants (*J*) were reported in hertz (Hz). A series of column chromatography separations was carried out with silica gel (230 – 400 mesh), and vacuum liquid chromatography was conducted with silica gel (70 – 230 mesh). Fractions were monitored by thin layer chromatography (TLC); TLC was conducted on precoated silica gel 60 F₂₅₄ plates (Merck), and the TLC spots were visualized with a UV lamp at 254 and 365 nm, and by spraying the plates with 50% aqueous sulphuric acid and heating at 80°C for a few minutes.

2.4. UPLC-Q-TOF-MS/MS and ESI-MS/MS method for chemical profile and analysis

ESI-MS/MS analysis was performed using a triple quadrupole mass spectrometer (QqQ) coupled to an electrospray ionization (ESI) source (Ghallab *et al.*, 2020). The positive ionization mode was used, as it demonstrated greater selectivity and sensitivity for the analysis of targeted metabolites. The electrospray ionization (ESI) source operated under the following conditions: the capillary and cone voltages were set at 3.5 kV and 1 kV, respectively. The ion source temperature was maintained at 150°C, while the pressure of the nitrogen gas (nebulizer) was adjusted to 35 psi. The

drying and sheath gas (N₂) were heated to 350°C, and their flow rates were set at 13 and 8 L/min, respectively. To acquire MS spectra, a mass-to-charge ratio (*m/z*) range of 20–300 *m/z* was applied. For MS/MS fragmentation analyses, a collision gas (nitrogen) with an energy ramp ranging from 5 to 50 eV was employed. MSⁿ experiments were conducted under the same MS conditions as described above.

2.5. Biological assay

2.5.1. *In vitro* inhibition of *P. falciparum* asexual-blood stages

2.5.1.1. Parasite culture and maintenance

Fresh O+ human red blood cells were utilized to culture the chloroquine-sensitive [Pf3D7-(MRA-102)] and multidrug-resistant [PfDd2-(MRA-150)] strains of *Plasmodium falciparum* at a haematocrit concentration of 4% in complete RPMI 1640 medium. This solution was prepared by incorporating 500 mL RPMI 1640 (Gibco, UK), with 25 mM HEPES (Gibco, UK), 0.5% Albumax I (Gibco, USA), 1X hypoxanthine (Gibco, USA) and 50 mg/mL gentamicin (Gibco, China). The culture was maintained at a temperature of 37°C in an optimal environment with 5% CO₂. The medium was changed daily to propagate the culture. Thin blood smears stained with Giemsa were examined under a microscope with immersion oil to monitor the transition of the cell cycle and the progression of parasitaemia. Ring stage parasites were acquired by serial treatment with 5% D-sorbitol two days before every experiment (Lambros and Vanderberg, 1979).

2.5.1.2. SyBr Green fluorescence-based assay

Drug sensitivity tests were performed in 96-well microtiter plates using a SYBR Green I fluorescence-based technique (Smilkstein *et al.*, 2004). This approach depends on the ability of SYBR Green to produce intense fluorescence when parasite DNA is present due to cellular proliferation. The lack of a nucleus in human red blood cells, where the malarial parasite multiplies, allows the specific use of SYBR Green to track the proliferation of the malarial parasite. Experimentally, sorbitol-synchronized ring-stage parasites (haematocrit: 1%, parasitaemia: 2%, 90 µL) were incubated under standard culture conditions for 72 hours at 37 °C with prediluted extracts, fractions, isolated compounds, and a reference drug (10 µL).

After incubation, 100 µL of SYBR Green I buffer, which consist of 6 µL of 10,000 × SYBR Green I (Invitrogen), 600 µL of red blood cell lysis buffer (Tris at 25 mM, pH 7.5), 360 µL of EDTA (7.5 mM), 19.2 µL of parasite lysis solution (saponin at 0.012%; w/v), and 28.8 µL of Triton X-100 (0.08%; v/v), was introduced to each well, and incubated in the dark for one hour at 37 °C. Thereafter, fluorescence was

measured using an Infinite M200 Microplate reader (TECAN) with excitation and emission wavelengths configured at 485 and 538 nm, respectively. The fluorescence counts were utilized to calculate the percentage of inhibition using Microsoft Excel. The 50% inhibitory concentration (IC_{50}) was determined by analysing dose-response curves using GraphPad Prism 8.0. Experiments were performed in triplicate and repeated three times with similar results.

2.5.2. Resistance index (RI)

The level of resistance was assessed by comparing the activity of each inhibitor on the chloroquine-sensitive (*Pf*3D7) and multidrug-resistant (*Pf*Dd2) strains of *P. falciparum* using the provided formula: $RI = IC_{50}PfDd2/IC_{50}Pf3D7$ (Smit et al., 2015).

2.5.2.1. *In vitro* resazurin-based cytotoxicity assay

The isolated compounds' cytotoxicity was evaluated using a resazurin-based assay (Bowling et al., 2012) on VERO cells grown in complete Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM). This medium was composed of 13.5 g/L DMEM (Sigma Aldrich), 10% Foetal Bovine Serum (Sigma Aldrich), 0.2% sodium bicarbonate (w/v) (Sigma Aldrich), and 50 μ g/mL gentamicin (Sigma Aldrich). Macrophages were plated in 96-well flat-bottom cell culture plates at a density of 10,000 cells in 100 μ L of complete medium per well and incubated for 24 hours at 37°C in a 5% CO₂ atmosphere to promote cell adhesion. After the adhesion period, the medium was swapped out for new culture medium, consisting of 90 μ L of complete medium and 10 μ L of each test sample solution, which was serially diluted.

Control wells included a growth control (0.1% DMSO representing 100% growth) and a positive control using podophyllotoxin at 20 μ M. To evaluate cell proliferation, 10 μ L of a resazurin stock solution (0.15 mg/mL in sterile phosphate-buffer saline) was introduced to each well, after which a subsequent incubation of 4 hours was carried out under identical culture conditions. Fluorescence readings were obtained using an Infinite M200 microplate reader (Tecan) at excitation/emission wavelengths of 530/590 nm. The results were expressed as 50% cytotoxic concentrations (CC_{50}), and selectivity indices (CC_{50} VERO cell/ IC_{50} *Pf*3D7/*Pf*Dd2) were determined for each tested compound.

2.5.2.2. Haemolysis assay

The haemolytic effect was examined by incubating normal erythrocytes with all the previously mentioned compounds in phosphate-buffered saline (PBS), as outlined by Singh and collaborators (2019) with minor adjustments. In summary, fresh erythrocytes were centrifuged for 5 minutes at 1600 rpm at least three times, and then

the leftover pellet was resuspended in PBS at 4% haematocrit. A total of one hundred microliters of the suspended pellet was introduced into a 96-well sterile culture plate containing test compounds at a final concentration of 200 $\mu\text{g/mL}$. PBS alone (for baseline values) and 0.4% Triton X-100 in PBS (for 100% haemolysis) served as controls. After a 3 h incubation at 37°C, the test samples were centrifuged, and the supernatant was used to determine the haemolytic activity, which was quantified by measuring the haemoglobin release spectrophotometrically at an absorbance of 415 nm. Experiments were conducted three times, each sample in triplicate, and the mean $\pm$ SD was calculated (Kaushik *et al.*, 2012).

$$\% \text{ Haemolysis} = \frac{\text{Absorbance of sample 415 nm} - \text{Absorbance of blank sample 415 nm}}{\text{Absorbance of positive control 415 nm}} \times 100$$

3. Computational prediction of pharmacokinetic properties and drug-likeness of promising compounds

The most active ($\text{IC}_{50} < 10 \mu\text{g/mL}$) antiplasmodial compounds were submitted to computational pharmacokinetics prediction using the pkCSM predictor as described by Pires and collaborators (2015) to evaluate their potential to be developed as a future antimalarial drug candidate. To achieve this, the Simplified Molecular Input Line Entry Specification (SMILES) of the selected compounds and positive controls (Artemisinin and chloroquine) were extracted from the chemical structure and utilized as input to the pkCSM predictor, which forecasts small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/>). The tool is dynamic and curated with experimental data to simultaneously foresee multiple properties associated with pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity).

4. Results and discussion

4.1. Isolation and structure elucidation

To validate these solvent choices, micro-extractions were carried out using different solvent systems (methanol, dichloromethane-methanol (1:1), ethanol-water (7:3), ethanol and ethyl acetate-methanol (12:13), followed by comparative thin layer chromatography (TLC). These analyses identified the solvents with the most enriched secondary metabolite profiles. Based on these results, ethanol and ethyl acetate: methanol (12:13, v/v) were selected as the extraction solvents for leaves and roots, respectively. The leaf and the root extracts were subjected to silica gel and Sephadex LH-20 column chromatography (CC) to afford eighteen compounds (**1** – **15**). The

chemical structures of these isolated and characterized compounds are shown in Figure 13.

The structures of the compounds were identified as follows: a mixture of two co-isolated isomers, diodantunezone (1a) and isodiodantunezone (1b) (Dominguez *et al.*, 1983); lantanolic acid (2) (Barre *et al.*, 1997); lantadene A (3) (Suryati *et al.*, 2019); lantadene B (4) (Delgado-Altamirano *et al.*, 2021); oleanonic acid (5) (Wen *et al.*, 2008); oleanolic acid (6), ursolic acid (7), betulinic acid (8), and lupeol (9) (Mahato and Kundu, 1994); a mixture of two co-isolated functional isomers, 5-hydroxy-7,4'-dimethoxyflavone (10a) (Mangoyi *et al.*, 2015) and eupatorin (10b) (Ramaraj *et al.*, 2018); apigenin (11) (Fajriah *et al.*, 2016); 132-*epi*-phaeophorbide-A ethyl ester (12) (Camron *et al.*, 1972; Sousa *et al.*, 2018); cholesteryl pentadecanoate (13); a mixture of β -sitosterol (14a) and stigmasterol (14b); and 3-O- β -D-glucopyranoside of β -sitosterol (15) (Mahato and Kundu, 1994). These identifications were made by comparing their spectroscopic data with those previously reported in the literature.

Diodantunezone (1a) and isodiodantunezone (1b): Orange powder; δ ^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): 7.02 (2H, *dd*, $J = 7.5$ Hz, 1.8 Hz), 7.29 (1H, *d*, $J = 5.2$ Hz), 7.64 (1H, *td*, $J = 8.0$; 5.2 Hz), 7.80 (2H, *d*, $J = 2.0$ Hz), 7.78 (1H, *d*, $J = 1.7$ Hz) 7.79 (1H, *d*, $J = 3.3$ Hz), 8.22 (1H, *m*), 8.25 (1H, *m*), 12.04 (1H, *s*, OH), 12.21 (1H, *s*, OH). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 150 MHz): 173.6 (C-1a), 172.8 (C-1b), 180.5 (C-4a and C-4b), 162.4 (C-8a and C-5b) (Dominguez *et al.*, 1983).

Lantanolic acid (2): White powder; δ ^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): 5.33 (1H, *t*, $J = 3.8$ Hz, H-12), 2.85 (1H, *dd*, $J = 13.8$; 3.7 Hz, H-18), 4.23 (1H, *dd*, $J = 8.38$; 2.27 Hz, H-25a), 3.91 (1H, *dd*, $J = 8.38$; 2.27 Hz, H-25b). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 150 MHz): 33.9 (C-1), 27.7 (C-2), 98.4 (C-3), 40.3 (C-4), 50.2 (C-5), 19.8 (C-6), 31.1 (C-7), 38.3 (C-8), 50.2 (C-9), 35.1 (C-10), 23.1 (C-11), 122.3 (C-12), 143.4 (C-13), 41.7 (C-14), 28.3 (C-15), 23.7 (C-16), 46.6 (C-17), 41.6 (C-18), 45.7 (C-19), 30.7 (C-20), 34.6 (C-21), 32.2 (C-22), 27.1 (C-23), 17.6 (C-24), 67.7 (C-25), 18.2 (C-26), 25.3 (C-27), 181.9 (C-28), 33.0 (C-29), 23.5 (C-30) (Barre *et al.*, 1997).

Lantadene A (3) : white powder ; δ ^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 1.50 (1H, *m*, H-1) / 1.92 (1H, *m*, H-1), 2.38 (1H, *m*, H-2) / 2.56 (1H, *m*, H-2), 1.31 (1H, *m*, H-5), 5.38 (1H, *t*, $J = 3.7$ Hz, H-12), 3.07 (1H, *dd*, $J = 14.0$; 4.5 Hz, H-18), 5.09 (1H, *t*, $J = 3.2$ Hz, H-22), 0.90 (3H, *s*, H-29), 1.00 (3H, *s*, H-30), 6.02 (1H, *dd*, $J = 7.3$; 1.6 Hz, H-33), 1.77 (3H, *d*, $J = 1.7$ Hz, H-34), 1.98 (3H, *d*, $J = 1.6$ Hz, H-35). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 39.2 (C-1), 34.2 (C-2), 217.7 (C-3), 47.5 (C-4), 55.4 (C-5), 19.6 (C-6), 32.3 (C-7), 39.3 (C-8), 47.0 (C-9), 36.9 (C-10), 23.6 (C-11), 122.6 (C-12), 143.1 (C-13), 42.1 (C-14), 27.7 (C-15), 24.2 (C-16), 50.7 (C-17), 38.6 (C-18), 46.0 (C-19), 30.1 (C-20), 37.8 (C-21), 75.9 (C-22), 26.5 (C-23), 21.6 (C-24), 15.2 (C-25), 16.9 (C-26),

25.8 (C-27), 179.1 (C-28), 33.8 (C-29), 26.2 (C-30), 166.4 (C-31), 127.7 (C-32), 139.2 (C-33), 20.7 (C-34), 15.8 (C-35) (Suryati *et al.*, 2019).

Lantadene B (4) : white powder ; HRESIMS 552.3815 ; δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 1.49 (1H, *m*, H-1a) / 1.92 (1H, *m*, H-1b), 2.38 (1H, *m*, H-2) / 2.56 (1H, *m*, H-2), 1.66 (1H, *m*, H-5), 5.39 (1H, *t*, $J = 3.7$ Hz, H-12), 3.04 (1H, *dd*, $J = 13.7$; 4.5 Hz, H-18), 5.05 (1H, *t*, $J = 3.2$ Hz, H-22), 0.85 (3H, *s*, H-29), 1.01 (3H, *s*, H-30), 5.57 (1H, *s*, H-32), 2.14 (3H, *s*, H-34), 1.85 (3H, *s*, H-35). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 38.6 (C-1), 34.1 (C-2), 217.7 (C-3), 47.5 (C-4), 55.4 (C-5), 19.6 (C-6), 32.3 (C-7), 39.3 (C-8), 47.0 (C-9), 36.9 (C-10), 23.6 (C-11), 122.4 (C-12), 143.0 (C-13), 42.1 (C-14), 27.7 (C-15), 24.2 (C-16), 50.7 (C-17), 38.6 (C-18), 46.0 (C-19), 30.1 (C-20), 37.8 (C-21), 75.9 (C-22), 26.5 (C-23), 21.6 (C-24), 15.2 (C-25), 16.9 (C-26), 25.8 (C-27), 179.1 (C-28), 33.8 (C-29), 26.2 (C-30), 165.3 (C-31), 116.0 (C-32), 157.2 (C-33), 20.2 (C-34), 27.4 (C-35) (Delgado-Altamirano *et al.*, 2021).

Oleanonic acid (5) : White powder ; δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) : White powder ; δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) : 2.55 (1H, *m*, H-2a) / 2.38 (1H, *m*, H-2b), 5.32 (1H, *t*, H-12), 2.86 (1H, *dd*, H-18). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): 39.1 (C-1), 34.2 (C-2), 217.7 (C-3), 47.4 (C-4), 55.3 (C-5), 19.5 (C-6), 32.4 (C-7), 39.6 (C-8), 46.9 (C-9), 36.6 (C-10), 22.8 (C-11), 122.3 (C-12), 143.5 (C-13), 41.7 (C-14), 27.4 (C-15), 23.8 (C-16), 46.7 (C-17), 41.1 (C-18), 45.6 (C-19), 31.0 (C-20), 33.8 (C-21), 32.2 (C-22), 26.8 (C-23), 21.4 (C-24), 15.0 (C-25), 17.5 (C-26), 25.8 (C-27), 183.9 (C-28), 33.4 (C-29), 23.6 (C-30) (Wen *et al.*, 2008; Mahato and Kundu, 1994).

Oleanolic acid (6): White powder; δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): 3.51 (1H, *dd*, H-3), 5.36 (1H, *t*, H-12), 3.31 (1H, *dd*, H-18). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): 39.0 (C-1), 28.1 (C-2), 78.2 (C-3), 39.4 (C-4), 55.9 (C-5), 18.8 (C-6), 33.4 (C-7), 39.8 (C-8), 48.2 (C-9), 37.4 (C-10), 23.8 (C-11), 122.6 (C-12), 144.8 (C-13), 42.2 (C-14), 28.4 (C-15), 23.8 (C-16), 46.7 (C-17), 42.1 (C-18), 46.6 (C-19), 31.0 (C-20), 34.3 (C-21), 33.2 (C-22), 28.8 (C-23), 16.5 (C-24), 15.6 (C-25), 17.5 (C-26), 26.2 (C-27), 180.0 (C-28), 33.4 (C-29), 23.8 (C-30) (Mahato and Kundu, 1994).

Ursolic acid (7): White powder; δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -MeOH (1:1), 600 MHz): 3.15 (1H, *q*, H-3), 5.34 (1H, *t*, H-12), 2.20 (1H, *d*, H-18). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 -MeOH (1:1), 150 MHz): 39.8 (C-1), 27.8 (C-2), 79.7 (C-3), 39.9 (C-4), 56.6 (C-5), 17.8 (C-6), 34.3 (C-7), 40.2 (C-8), 40.7 (C-9), 37.9 (C-10), 21.7 (C-11), 126.7 (C-12), 139.5 (C-13), 40.3 (C-14), 29.2 (C-15), 25.3 (C-16), 43.2 (C-17), 54.2 (C-18), 38.0 (C-19), 35.9 (C-20), 31.7 (C-21), 36.8 (C-22), 28.8 (C-23), 16.4 (C-24), 16.1 (C-25), 17.7 (C-26), 24.3 (C-27), 181.6 (C-28), 19.4 (C-29), 24.3 (C-30) (Mahato and Kundu, 1994).

Betulinic acid (8): White crystals; HRESIMS 456.7112; δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): 3.21 (1H, *dd*, 10.0; 5.0 Hz, H-3), 3.02 (1H, *dd*, $J = 9.6$; 5.4 Hz, H-19), 4.56

(1H, *d*, *J* = 2.6 Hz, H-29), 4.69 (1H, *d*, *J* = 2.6 Hz, H-29'), 1.65 (3H, *s*, H-30). ¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz) : 36.2 (C-1), 27.1 (C-2), 76.7 (C-3), 38.4 (C-4), 54.8 (C-5), 17.9 (C-6), 33.9 (C-7), 40.4 (C-8), 49.9 (C-9), 37.6 (C-10), 20.4 (C-11), 25.0 (C-12), 38.2 (C-13), 41.9 (C-14), 30.1 (C-15), 31.6 (C-16), 55.3 (C-17), 46.5 (C-18), 48.6 (C-19), 150.2 (C-20), 29.1 (C-21), 36.7 (C-22), 27.9 (C-23), 15.8 (C-24), 15.6 (C-25), 15.7 (C-26), 14.3 (C-27), 177.0 (C-28), 109.4 (C-29), 18.9 (C-30) (Mahato and Kundu, 1994).

Lupeol (9): White powder; HRESIMS 426.7174; δ ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): 3.22 (1H, *dd*, *J* = 6.1; 2.0 Hz, H-3), 4.59 (1H, *s*, H-29a), 4.71 (1H, *s*, H-29b). ¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz) : 38.1 (C-1), 27.4 (C-2), 79.0 (C-3), 38.7 (C-4), 55.3 (C-5), 18.3 (C-6), 34.3 (C-7), 40.8 (C-8), 50.4 (C-9), 37.2 (C-10), 20.9 (C-11), 25.1 (C-12), 38.9 (C-13), 42.8 (C-14), 27.4 (C-15), 35.6 (C-16), 43.0 (C-17), 48.3 (C-18), 48.0 (C-19), 151.0 (C-20), 29.8 (C-21), 40.0 (C-22), 28.0 (C-23), 15.4 (C-24), 16.1 (C-25), 16.0 (C-26), 14.5 (C-27), 18.0 (C-28), 109.3 (C-29), 19.3 (C-30) (Mahato and Kundu, 1994).

5-Hydroxy-7,4'-dimethoxyflavone (a) and **eupatorin (b) (10)**: Yellow powder; δ ¹H-NMR (Acetone-*d*₆, 600 MHz): 13.14 (1H, *s*, OH-5b), 9.13 (1H, *s*, OH-3'b) / 12.68 (1H, *s*, OH-5a), / 6.62 (1H, *s*, H-3a and 3b), 6.30 (1H, *d*, *J* = 2.2 Hz, H-6a), 6.61 (1H, *d*, *J* = 2.2 Hz, H-8a), 6.62 (1H, *s*, H-8b), 3.87 (3H, *s*, 7-OMe-a) / 3.88 (3H, *s*, 4'-OMe-a), 3.90 (3H, *s*, 6-OMe-b) / 3.91 (3H, *s*, 7-OMe-b) / 3.95 (3H, *s*, 4'-OMe-b). ¹³C-NMR (Acetone-*d*₆, 150 MHz): 103.2 (C-3a and 3b), 178.7 (C-4a) / 182.6 (C-4b), 97.6 (C-6a), 91.9 (C-8a) /, 111.0 (C-3'a and C-5'a), 114.5 (C-6'b). (Mangoyi *et al.*, 2015; Ramaraj *et al.*, 2018).

Apigenin (11) : yellow powder ; δ ¹H-NMR (Methanol-*d*₄, 500 MHz) : 6.61 (1H, *s*, H-3), 6.22 (1H, *d*, *J* = 2.1 Hz, H-6), 6.47 (1H, *d*, *J* = 2.1 Hz, H-8), 7.87 (2H, *d*, *J* = 8.4 Hz, H-2'/H-6'), 6.95 (2H, *d*, *J* = 8.4 Hz, H-3'/H-5'). ¹³C-NMR (Methanol-*d*₄, 125 MHz) : 164.9 (C-2), 102.4 (C-3), 182.5 (C-4), 161.8 (C-5), 98.9 (C-6), 164.8 (C-7), 93.7 (C-8), 158.06 (C-9), 103.8 (C-10), 121.8 (C-1'), 128.0 (C-2'/C-6'), 115.6 (C-3'/C-5'), 161.4 (C-4') (Fajriah *et al.*, 2016).

13²-Epi-phaeophorbide-A ethyl ester (12) : green powder ; δ ¹H-NMR (Acetone-*d*₆, 500 MHz) : 3.44 (3H, *s*, H-2¹), 8.10 (1H, *dd*, *J* = 17.8; 11.6 Hz, H-3¹), 6.34 (1H, *dd*, *J* = 11.6; 1.4 Hz, H-3^{2a}) / 6.20 (1H, *dd*, *J* = 11.6; 1.4 Hz, H-3^{2b}), 9.39 (1H, *s*, H-5), 3.15 (3H, *s*, H-7¹), 3.64 (2H, *m*, H-8¹), 1.64 (3H, *t*, *J* = 7.5 Hz, H-8²), 9.68 (1H, *s*, H-10), 3.65 (3H, *s*, H-12¹), 6.25 (1H, *s*, H-13²), 3.89 (3H, *s*, H-13⁴), 3.94 (2H, *q*, *J* = 7.1 Hz, H-17⁴), 1.01 (3H, *t*, *J* = 7.1 Hz, H-17⁵), 4.66 (1H, *q*, *J* = 7.5 ; 2.2 Hz, H-18), 1.85 (3H, *d*, *J* = 7.3 Hz, H-18¹), 8.90 (1H, *s*, H-20). ¹³C-NMR (Acetone-*d*₆, 125 MHz): 142.1 (C-1), 131.9 (C-2), 12.1 (C-2¹), 136.1 (C-3), 129.0 (C-3¹), 122.7 (C-3²), 136.2 (C-4), 97.5 (C-5), 155.7 (C-6), 136.2 (C-7), 11.2 (C-7¹), 145.2 (C-8), 19.4 (C-8¹), 17.4

(C-8²), 151.0 (C-9), 104.4 (C-10), 137.8 (C-11), 129.0 (C-12), 12.1 (C-12¹), 128.3 (C-13), 189.3 (C-13¹), 64.8 (C-13²), 169,8 (C-13³), 52.9 (C-13⁴), 149.7 (C-14), 105.0 (C-15), 161,5 (C-16), 51.2 (C-17), 30.0 (C-17¹), 31.1 (C-17²), 173.3 (C-17³), 59.8 (C-17⁴), 13.4 (C-17⁵), 50.2 (C-18), 23.1 (C-18¹), 172.3 (C-19), 93.2 (C-20) ([Camron et al., 1972](#) ; [Sousa et al., 2018](#)).

Constituants chimiques des feuilles et des racines de *Lantana camara* Linn (Verbenaceae)
présentant une bonne activité antiplasmodiale *in vitro* et de bonnes propriétés ADMET

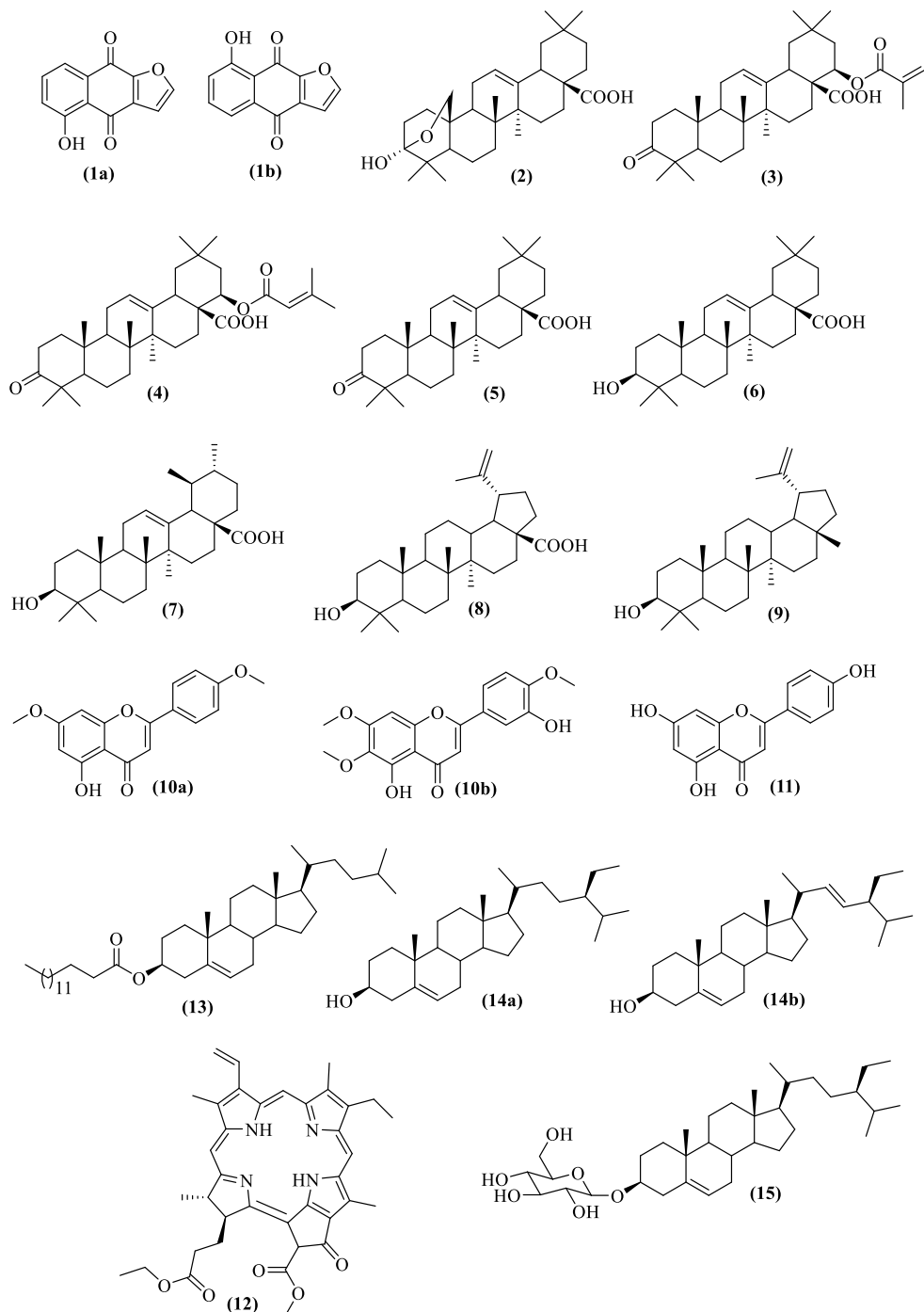


Figure 13: Structures of compounds isolated from *L. camara*.

Diodantunezone and isodiodantunezone (**1a** + **1b**) were isolated as an inseparable mixture of isomers from *Lanthana achyranthifolia* (Dominguez *et al.*, 1983). Their structures are supported herein by their NMR data (Figures S2–S7) and furthermore by the mass spectrometry through the interpretation of the molecular weight and the characteristic fragment ions obtained by MS/MS (Figure 14). The positive ion mode was selected due to its better sensitivity and separation, and six major peaks were observed. The protonated ion $[M + H]^+$ peak was detected at m/z 215.0 (Figure 14). Its MS/MS spectrum revealed a series of characteristic fragments at m/z 215.0 (1), 196.9 (2), 187.1 (3), 159.1 (4), 121.1 (5), and 95.0 (6), attributable to 1,4-furanoanthraquinones bearing phenolic groups (Stensen and Jensen, 1995; Ye *et al.*, 2007; Zhan *et al.*, 2016), confirming the structures of diodantunezone and isodiodantunezone (**1a** + **1b**) (Scheme 13).

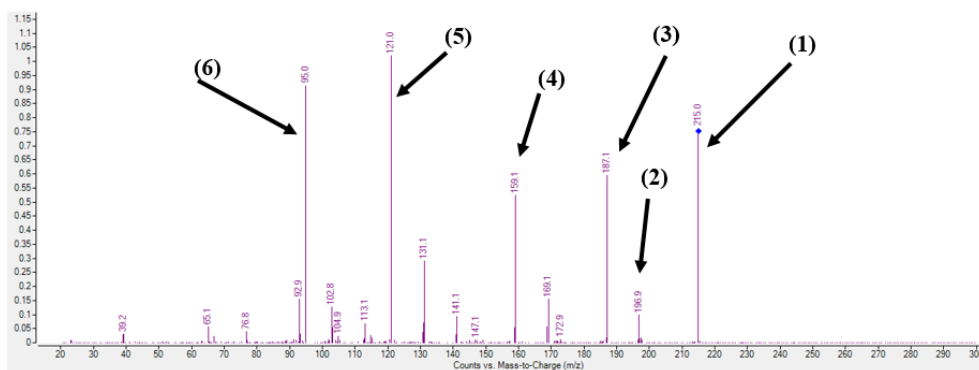
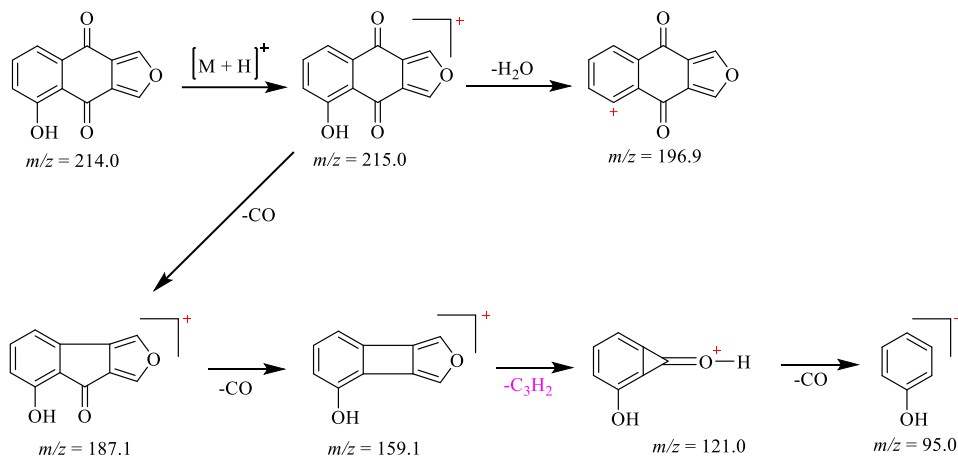


Figure 14: ESI-MS/MS mass spectrum of diodantunezone and isodiodantunezone (**1a** + **1b**).

The mixture of isodiodantunezone and diodantunezone (**1a** + **1b**) was identified in fraction RF₂ of the root extract of *L. camara* (Figure 15). Indeed, the interpretation of ESI-MS/MS data obtained from the positive electrospray mode of the fraction RF₂ allowed the identification of the major fragments from the mixture (**1a** + **1b**), especially the sodium adduct peak $[M + Na]^+$ at m/z 237.2, and those at m/z 187.1, 159.1 (4), 121.1 (5), and 95.0 (6), hence confirming the presence of diodantunezone and isodiodantunezone (**1a** + **1b**) in this fraction.



Scheme 13: MS/MS fragmentation pathway of diodantunezone and isodiodantunezone (**1a** + **1b**).

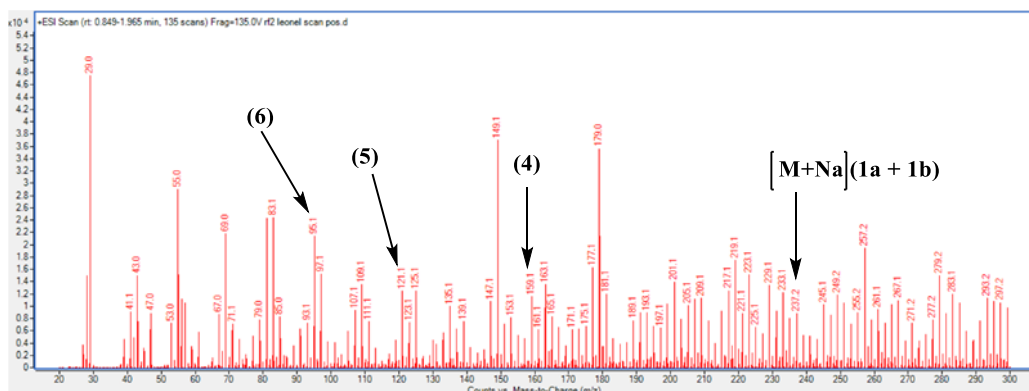


Figure 15: ESI-MS/MS mass spectrum of the fraction RF₂ from the roots of *L. camara*

4.2. Antiplasmodial results

Crude extracts, fractions, and compounds from *L. camara* were tested *in vitro* for their antiplasmodial potency against both chloroquine-sensitive (*Pf3D7*) and multidrug-resistant (*PfDd2*) strains of *P. falciparum*. The results obtained were classified based on the classification criteria [$IC_{50} \leq 5 \mu g/mL$: pronounced activity; $5 < IC_{50} \leq 10 \mu g/mL$: good activity; $10 < IC_{50} \leq 20 \mu g/mL$: moderate activity; $20 < IC_{50} \leq 40 \mu g/mL$: low activity; $IC_{50} > 40 \mu g/mL$: inactive]. previously described (Muganza *et al.*, 2016). The findings indicated that the root extract (REBLC) exhibited moderate activity against both *Pf3D7* and *PfDd2*, while the leaf extract (FEBLC) exhibited

moderate activity against *Pf*3D7 and low activity against *Pf*Dd2 (Table 19). In a previous study, the dichloromethane-methanol extract of *L. camara* leaves from South Africa also demonstrated moderate activity against the *Pf*D10 strain, with an IC₅₀ of 11 µg/mL (Tajbakhsh *et al.*, 2021).

Importantly, fractions obtained from both extracts displayed good to moderate antiplasmodial activity against both strains of *P. falciparum*, with IC₅₀ values ranging from 7.73 to > 30.63 µg/mL (Figures 16 and 17; Table 20). Out of the nine fractions assessed, six exhibited moderate antiplasmodial activity against *Pf*3D7, while four demonstrated moderate activity against *Pf*Dd2. Interestingly, fraction R₂LC from roots displayed good activity against *Pf*Dd2, while fraction FFALC from the leaves displayed good activity against *Pf*3D7 and was therefore subjected to CC. Overall, 09 isolated compounds were assessed against both strains and exhibited varying degrees of activity with IC₅₀ values ranging from 8.51 to 140.82 µM on *Pf*3D7 and from 6.05 to 71.40 µM on *Pf*Dd2 (Table 21). Among the tested compounds, oleanonic acid (**5**) displayed moderate activity against *Pf*3D7 with an IC₅₀ value of 24 µM, and good activity against *Pf*Dd2 with an IC₅₀ value of 20.79 µM. Interestingly, the mixture of diodantunezone (**1a**) and isodiodantunezone (**1b**) was the most active on both strains, with good (IC₅₀ 14.13 µM) and strong (IC₅₀ 6.05 µM) activity against *Pf*3D7 and *Pf*Dd2, respectively (Table 21). Besides, we observed that compound (12) exhibited notable activity against the susceptible strains (3D7) of *P. falciparum*, achieving an IC₅₀ value of 8.51 µM. However, when compared to established antimalarial standards, this compound was found to be significantly less potent, 430-fold less effective on the sensitive (3D7) strains. Moreover, when comparing the efficacy of isolated active chemicals against multidrug-resistant strains (Dd₂), artemisinin and chloroquine were observed to be 121-fold and 10.80-fold more potent than the most active isolated compound. Despite its lower potency in comparison to existing therapies, the activity of the prioritised isolated compound against resistant strains is particularly noteworthy. This observation suggests that it may operate via a novel mechanism of action, presenting a potential platform for further optimization and development. Nonetheless, it is important to underscore the considerable efficacy gap that remains, highlighting an urgent need for accelerated research aimed at enhancing the activity of such compounds. Due to their interesting potency against multidrug-resistant strains, oleanonic acid (**5**), diodantunezone (**1a**), and isodiodantunezone (**1b**) could represent good candidates for further studies, such as structure-activity relationship, pharmacodynamics, and pharmacokinetics studies, before *in vivo* validation of antimalarial efficacy using a malaria murine model. We believe that the strong antiplasmodial potency of these compounds is attributable to the existence of the furan ring and the phenolic group, as these skeletons promote the generation of free radicals, leading to parasite death. To the best of our knowledge, this is the first

report documenting the antiplasmodial activity and selectivity of *L. camara* extracts, fractions, and compounds.

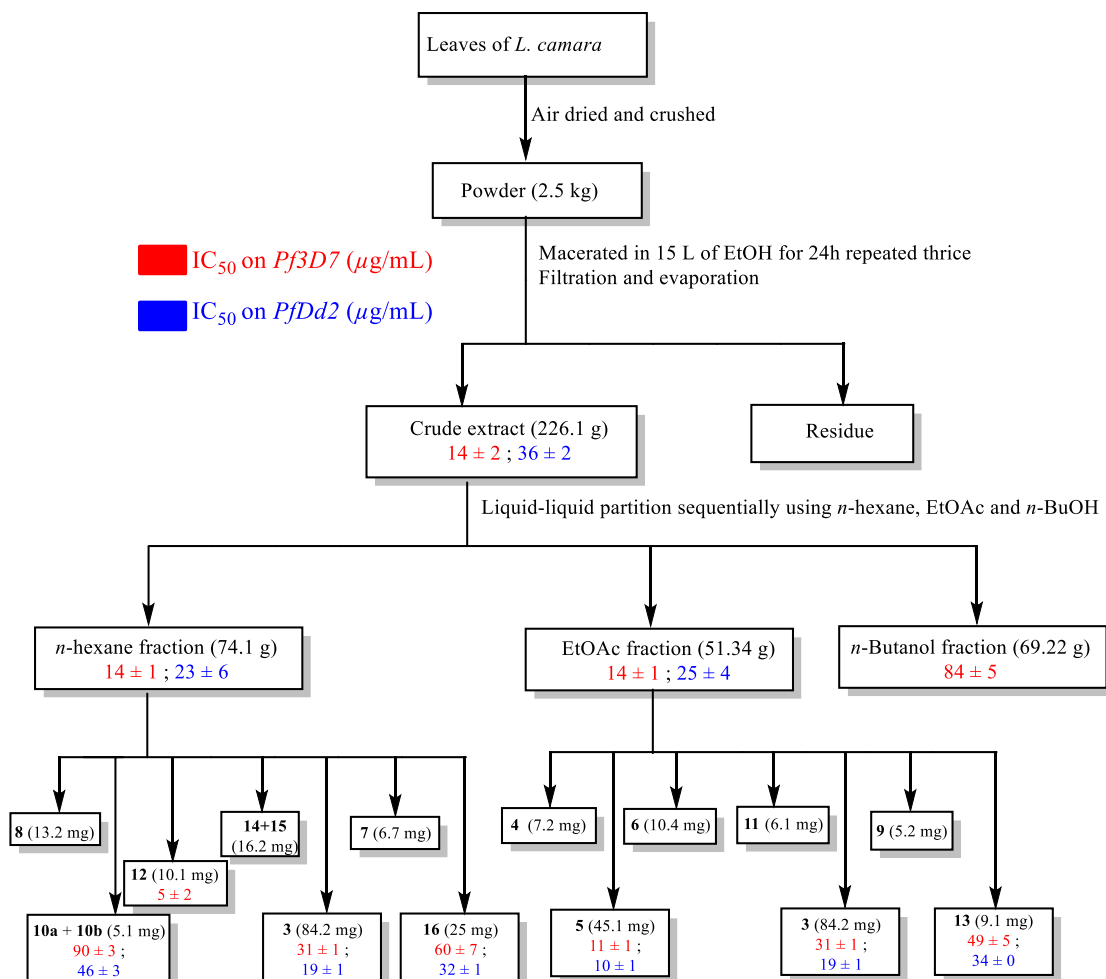


Figure 16: Protocol of extraction and isolation of compounds from leaves of *L. camara*

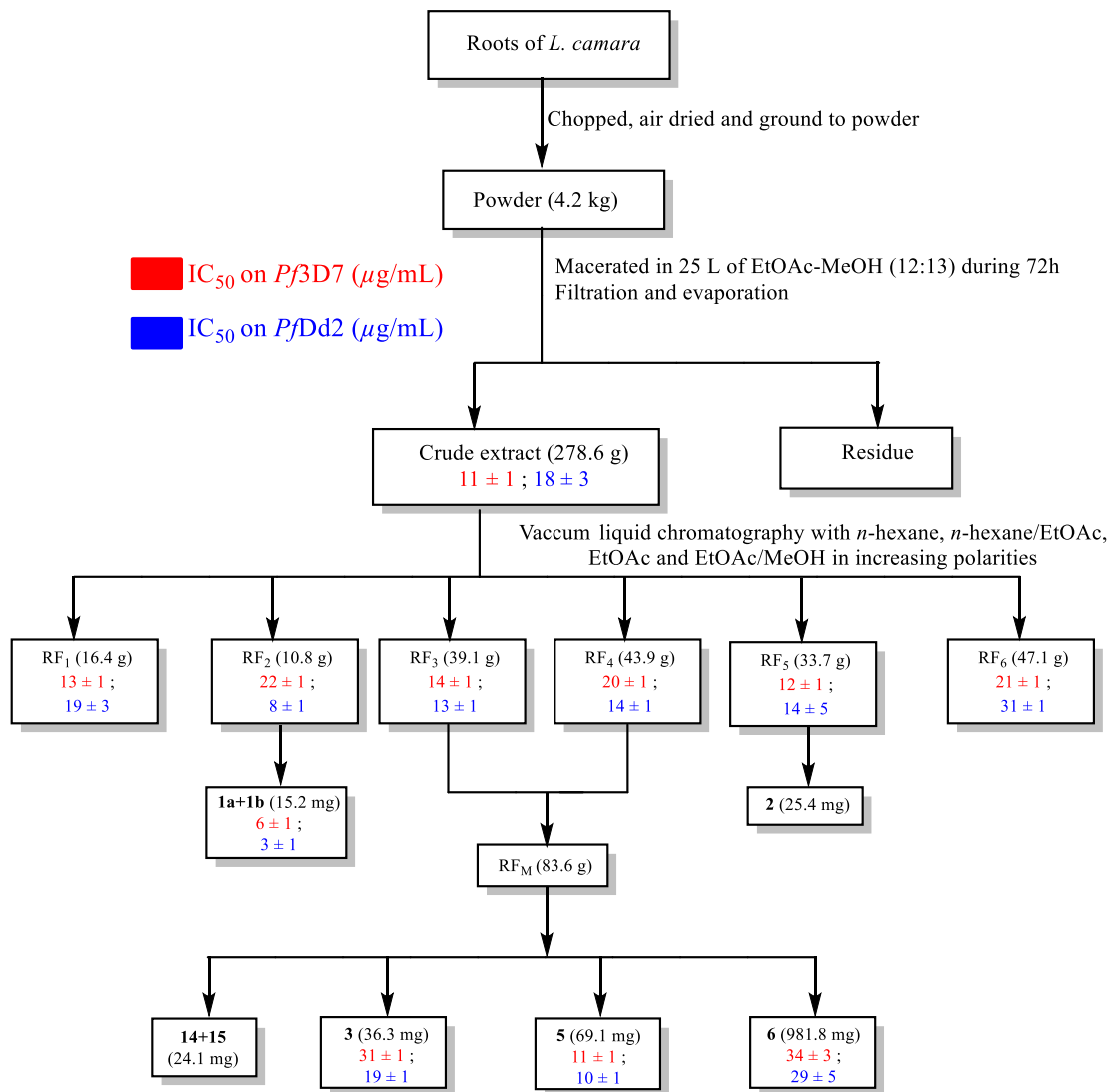


Figure 17: Protocol of extraction and isolation of compounds from roots of *L. camara*

4.3. Cytotoxicity results

The *in vitro* cytotoxicity assay revealed that some isolated compounds **1a + 1b**, **3**, **4**, **10a + 10b**, **13**, and **15** exhibited no toxicity, with half-maximal cytotoxic concentrations (CC₅₀) values greater than 100 μg/mL (Table 22). Compounds **2**, **5**, and **6** demonstrated varying levels of inhibition, with CC₅₀ values recorded between

16.71 to 31.98 $\mu\text{g/mL}$. These results suggest that *L. camara* is a potential source of non-toxic molecules, making it a promising candidate for further investigation in the search for novel, potent, and selective antimalarial chemotypes.

4.4. Haemolysis results

The haemolytic effect of the compounds was evaluated to assess their selectivity against erythrocytes (the parasite's host) and their specificity for intraerythrocytic *P. falciparum*. The results showed that antiplasmodial hit compounds exhibited very low haemolysis percentages, ranging from 1.59 to 37.16% at a single concentration of 200 $\mu\text{g/mL}$, compared to the standard control Triton X-100 (100% haemolysis) (Figures 18 and 19). These results suggest that *L. camara* is a promising source of non-toxic molecules that could contribute to the development of novel and safe antimalarial drugs.

Table 18: Antiplasmodial activity and resistance index of leaf and root extracts of *L. camara* against *Plasmodium falciparum* strains.

Plants parts	Crude extracts code	Antiplasmodial activity $\text{IC}_{50} \pm \text{SD} (\mu\text{g/mL})$		Resistance Index: $\text{IC}_{50}\text{PfDd2}/\text{IC}_{50}\text{Pf3D7}$
		<i>Pf3D7</i>	<i>PfDd2</i>	
Leaves	FEBC	14.31 ± 1.68	35.95 ± 2.21	2.51
Roots	REBC	11.36 ± 0.59	18.07 ± 3.11	1.59
Positive Control	Artemisinin (μM)	0.03 ± 0.00	0.05 ± 0.01	1.66
	Chloroquine (μM)	0.02 ± 0.00	0.56 ± 0.10	28

Table 18: Antiplasmodial activity and resistance index of fractions from leaf and root extracts of *L. camara* against *Plasmodium falciparum* strains.

Plants parts	Fraction codes	Antiplasmodial activity $\text{IC}_{50} \pm \text{SD} (\mu\text{g/mL})$		Resistance Index: $\text{IC}_{50}\text{PfDd2}/\text{IC}_{50}\text{Pf3D7}$
		<i>Pf3D7</i>	<i>PfDd2</i>	
Leaves	FFHLC	14.30 ± 1.54	22.69 ± 5.99	1.58
	FFALC	13.89 ± 0.98	25.41 ± 4.2284	1.82

Constituants chimiques des feuilles et des racines de *Lantana camara* Linn (Verbenaceae)
présentant une bonne activité antiplasmodiale *in vitro* et de bonnes propriétés ADMET

	Ffnbu	84.49 ± 4.50	> 100	-
Roots	R ₁ LC	12.90 ± 0.97	18.86 ± 3.35	1.46
	R ₂ LC	21.90 ± 0.54	7.73 ± 1.10	0.35
	R ₃ LC	14.34 ± 1.32	13.22 ± 0.75	0.92
	R ₄ LC	19.91 ± 0.18	14.37 ± 0.36	0.72
	R ₅ LC	11.94 ± 0.19	13.80 ± 4.90	1.15
	R ₆ LC	21.71 ± 1.07	30.63 ± 0.98	1.10
Positive Control	Artemisinin (μM)	0.03 ± 0.00	0.05 ± 0.01	1.66
	Chloroquine (μM)	0.02 ± 0.00	0.56 ± 0.10	28

Table 19: Antiplasmodial activity and resistance index of some isolated compounds from *L. camara* against *Plasmodium falciparum* strains.

Plants parts	Compounds	Antiplasmodial activity		Resistance Index:
		IC ₅₀ ± SD (μM)		IC ₅₀ <i>PfDd2</i> /IC ₅₀ <i>Pf3D7</i>
		<i>Pf3D7</i>	<i>PfDd2</i>	
Leaves	3	55.57 ± 1.82	34.49 ± 0.07	0.62
	5	24.60 ± 1.34	20.79 ± 2.62	0.84
	10a + 10b	140.82 ± 4.36	71.40 ± 4.03	0.50
	13	79.54 ± 8.16	55.77 ± 0.16	0.70
	15	104.13 ± 11.68	55.24 ± 1.09	0.53
Roots	1a + 1b	14.13 ± 1.70	6.05 ± 0.81	0.42
	5	24.60 ± 1.34	20.79 ± 2.62	0.84
	6	74.95 ± 7.39	64.67 ± 10.28	0.86
	12	8.51 ± 3.67	-	0.54
Positive Control	Artemisinin (μM)	0.03 ± 0.00	0.05 ± 0.01	1.66
	Chloroquine (μM)	0.02 ± 0.00	0.56 ± 0.10	28

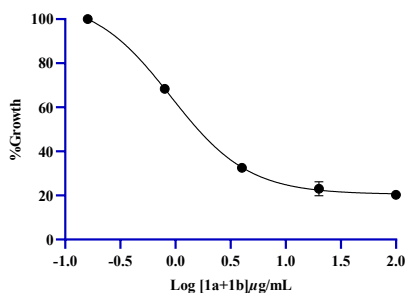
Table 20: *In vitro* cytotoxicity of some compounds isolated from *L. camara* against VERO cells.

Compounds	CC50 ± SD (μg/mL)	SI	
		<i>Pf3D7</i>	<i>PfDd2</i>
1a + 1b	> 100	> 16.52	> 38.61
2	17.71 ± 1.66	-	-
3	> 100	> 3.25	> 5.25
4	> 100	-	-

Constituants chimiques des feuilles et des racines de *Lantana camara* Linn (Verbenaceae)
présentant une bonne activité antiplasmodiale *in vitro* et de bonnes propriétés ADMET

	5	30.33 ± 1.64	2.71	3.21
	6	18.87 ± 2.16	0.55	0.63
	10a + 10b	> 100	> 1.10	> 2.18
	13	> 100	> 2.06	> 2.93
	15	> 100	> 1.66	> 3.14
Positive Control	PODO (μM)	0.016 ± 0.001	-	-

Concentration-response curves of mixture (1a+1b) on multiresistant strain (PfDd2) of *P. falciparum*



Concentration-response curves of mixture (1a+1b) on chloroquine-sensitive strain (Pf3D7) of *P. falciparum*

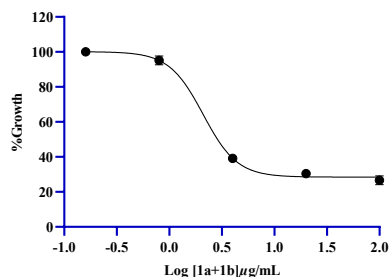


Figure 18: Concentration-response curves of compound LCR₂ (**2**) against multiresistant (*PfDd2*) and sensitive (*Pf3D7*) strains of *Plasmodium falciparum*. Data were normalized to percent control activity and median inhibitory concentrations (IC_{50s}) calculated using Prism 8.0 software (GraphPad) with data fitted by nonlinear regression to the variable slope sigmoidal dose-response formula $y = 100/[1 + 10(\log IC_{50} - x) H]$, where H is the Hill coefficient or slope factor.

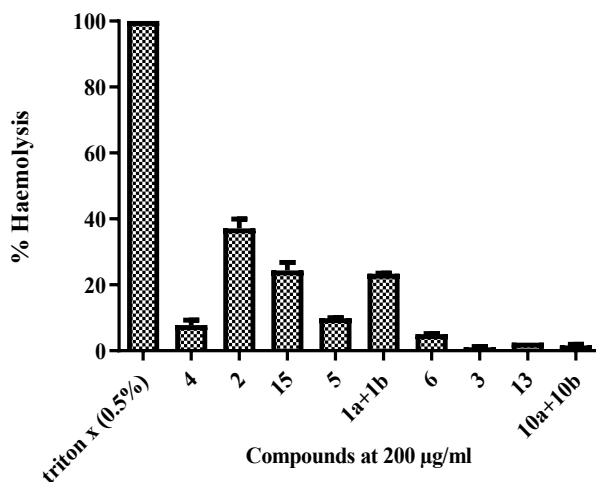
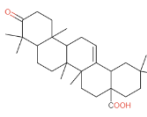
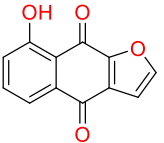
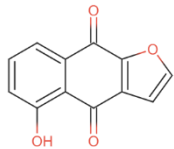
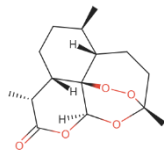
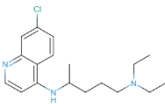


Figure 19: Histogram representing the percentage of haemolysis (cytotoxicity on erythrocytes) of some isolated compounds

5. Computer-based forecasting of pharmacokinetic characteristics and drug-like attributes

Table 21: Computer-based forecasting of the pharmacokinetic characteristics and drug-like attributes of the most promising antiplasmodial molecules.

Constituants chimiques des feuilles et des racines de *Lantana camara* Linn (Verbenaceae) présentant une bonne activité antiplasmodiale *in vitro* et de bonnes propriétés ADMET

Model Name	Predicted Value					Unit/classification
						
	5	1b	1a	Artemisinin	Chloroquine	
Absorption						
Water solubility	-4.023	-2.763	-2.651	-3.678	-4.249	Numeric (log mol/L)
Caco2 permeability	1.303	0.969	1.07	1.295	1.624	Numeric (log Papp in 10-6 cm/s)
Intestinal absorption (human)	100	95.921	95.787	97.543	89.95	Numeric (% Absorbed)
Skin Permeability	-2.726	-2.912	-2.926	-3.158	-2.679	Numeric (log Kp)
P-glycoprotein substrate	No	Yes	Yes	No	Yes	Categorical (Yes/No)
P-glycoprotein I inhibitor	No	No	No	No	No	Categorical (Yes/No)
P-glycoprotein II inhibitor	Yes	No	No	No	No	Categorical (Yes/No)
Distribution						

Constituants chimiques des feuilles et des racines de *Lantana camara* Linn (Verbenaceae) présentant une bonne activité antiplasmodiale *in vitro* et de bonnes propriétés ADMET

VDss (human)	-0.968	0.092	-0.053	0.457	1.332	Numeric (log L/kg)
Fraction unbound (human)	0	0.357	0.364	0.4	0.191	Numeric (Fu)
BBB permeability	-0.274	-0.083	-0.08	0.235	0.349	Numeric (log BB)
CNS permeability	-0.992	-2.81	-2.809	-2.909	-2.191	Numeric (log PS)
Metabolism						
CYP2D6 substrate	No	No	No	No	Yes	Categorical (Yes/No)
CYP3A4 substrate	Yes	No	No	Yes	Yes	Categorical (Yes/No)
CYP1A2 inhibitor	No	Yes	Yes	Yes	No	Categorical (Yes/No)
CYP2C19 inhibitor	No	No	No	No	No	Categorical (Yes/No)
CYP2C9 inhibitor	No	No	No	No	No	Categorical (Yes/No)
CYP2D6 inhibitor	No	No	No	No	Yes	Categorical (Yes/No)
CYP3A4 inhibitor	No	No	No	No	No	Categorical (Yes/No)
Excretion						
Total Clearance	-0.133	0.005	0.041	0.98	1.092	Numeric (log mL/min/kg)
Renal OCT2 substrate	No	No	No	No	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity						

Constituants chimiques des feuilles et des racines de *Lantana camara* Linn (Verbenaceae) présentant une bonne activité antiplasmodiale *in vitro* et de bonnes propriétés ADMET

AMES toxicity	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Categorical (Yes/No)
Max. tolerated dose (human)	0.571	0.237	0.098	0.065	-0.167	Numeric (log mg/kg/day)
hERG I inhibitor	No	No	No	No	No	Categorical (Yes/No)
hERG II inhibitor	No	No	No	No	Yes	Categorical (Yes/No)
Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.679	1.942	2.107	2.459	2.85	Numeric (mol/kg)
Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.169	1.349	1.494	1	1.026	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Hepatotoxicity	No	No	No	No	Yes	Categorical (Yes/No)
Skin Sensitization	No	No	No	No	No	Categorical (Yes/No)
<i>T. pyriformis</i> toxicity	0.286	1.037	0.942	0.322	1.558	Numeric (log ug/L)
Minnow toxicity	-1.794	0.878	0.992	1.406	0.747	Numeric (log mM)

The pharmacokinetics properties (ADMET) of the promising active compounds were assessed to support their further use as drug candidates. As a result, compounds **1a**, **1b**, and **5**, which meet all the assessed bioavailability criteria, exhibit an intestinal absorption rate exceeding 92%, as shown in Table 23 (100% for compound **5**, 95.787% for compound **1a**, and 95.921% for compound **1b**). The non-saturable nature of the digestive tract membrane allows these lead compounds to pass through easily via passive transport. Importantly, their skin permeability values indicate suitability for intradermal or transdermal delivery (-2.726 for compound **5**, -2.926 for compound **1a**, and -2.912 for compound **1b**). Besides, the lower the log Kp value, the reduced skin permeability of a molecule. The compounds analysed show favourable pharmacokinetics for oral or topical administration due to their high intestinal absorption rate (HIA > 90%) and good skin permeability (log Kp > -2.5) (Daoui *et al.* 2022; Fouedjou *et al.* 2022). The prediction of water solubility is a crucial criterion in the *in vitro* drug optimization stage (Xiong *et al.*, 2021; Dzeumo *et al.*, 2022), and assessing this parameter indicates that all the investigated compounds exhibit water solubility values of -4.023, -2.763, and -2.651 for compounds **5**, **1b**, and **1a**, respectively, which are more favourable than those of chloroquine (-4.249) and artemisinin (-3.678) used as reference.

The volume of distribution (VDss) for compounds exceeding 1.1 kg⁻¹ indicates storage in body compartments or strong binding affinity. All tested compounds, except compound **5**, had VDss values below this threshold, while compounds **1a** and **1b** exhibited plasma distribution (log VDss < -0.15), with values of -0.053 and 0.092, respectively. In contrast, compound **5** had a higher VDss, suggesting tissue distribution. In addition, the unbound fractions of compounds **1a** and **1b** (0.364 and 0.357, respectively) exceeded 1/5, indicating that only this portion can interact with pharmacological target proteins, including enzymes, receptors, and channels. This fraction is also capable of diffusing between plasma and tissues, thereby underscoring its significant antiplasmodial activity.

The limited permeability of the blood-brain barrier (BBB) and the central nervous system (CNS) serves to safeguard these areas from harmful molecules. The log PS and log BB values for compounds **5**, **1a**, and **1b** (-0.274, -0.083, and -0.08, respectively) are all below 0, indicating that only minimal quantities of these substances will penetrate these biological compartments. Moreover, low BBB permeability suggests sluggish transport into the brain, along with slow clearance from it for compounds that exhibit relatively high brain penetration.

Cytochrome P450 (CYP450) interacts with various molecules that can activate or inhibit enzymes. In adults, the main CYP families for drug metabolism are CYP 1, 2, and 3, with 70% of liver cytochromes made up of seven key isoenzymes: CYP 1A2,

2A6, 2B6, 2C, 2D6, 2E1, and 3A (Fouedjou *et al.*, 2022). Moreover, we assessed the interactions of cytochrome P450 (CYP) with candidate drug molecules in relation to five enzymes: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4, which are crucial for drug metabolism (Fouedjou *et al.*, 2022; Daoui *et al.*, 2021) and the results as depicted in Table 23 show that none of the compounds are metabolized by CYP2D6, while only compound **5** was shown to be oxidized by CYP3A4. Additionally, except for compounds **1a** and **1b**, which inhibit CYP1A2, the remaining compounds do not inhibit the four cytochrome enzymes: 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4. Isoform 3A4 plays a pivotal role in drug metabolism in the human body, indicating that the structures of compounds **5**, **1a**, and **1b** are well-suited for metabolic processes within humans. In contrast, the total clearance ($\text{Lol mL min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$) of compound **5** was < 0 , indicating that its half-life is greater than those of the other compounds. Referring to the selectivity prediction, compounds **5**, **1a**, and **1b**, with high LOAELs (2.169, 1.494, and 1.349, respectively), are less susceptible to chronic intoxication. Moreover, the AMES test and evaluations of hepatotoxicity showed that the structures of compounds **5**, **1a**, and **1b** do not contribute to the hepatotoxicity or other undesirable side effects (Figure 19). Consequently, these molecules can serve as promising initial candidates for effective antimalarial drug development.

6. Conclusion

The antiplasmodial evaluation of *L. camara* extract provides robust scientific validation for its traditional use in malaria treatment. Notably, the identified furanonaphthoquinones and triterpenoids could play a significant role in malaria drug discovery. Among the compounds assessed, the binary mixture of diodantunezone and isodiodantunezone demonstrated the highest antiplasmodial activity, particularly effective against chloroquine-resistant strains of *Plasmodium falciparum*. These findings pave the way for the development of enhanced traditional medicines (ETMs), contributing to improved health outcomes and living standards in affected communities. Further research should focus on the one hand, on the *in vitro* study of the decoction form of *L. camara* (the traditionally used form), and, on the other hand, on the antiplasmodial activity of diodantunezone and isodiodantunezone individually, to determine whether either isomer exhibits an intrinsic activity that may exceed that of the mixture. Additionally, investigating their pharmaco-modulations through hits-to-lead optimization can populate the drug discovery pipeline with innovative, naturally derived antimalarial chemical pharmacophores.

Data availability

All data generated for this study are included in the article/supplementary material.

Declaration of competing interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors thank the Yaoundé-Bielefeld Graduate School of Natural Products with Antiparasitic and Antibacterial activities (YaBiNaPa project N° 57561808) for materials support and the Laboratory of Chemistry of Natural Molecules, University of Liège, Gembloux Agro-Bio Tech (Belgium) for their scientific contribution. The contribution of Mr. Victor Nana, an experienced and retired botanist at the National Herbarium of Cameroon for plant collection and identification, is also duly acknowledged.

CrediT authorship contribution statement

Pierre Leonel K. Tafoku Taguimjeu: Investigation, software, visualization, validation, data curation, writing original draft and review. **Mariscal Brice Tchatat Tali:** Antiplasmodial assay, computational experiments, data curation, wrote the original draft and review. **Kevine Johane Jumeta Dongmo:** Investigation, data curation and methodology. **Yannick Stéphane Fotsing Fongang:** Conception, design, validation, methodology, supervision, validation, critical review & editing. **Marie-Laure Fauconnier:** Design, methodology, validation, critical review & editing. **Bruno Ndjakou Lenta:** Investigation, funding acquisition, validation and editing. **Fabrice Fekam Boyom:** Conceptualization, validation, supervision and review. **Norbert Sewald:** Validation, funding acquisition, and review. **Silvère Augustin Ngouela:** Conception, design, validation, methodology and review. All authors have read, edited and approved the final submitted manuscript.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

Supplementary Material

The Supplementary Material for this study can be found online at <https://doi:10.1016/j.sajb.2025.07.039>.

L'étude de *Lantana camara* a porté sur les extraits obtenus par macération à l'aide de solvants de polarités variées, une méthode particulièrement adaptée à l'extraction des métabolites secondaires non volatils tels que les triterpénoïdes, les flavonoïdes et autres composés phénoliques. Ces molécules, généralement non volatiles, nécessitent des procédés doux afin de préserver leur structure et leur activité biologique. Cette approche a permis d'établir le profil phytochimique global de l'espèce et de mettre en évidence sa richesse en composés bioactifs.

Dans la continuité de ce travail, le chapitre 4 s'intéresse à *Croton sylvaticus*, une espèce dont l'inhalation des vapeurs issues de décoctions et d'infusions est traditionnellement utilisée pour traiter le paludisme. Cette pratique suggère que les composés volatils de l'espèce possèdent des propriétés antiplasmodiales. L'extraction des huiles essentielles a donc été privilégiée afin d'isoler, de caractériser et d'évaluer le potentiel antiplasmodial de cette fraction spécifique, non accessible par macération.

L'association de ces deux approches traduit une démarche expérimentale cohérente visant à explorer la complémentarité entre les fractions volatiles et non volatiles du métabolome végétal. Cette stratégie intégrée a permis de mieux appréhender la diversité chimique et fonctionnelle des deux espèces étudiées, tout en contribuant à une compréhension globale de leur potentiel phytochimique et biologique.

CHAPITRE 5

**HUILE ESSENTIELLE DE *CROTON*
SYLVATICUS HOCHST. :
CARACTÉRISATION ET ACTIVITÉ
ANTIPLASMODIALE D'UN NOUVEAU
CHÉMOTYPE**

Ce chapitre met en lumière l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles issues de plantes aromatiques, un domaine de recherche en pleine expansion dans la lutte contre les maladies infectieuses, notamment le paludisme. Dans le contexte actuel où l'élimination de cette maladie demeure un objectif majeur de santé publique, le développement de nouveaux agents antipaludiques à double activité, capables de cibler simultanément les stades asexués et sexués de *Plasmodium falciparum*, apparaît comme une priorité stratégique.

Le rôle déterminant des produits naturels d'origine végétale dans la découverte de nouveaux antipaludiques a orienté nos investigations vers l'exploration des composés bioactifs à double activité présents dans les huiles essentielles de *Croton sylvaticus*, une plante médicinale traditionnellement employée dans le traitement du paludisme. Ces huiles essentielles, obtenues par hydrodistillation à partir des feuilles, de l'écorce du tronc et des racines, ont été caractérisées par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS).

Les résultats mettent en évidence l'existence d'un nouveau chémotype associé à l'huile essentielle des feuilles de *C. sylvaticus* et révèlent une activité antiplasmodiale duale particulièrement prononcée des huiles essentielles issues de l'écorce, agissant simultanément sur les stades asexués et sexués de *Plasmodium falciparum*. En outre, ces travaux apportent des éléments de compréhension des mécanismes d'action impliqués, renforçant ainsi la valeur pharmacologique et thérapeutique de cette espèce végétale dans la recherche de candidats-médicaments antipaludiques.

Ces travaux originaux, ayant fait l'objet d'une évaluation par les pairs, ont été publiés dans la revue scientifique *International Journal of Molecular Sciences* (<https://doi.org/10.3390/ijms26020858>).

Antiplasmodial activity of a new chemotype of *Croton sylvaticus* Hochst. essential oil

Pierre Leonel K. Tafokeu Taguimjeu ^{1,2}, Yannick Stéphane Fotsing Fongang ^{3,*}, Manon Genva ¹, Lahngong Methodius Shinyuy ^{4,5}, Jana Held ^{5,6}, Michel Frederich ⁴, Silvère Augustin Ngouela ² and Marie-Laure Fauconnier ^{1,*}

¹ Laboratory of Chemistry of Natural Molecules, Gembloux Agro Bio-Tech, University of Liège, 5030 Gembloux, Belgium; pltaguimjeu@uliege.be (P.L.K.T.T.); m.genva@uliege.be (M.G.); marie-laure.fauconnier@uliege.be (M.-L.F.)

² Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, University of Yaoundé I, P.O. Box 812 Yaoundé, Cameroon; sngouela@yahoo.fr (S.A.N.)

³ Department of Chemistry, Higher Teachers' Training College, The University of Maroua, P.O. Box 55 Maroua, Cameroon; fongangfys@yahoo.fr (Y.S.F.F.)

⁴ Laboratory of Pharmacognosy, Center for Interdisciplinary Research on Medicine (CIRM), University of Liège, 4000 Liège, Belgium; ms.lahngong@doct.uliege.be (L.M.S.); m.frederich@uliege.be (M.F.)

⁵ Institute of Tropical Medicine, University of Tübingen, 72074 Tübingen, Germany; jana.held@unituebingen.de (J.H.)

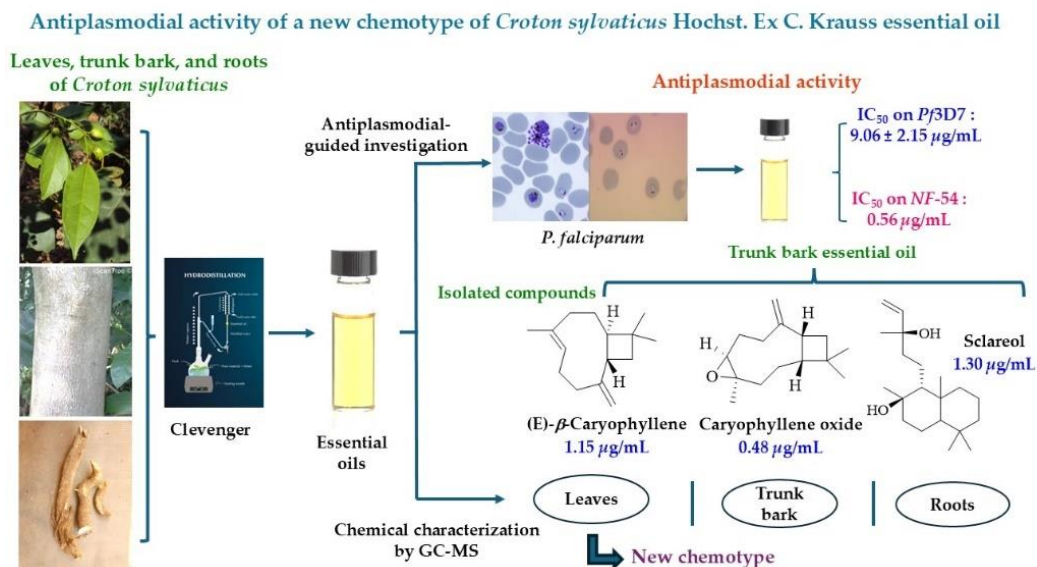
⁶ German Center for Infection Research, Partner Site Tübingen, 72074 Tuebingen, Germany; jana.held@unituebingen.de (J.H.)

*Correspondence: fongangfys@yahoo.fr (Y.S.F.F.); marie-laure.fauconnier@uliege.be (M.-L.F.); Tel.: +237-696-13-28-33 (Y.S.F.F.); +32-81-62-22-89 (M.-L.F.)

Highlights

- ✓ The discovery of a new chemotype of essential oil from leaves of *Croton Sylvaticus* from Cameroon, characterized by the dominance of farnesyl acetone, β -copaene-4- α -ol, β -cadinene, and α -humulene;
- ✓ The strong antiplasmodial potency of essential oils extracted from the trunk bark of *C. sylvaticus* against both the asexual (*Pf*3D7) and sexual (gametocyte – NF-54) stages of *P. falciparum* parasites, with IC₅₀ values of 9.06 and 0.56 μ g/mL, respectively, along with their modes of action;
- ✓ Caryophyllene oxide, (E)- β -caryophyllene, and sclareol, the major compounds of *C. sylvaticus* trunk bark essential oil, exhibit high antiplasmodial potency against the *Pf*3D7 strain, with IC₅₀ values of 0.48, 1.15, and 1.30 μ g/mL, respectively.

Graphical abstract



Abstract: *Croton sylvaticus*, a tropical African plant, is traditionally used to treat several diseases including fever, inflammation, and malaria. Essential oils (EOs) from the plant's leaves, roots, and trunk bark were obtained by hydrodistillation, and their chemical composition was analyzed by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). The major constituents identified were viridiflorene ($18.13 \pm 0.46\%$) in root EO, (E)- β -caryophyllene ($18.40 \pm 0.60\%$) in trunk bark EO, and farnesyl acetone ($15.26 \pm 0.25\%$) in leaf EO. Notably, Cameroonian *C. sylvaticus* leaf EO exhibited a distinct and newly described chemotype with high levels of farnesyl acetone, β -copaene-4- α -ol, β -cadinene, α -humulene, and *trans*-longipinocarveol. In vitro testing revealed significant antiplasmodial activity against *Plasmodium falciparum* asexual (Pf3D7) and sexual (NF-54 strain) stages, with trunk bark EO showing the highest potency (IC_{50} : $9.06 \pm 2.15 \mu\text{g/mL}$ for Pf3D7 and $0.56 \mu\text{g/mL}$ for gametocytes). These findings support the traditional antimalarial use of *C. sylvaticus* and represent the first chemical profile and antiplasmodial efficacy report for its root and trunk bark EOs against both parasite stages. To the best of our knowledge, we also report for the first time the antiplasmodial activity of an EO, which exerts significant action against both the asexual and sexual forms of *P. falciparum*.

Keywords: *Croton sylvaticus*; essential oils; *Plasmodium falciparum*; antiplasmodial; gametocytes.

1. Introduction

Malaria remains one of the most dangerous and life-threatening parasitic diseases that is transmitted from person to person by infected female *Anopheles* mosquito's bite (Tali *et al.*, 2023). Of the five protozoan parasites responsible for malaria in humans, *P. falciparum* is the most aggressive and is the primary cause of severe malaria cases; it also leads to the highest number of deaths in the World Health Organisation's African Region (OMS, 2021; Mianda *et al.*, 2022). In 2023, approximately 263 million cases of malaria accounted for approximately 597,000 deaths worldwide, with 95% of the cases occurring in Africa and 76% of deaths occurring in children under the age of 5 [4]. In Europe, approximately 6000 imported cases of malaria are recorded each year, of which 10% progress to severe malaria (OMS, 2024). The life cycle of *P. falciparum* is extremely complex and involves several stages, occurring both in the human host and in the vector (Sinha *et al.*, 2014). In humans, *P. falciparum* only undergoes the pre-erythrocytic phase in the liver, as it does not return to the liver after the erythrocytic phase. The exo-erythrocytic phase is carried out by other *Plasmodium* species. During asexual replication in the blood, however, a small fraction (less than 10% of the total asexual parasite population) differentiates to the transmission stages, referred to as gametocytes (Mianda *et al.*, 2022). They differentiate through five different stages (stage I to V), with mature stage V male (micro-) and female (macro-) gametocytes being fully differentiated and representing the only stage of the parasite capable of transmission from the human

host to the mosquito. Upon entering the mosquito, the micro- and macrogametes combine to create a diploid zygote, which subsequently transforms into a motile ookinete (Mianda *et al.*, 2022). The ookinete penetrates the gut wall, forming oocysts that mature over time and ultimately release sporozoites. The sporozoites then travel to the mosquito's salivary glands, where they are prepared to infect a human during a blood meal (Cox, 2010). In the context of malaria elimination, it is crucial to focus on the discovery and development of new antimalarials that ideally demonstrate dual activity, being effective against both the asexual and sexual forms of the *P. falciparum* pathogen. This involves synergistic efforts to study different sources of drugs in search of potent compounds with antiplasmodial activities (Mianda *et al.*, 2022). The prominent role of plant-derived natural products in antimalarial drug discovery (Dongmo *et al.*, 2023; Gouni *et al.*, 2024) has prompted us to seek dual bioactive substances from *C. sylvaticus*, a medicinal plant used in folk medicine to treat malaria.

The genus *Croton*, belonging to the Euphorbiaceae family, includes approximately 1300 species of herbs, trees, shrubs and sometimes lianas, predominantly found in warm tropical and temperate regions worldwide. Various *Croton* species have long been used in traditional medicine across Africa, South Asia, and South America to treat a range of conditions, including malaria, fever, dysentery, diabetes, cancers, digestive issues, wounds, inflammation, pain, and ulcers (Moremi *et al.*, 2021; Pimentel *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2018; Van Ee *et al.*, 2011). EOs extracted from these plants have also demonstrated biological activities such as antioxidant (Da costa *et al.*, 2022; Luu-Dam *et al.*, 2023), anti-inflammatory, cytotoxic (Luu-Dam *et al.*, 2023; Abreu *et al.*, 2020) antibacterial, antifungal (Araújo *et al.*, 2020; de Almeida *et al.*, 2013), anti-parasitic (Hiruma-Lima *et al.*, 2010), modulation of antibiotic (Leite *et al.*, 2017), anxiolytic (De Oliveira *et al.*, 2018), and pharmacological effects (Luu-Dam *et al.*, 2023). *C. sylvaticus*, also known as the forest fever-berry, is a deciduous tree with abundant foliage and a broad, spreading crown. It can reach heights of up to 25 m and is commonly found in moist forests, dense thickets, and at the edges of forests. A comprehensive review of the literature shows that *C. sylvaticus* has traditionally been used to treat or manage a variety of ailments (Maroyi, 2017; Schmelzer, 2008). In Tanzania, an infusion of the leaves or roots is consumed orally to treat malaria (Lovett *et al.*, 2006; Kapingu *et al.*, 2012) while in Kenya, stem bark infusions serve the same purpose (Beentje, 1994). In South Africa, decoctions made from the bark, leaves, or roots are used as traditional remedies for abdominal issues, swelling due to dropsy, fever, indigestion, internal inflammation, intestinal problems, rheumatism, and uterine conditions (Schmidt *et al.*, 2002; Bryant, 1966; Gerstner, 1941). Previous studies indicate that *C. sylvaticus* exhibits a broad spectrum of pharmacological effects, including antiplasmodial, antifungal, antibacterial, larvicidal, and anti-inflammatory activities (Gouni *et al.*, 2024; Xu *et al.*, 2018; Kapingu *et al.*, 2012; Frum et Viljoen, 2006).

EOs are intricate blends of volatile compounds, typically characterized by low molecular weight, with terpenes, alcohols, and phenylpropanoids being the primary

components (Fongang et Bankeu, 2020; Fongang *et al.*, 2021; Jugreet *et al.*, 2020). Several EOs have been reported to possess antiplasmodial, antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, antifungal, and antiviral activities (Araújo *et al.*, 2020, de Almeida *et al.*, 2013, Fongang *et al.*, 2021). Despite the large array of data available on EOs from other *Croton* species, knowledge about *C. sylvaticus* EOs remains scarce. The analysis of the EO obtained by hydrodistillation from the leaves of *C. sylvaticus* collected in South Africa revealed the presence of over fifty-two components, including sesquiterpenes/sesquiterpenoids, diterpenes/diterpenoids, and triterpenes/triterpenoids (Sadgrove *et al.*, 2019; Mwangi *et al.*, 1998). However, since the EOs composition is heavily affected by a range of factors, including environmental ones (Figueiredo *et al.*, 2008; Séguin *et al.*, 2023), investigating *C. sylvaticus* from Cameroon could provide new source of biologically active secondary metabolites. In this context, we investigate the chemical composition and the antiplasmodial activity of EOs obtained by hydrodistillation from the fresh leaves, roots, and trunk bark of *C. sylvaticus*. To our knowledge, no EOs from *Croton* species have yet been evaluated in vitro against the intra-erythrocytic asexual and sexual forms of *P. falciparum*. We also discuss the mode of action (MoA) of the active principles identified.

2. Results

2.1. Extraction of Essential Oils from *C. sylvaticus*

The hydrodistillation of fresh leaves, trunk bark, and roots from *C. sylvaticus* led to EO extraction yields of $0.70 \pm 0.02\%$ for the leaves, of $0.86 \pm 0.05\%$ for the trunk bark, and of $0.41 \pm 0.08\%$ for the roots.

2.2. Chemical Composition of Essential Oils from *C. sylvaticus*

The GC-MS analysis of EOs obtained from the different organs (leaves, roots, and trunk bark) of *C. sylvaticus* (Table 24) allowed the identification of fourteen to eighteen compounds in these EOs, which mainly consisted of sesquiterpenes, and diterpenoids. (E)- β -caryophyllene and viridiflorene were the major constituents in the trunk bark and root oil samples, while farnesyl acetone was the major constituent in the leaf oil. Other sesquiterpenes were also present in high proportions in all EO samples, such as caryophyllene oxide, α -humulene, δ -cadinene, β -cadinene, β -guaiane, spathulenol, and β -copaene-4 α -ol. All samples contained higher proportions of sesquiterpenes compared to sesquiterpenoids. Diterpenes were also highlighted as significant components, with sclareol being one of the major components of EOs from the trunk bark and roots, and farnesyl acetone of EOs from the leaves.

2.2.1. Root Essential Oil

The GC-MS analysis of *C. sylvaticus* root EO allowed the identification of seventeen compounds, including sesquiterpenes (53.04%), sesquiterpenoids (33.01%), monoterpenes (1.70%), monoterpenoids (1.73%), and diterpenoids (9.23%) (Table 24). The main molecules identified were viridiflorene ($18.13 \pm 0.46\%$), β -guaiane ($15.38 \pm 0.79\%$), spathulenol ($9.58 \pm 0.15\%$), and (E)- β -caryophyllene ($6.86 \pm 0.06\%$) (Figure 20). Monoterpenes included *p*-cymene ($1.70 \pm 0.12\%$) and isoborneol ($1.73 \pm 0.03\%$) (Figure 20). The only diterpenoid identified was sclareol ($9.23 \pm 0.27\%$) (Table 24).

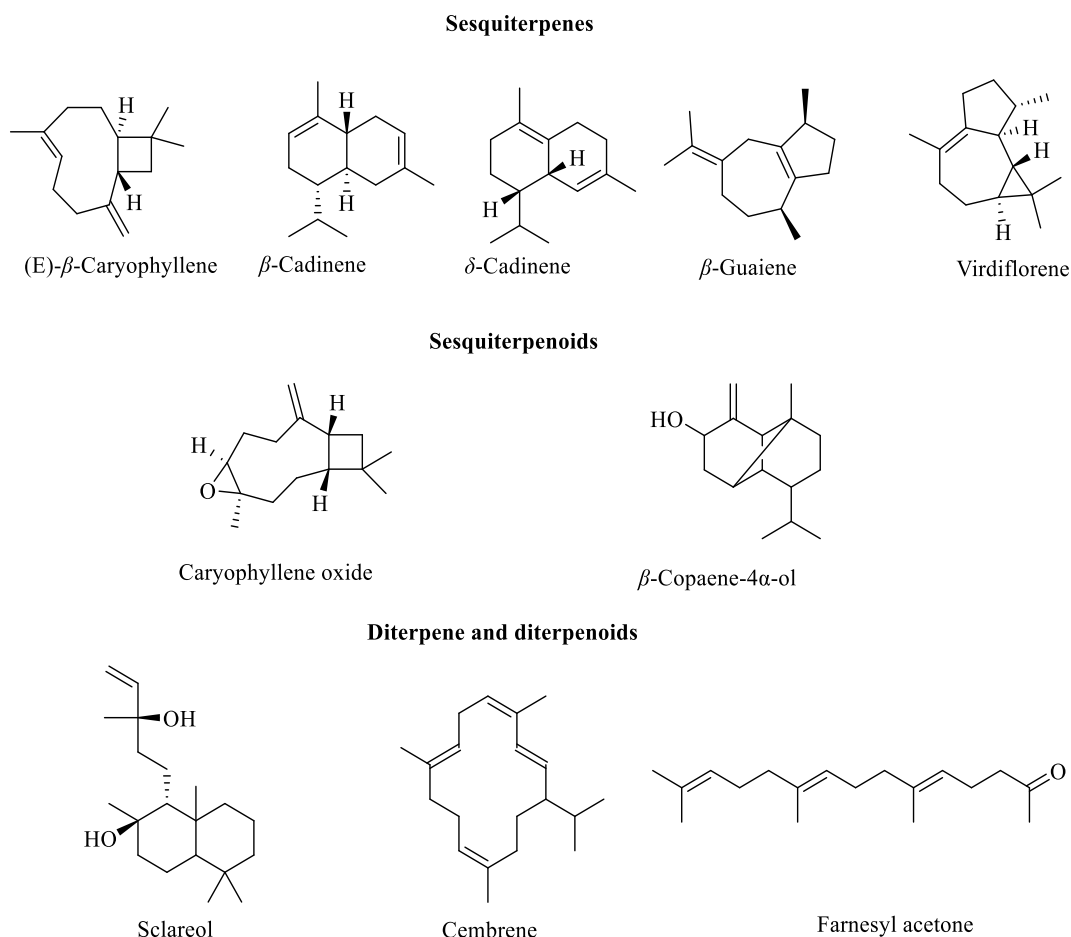


Figure 20: Main secondary metabolites identified in *C. sylvaticus* essential oils.

2.2.2. Trunk Bark Essential Oil

Eighteen compounds have been identified in *C. sylvaticus* trunk bark EO, which mainly consists of sesquiterpenes (63.46%), including 41.84% of sesquiterpene hydrocarbons and 21.62% oxygenated sesquiterpenes (Table 24). (E)- β -caryophyllene ($18.40 \pm 0.60\%$), caryophyllene oxide ($12.61 \pm 0.31\%$), α -humulene ($8.54 \pm 0.23\%$), and germacrene D ($6.37 \pm 0.24\%$) constituted the main sesquiterpenes. α -Pinene ($2.27 \pm 1.70\%$) represented the only monoterpene. Sclareol ($15.75 \pm 0.49\%$) and cembrene ($12.86 \pm 0.29\%$) were the main diterpenes in this oil (Table 24 and Figure 20).

2.2.3. Leaves Essential Oil

GC-MS analysis of leaf EO allowed the identification of fourteen compounds. The main constituents were sesquiterpenes (84.74%) including β -copaene-4- α -ol ($14.23 \pm 0.28\%$), δ -cadinene ($12.57 \pm 0.03\%$), β -cadinene ($10.80 \pm 0.09\%$), (E)- β -caryophyllene ($9.64 \pm 0.15\%$), α -humulene ($8.40 \pm 0.09\%$), and *trans*-longipinocarveol ($7.62 \pm 0.17\%$) (Table 24 and Figure 20). The only diterpenoid identified was farnesyl acetone ($15.26 \pm 0.25\%$) (Table 24 and Figure 20).

2.3. Evaluation of the Antiplasmodial Activities of Essential Oils from *C. sylvaticus*

2.3.1. Inhibition of *P. falciparum* Asexual and Sexual-Blood Stages by Essential Oils from *C. sylvaticus*

Essential oils hydrodistilled from the different organs (leaves, trunk bark, and roots) of *C. sylvaticus* were evaluated *in vitro* for their ability to inhibit the growth of a chloroquine-sensitive (*Pf*3D7) strain of *P. falciparum*. The results were categorized according to established classification criteria ($IC_{50} \leq 5 \mu\text{g/mL}$: pronounced activity; $5 < IC_{50} \leq 10 \mu\text{g/mL}$: good activity; $10 < IC_{50} \leq 20 \mu\text{g/mL}$: moderate activity; $20 < IC_{50} \leq 40 \mu\text{g/mL}$: low activity; $IC_{50} > 40 \mu\text{g/mL}$: inactive), as outlined by Muganza *et al.* 2016, with artemisinin serving as a positive control. Results highlighted the good activities of the trunk bark EOs with an IC_{50} value of $9.06 \pm 2.15 \mu\text{g/mL}$, while the leaf and root oils exhibited very low activities with IC_{50} values of 74.04 ± 28.87 and $71.46 \pm 30.78 \mu\text{g/mL}$, respectively (Table 25).

Table 22: Composition of essential oils hydrodistilled from the leaves, trunk bark, and roots of *C. sylvaticus* ($n = 3$).

Nº	Compounds	Nº CAS	RIs				Rel. Prop. ^d [% ± SD]			Identification _c
			Non-Polar Column ^a		Polar Column ^b		Plant Parts			
			Exp.	Lit. ^{e, f}	Exp.	Lit. ^{e, f}	Leaves	Trunk Bark	Roots	
1	<i>p</i> -Cymene	99-87-6	1055	1048	1343	1322	-	-	1.70 ± 0.12	MS, RI ^{i, j}
2	<i>α</i> -Copaene	3856-25-5	1379	1379	1529	1522	3.48 ± 0.07	-	-	MS, RI ^{i, j}
3	<i>α</i> -Pinene	80-56-8	937	936	1187	1050	-	2.27 ± 1.70	-	MS, RI ^{i, j}
4	<i>β</i> -Elemene	515-13-9	1396	1396	1610	1606	5.99 ± 0.17	-	-	MS, RI ^{i, j}
5	Isoborneol	124-76-5	1164	1164	1692	1672	-	-	1.73 ± 0.03	MS, RI ^{i, j}
6	Cyperene	2387-78-2	1402	1402	1552	1562	-	-	3.03 ± 0.03	MS, RI ^{i, j}
7	Episesquithujene	15,9407-35-9	1395	1391	1569		-	3.0 ± 0.90	-	MS, RI ⁱ
8	(E)- <i>β</i> -Caryophyllene	87-44-5	1422	1422	1609	1608	9.64 ± 0.15	18.40 ± 0.60	6.86 ± 0.06	MS, RI ^{i, j}
9	(E)- <i>α</i> -Bergamotene	13,474-59-4	1442	1442	1607	1585	-	3.89 ± 0.34	-	MS, RI ^{i, j}

Activité antiplasmodiale d'un nouveau chémotype de l'huile essentielle de *Croton sylvaticus* Hochst. Ex. C. Krauss

10	α -Humulene	6753-98-6	1457	1457	1665	1665	8.40 $\pm$ 0.09	8.54 $\pm$ 0.23	2.49 $\pm$ 0.07	MS, RI ^{i,j}
11	Germacrene D	23,986-74-5	1489	1489			-	6.37 $\pm$ 0.24	-	MS, RI ⁱ
12	cis-5-Decen-1-yl acetate	67,446-07-5	1504	1591	1797		-	1.35 $\pm$ 0.06	-	MS, RI ⁱ
13	Caryophyllene oxide	1139-30-6	1594	1594	1947	1955	-	12.61 $\pm$ 0.31	-	MS, RI ^{i,j}
14	Epizonarene	41,702-63-0	1529	1530			2.35 $\pm$ 0.06	-	-	MS, RI ⁱ
15	β -Copaene-4 α -ol	124,753-76-0	1592	1591	2020	2135	14.23 $\pm$ 0.28	-	-	MS, RI ^{i,j}
16	β -Selinene	17,066-67-0	1513	1509	1705	1702	3.45 $\pm$ 0.09	-	-	MS, RI ^{i,j}
17	γ -Selinene	515-17-3	1478	1477	1708	1676	2.02 $\pm$ 0.22	-	5.34 $\pm$ 0.41	MS, RI ^{i,j}
18	β -Guaiene	88-84-6	1498	1499	1566		2.47 $\pm$ 0.15	-	15.38 $\pm$ 0.79	MS, RI ⁱ
19	β -Vetivenene	27,840-40-0	1522	1527	1777	1885	-	-	3.19 $\pm$ 0.41	MS, RI ^{i,j}
20	β -Cadinene	523-47-7	1524	1523	1701	1692	10.80 $\pm$ 0.09	-		MS, RI ^{i,j}
21	δ -Cadinene	483-76-1	1527	1527	1696	1708	12.57 $\pm$ 0.03	1.64 $\pm$ 0.05	4.45 $\pm$ 2.50	MS, RI ^{i,j}
22	Virdiflorene	21,747-46-6	1533	1534	2113	1719	-	-	18.13 $\pm$ 0.46	MS, RI ^{i,j}

Activité antiplasmodiale d'un nouveau chémotype de l'huile essentielle de *Croton sylvaticus* Hochst. Ex. C. Krauss

23	Isolongifolan-8-ol	1139-08-8	1536	1531	1756		-	-	2.65 ± 0.40	MS, RI ⁱ
24	Germacrene B	15,423-57-1	1553	1553	1981	1806	-	-	3.15 ± 0.09	MS, RI ^{i,j}
25	Spathulenol	6750-60-3	1589	1589	1809		-	-	9.58 ± 0.15	MS, RI ⁱ
26	τ -Muurolol	19,912-62-0	1664	1662	2089	2160	-	1.27 ± 0.49	-	MS, RI ^{i,j}
27	Neointermedeol	5945-72-2	1670	1669			-	1.17 ± 0.40	-	MS, RI ⁱ
28	Humulene epoxide II	19,888-34-7	1620	1620			-	4.29 ± 0.16	-	MS, RI ⁱ
29	Caryophylladienol II	19,431-79-9	1681	1678	2136		-	2.28 ± 0.15	-	MS, RI ⁱ
30	<i>Trans</i> -longipinocarveol	1,000,159-36-5	1615	1618	2241		7.62 ± 0.17	-	2.65 ± 0.18	MS, RI ⁱ
31	Selina-3,7(11)-diene	6813-21-4	1666	1550	2090		-	-	6.32 ± 0.43	MS, RI ⁱ
32	Khusimyl methyl ether	300,349-20-6	1690	1698	2123		-	-	2.83 ± 0.40	MS, RI ⁱ
33	15,16-Dinorlab-12-ene, 8,13-epoxy-	5153-92-4	1896	1894	2096		-	1.62 ± 0.04	-	MS, RI ⁱ
34	Cembrene	1898-13-1	1946	1948	2055	2180		12.86 ± 0.29		MS, RI ^{i,j}
35	<i>m</i> -Camphorene	20,016-73-3	1958	1960	2074		-	1.30 ± 0.01	-	MS, RI ⁱ

36	Kolavelool	19,941-81-2	1977	2079	2646	-	1.38 ± 0.06	-	MS, RI ⁱ
37	Sclareol	515-03-7	2187	2198	2537	-	15.75 ± 0.49	9.23 ± 0.27	MS, RI ⁱ
38	Ylangenal	41,610-68-8	1687	1674	2038	1.72 ± 0.43	-	-	MS, RI ⁱ
39	Farnesyl acetone	1117-52-8	1926	1927	2202	15.26 ± 0.25	-	-	MS, RI ⁱ
Hydrocarbons monoterpenes (%)						//	2.27	1.70	
Oxygenated monoterpenes (%)						//	//	1.73	
Hydrocarbons sesquiterpenes (%)						61.17	41.84	53.04	
Oxygenated sesquiterpenes (%)						23.57	21.62	33.01	
Diterpenoids (%)						15.26	18.75	9.23	
Hydrocarbons diterpenes (%)						//	14.16	//	
Carboxylic ester (%)						//	1.35	//	
Identified compounds (%)						>99.99	>99.99	98.71	

^a Database RIs (Retention Index) shown in this table for non-polar column are the closest values to experimental data. ^b Database RIs shown in this table for the polar column are the closest value to experimental data. ^c Identification with the RI is reported with the specific column polarity. ^d Relative peak area at 1%. ^e Data from NIST 2023. ^f Data from Pherobase. ⁱ RI on the non-polar column. ^j RI on the polar column.

Table 23é: Results of the antiplasmodial screening of EOs and selected pure compounds against asexual and sexual stages of the *P. falciparum* parasites and evaluation of their cytotoxicity ("-" = not determined)

Organs	Antiplasmodial Activity <i>Pf3D7</i> /IC ₅₀ ± SD (µg/mL)	Gametocytes in Strain <i>Pf</i> NF-54/IC ₅₀ (µg/mL)	Cytotoxicity CC ₅₀ ± SD (µg/mL)	Selectivity Index (SI)
Roots	71.46 ± 30.78	1.85	-	-
Trunk bark	9.06 ± 2.15	0.56	15.98 ± 0.86	1.76
Leaves	74.04 ± 28.87	1.03 ± 0.73	-	-
Compounds (n = 1)				
(E)-β-Caryophyllene	1.15	-	-	-
Caryophyllene oxide	0.48	-	-	-
Sclareol	1.30	-	-	-
Artemisinin (µM)	0.03 ± 0.00	-	-	-
Methylene Blue	-	85.11	-	-

The roots, trunk bark, and leaves EOs from *C. sylvaticus* were also tested *in vitro* for their impact on gametocyte viability. All the studied oils exhibited IC₅₀ values of less than 2 µg/mL against gametocytes (NF-54 chloroquine-sensitive strain) of *P. falciparum*. Methylene blue, used as a positive control drug (Mianda *et al.*, 2022), had an *in vitro* gametocyte viability inhibition value of 85.11 µg/mL. All three tested essential oils therefore demonstrated very strong activity against the NF-54 strain of gametocytes. The trunk bark EO was the most potent, with an IC₅₀ value of 0.56 µg/mL; this was closely followed by the essential oils of the leaves and roots, with IC₅₀ values of 1.03 and 1.85 µg/mL, respectively (Table 25). This contrasts with the overall antiplasmodial activity against the sensitive *Pf3D7* strain of *P. falciparum*, where the essential oils from leaves and roots showed very low activity.

2.3.2. Inhibition of the Asexual stage of *P. falciparum* in the blood by compounds from Trunk bark essential oil

Overall, out of the 18 compounds present in the essential oil of the trunk bark of *C. sylvaticus*, only three ((E)-β-caryophyllene, caryophyllene oxide and sclareol) were tested due to their commercial availability and significant content in the extracted

essential oils. Results (Table 25) showed that all the compounds exhibited pronounced activity with IC₅₀ values ranging from 0.48 to 1.30 µg/mL on the sensitive strain (Pf3D7) of *P. falciparum*. Interestingly, caryophyllene oxide was the most active one with an IC₅₀ of 0.48 µg/mL.

2.3.3. Cytotoxicity Assay

Due to its significant antiplasmodial activity, *in vitro* cytotoxicity tests were conducted exclusively on the EO from the trunk bark, using MDA-MB-231 cells (triple-negative breast cancer) to ensure that the observed activity was specific to the parasites. The level of toxicity was determined by calculating the selectivity index (SI) values, defined as the ratio of the half-maximal cytotoxic concentration (CC₅₀) in MDA-MB-231 cells to the IC₅₀ against *P. falciparum* (CC₅₀/IC₅₀ Pf3D7). The results indicated that the EO from the trunk bark was moderately cytotoxic, with a CC₅₀ of 15.98 ± 0.86 µg/mL and a selectivity index of 1.76 (Table 25), indicating a low differentiation between toxicity to host cells and inhibition of the studied parasitic strain.

3. Discussion

3.1. Extraction and Characterization of Essential Oils from *C. sylvaticus*

The EOs extracted from the fresh leaves, trunk bark, and roots of *C. sylvaticus* had yields of 0.70 ± 0.02%, 0.86 ± 0.05%, and 0.41 ± 0.08%, respectively. These values fall within the very broad yield range (0.02–6.41%) reported for *Croton* species (Do Vale *et al.*, 2021; Van Vuuren *et al.*, 2008). Specifically, the EO yields from *C. sylvaticus* were similar to those of *C. jacobinensis* (0.70% for fresh stalks and 0.50% for leaves) and *C. regelianus* (0.50% for fresh leaves) (Luu-Dam *et al.*, 2023), likely due to their comparable morphologies and chemical compositions.

The GC-MS analysis of the EOs of *C. sylvaticus* (leaves, roots, and trunk bark) revealed that sesquiterpene hydrocarbons were predominant in all the EOs. Indeed, these hydrocarbons are recognized for their broad spectrum of biological activities, including larvicidal (Huy Hung *et al.*, 2021), antiparasitic (Tasdemir *et al.*, 2019), antimicrobial, and antioxidant (Dahham *et al.*, 2015) activities. They are also used as hepatic protectors (Cho *et al.*, 2015), anxiolytics, antidepressants (Bahi *et al.*, 2014), and neural protectors (Chang *et al.*, 2013). Therefore, their high content makes *C. sylvaticus* a very interesting species from an ethnopharmacological perspective.

Since the chemical composition and yield of EOs are influenced strongly by both internal genetic and developmental factors as well as external environmental ones (Figueiredo *et al.*, 2008; Rebey *et al.*, 2018), our study showed that the chemical composition of EO from leaves of *C. sylvaticus* harvested in Cameroon (Central

region) differs from that obtained from South Africa (KwaZulu-Natal region). This was evident from the presence of β -copaene-4- α -ol, δ -cadinene, β -cadinene, (E)- β -caryophyllene, α -humulene, and *trans*-longipinocarveol in the Cameroonian leaf EO, which were absent in the South African one (Sadgrove *et al.*, 2019). Additionally, the main component in the South African oil, bicyclogermacrene, which makes up 81.8% (Sadgrove *et al.*, 2019), was not detected in the Cameroonian oil, while the primary component in the Cameroonian EO, farnesyl acetone (Table 1), was absent in the South African EO.

The findings do reveal sharp differences between the chemical profiles of the two oils. Variations in the composition of EO are indeed well documented among species from different geographic locations (Nea *et al.*, 2019; Dodoš *et al.*, 2019). However, in cases where this variation is dramatic, then it would be pertinent to refer to them as chemotypes, a term used to define plants of the same species that produce EOs with a distinct chemical composition and hence, different biological activities (Torras *et al.*, 2007). Based on the above findings, our study identifies a new chemotype of *C. sylvaticus* leaf EO from Cameroon, characterized by a dominance of farnesyl acetone, β -copaene-4- α -ol, β -cadinene, and α -humulene. In contrast, the South African chemotype is primarily dominated by high concentrations of bicyclogermacrene, δ -cadinene, and β -bourbonene (Sadgrove *et al.*, 2019).

Future studies could leverage genetic and enzymatic analyses to enhance resource management strategies. Cultivating *C. sylvaticus*, native to South Africa, under Cameroonian conditions could offer valuable insights by enabling a direct comparison of essential oil composition in standardized conditions. Many studies have explored EO chemotypes from various plants. For example, common thyme (*Thymus vulgaris*) shows high polymorphism, with six distinct chemotypes featuring major compounds like thymol, geraniol, linalool, carvacrol, 4-thujanol/terpinen-4-ol, and borneol (Nea *et al.*, 2019; Torras *et al.*, 2007; Amorese *et al.*, 2018; Nikolić *et al.*, 2014; Kaloustian *et al.*, 2005; Rota *et al.*, 2008; Thompson *et al.*, 2003). Another well-studied plant for EO polymorphism is tansy (*Tanacetum vulgare*). In Belgian tansy plants, the EO chemotype includes β -thujone, chrysanthenyl acetate, camphor, and thujone (De Pooter *et al.*, 1989), whereas Norwegian tansy chemotypes contain thujone, chrysanthenyl acetate, camphor, chrysanthenol, and 1,8-cineole (Dragland *et al.*, 2005; Rohloff *et al.*, 2004).

Our GC-MS analysis of *C. sylvaticus* essential oils (EOs) from leaves, trunk bark, and roots highlights the species' chemical variability across different plant parts. In this study, the main compound in the roots was viridiflorene (Table 1), while (E)- β -caryophyllene and farnesyl acetone were predominant in the trunk bark and leaves, respectively (Table 1). Similar patterns of variation are seen in other plants. For example, in *Cinnamomum zeylanicum*, the EO from leaves is rich in eugenol (Wang *et al.*, 2009), while the bark and roots are dominated by *trans*-cinnamaldehyde (Moarefian *et al.*, 2013) and camphor (Paranagama *et al.*, 2001). Likewise, in *Lantana*

rhodesiensis, EO composition varies between stems, leaves, and fruits (Nea *et al.*, 2019).

Our study emphasizes the importance of rigorous chemical characterization of essential oils, as the substantial variability observed between sites and among different plant organs can lead to entirely distinct biological activities.

3.2. Antiplasmodial Activity and Cytotoxicity

The significant antiplasmodial activity of the EO from the trunk bark ($IC_{50} = 9.06 \pm 2.15 \mu\text{g/mL}$) can be explained by its chemical composition, including sesquiterpenes (63.46%), diterpenes (32.91%), monoterpenes (2.27%), and a carboxylic ester (1.35%). In addition, the promising activity observed with this EO might be explained by individual constituents alone or by their combination (additive effect or synergy). For instance, Boyom *et al.*, 2003, showed that the strong antiplasmodial activity ($IC_{50} = 2.0 \mu\text{g/mL}$) of the essential oil from *Hexalobus crispiflorus* was attributed to its high sesquiterpene content (99.5%). Similarly, essential oil extracts from the bark of *Cleistopholis patens* and *Uvariastrum pierreanum* trunks harvested in Cameroon have shown strong antiplasmodial potential with IC_{50} values of 9.19 and 6.08 $\mu\text{g/mL}$, respectively (Boyom *et al.*, 2011). These strong activities have been attributed to their high sesquiterpene content (>81%). Indeed, sesquiterpene are credited with various biological actions (Farnsworth *et al.*, 1977). Additionally, research has demonstrated that sesquiterpenes are effective enhancers of skin penetration (Boyom *et al.*, 2011; Williams et Barry, 1991; Cornwell et Barry, 1994; Santoro *et al.*, 2007) and act as specific modulators of *P*-glycoprotein. They can help overcome cellular multidrug resistance by inhibiting the process of drug efflux (Muñoz-Martínez *et al.*, 2004). In a previous study, oxygenated sesquiterpenes such as nerolidol and caryophyllene oxide ($IC_{50} = 2.8 \mu\text{g/mL}$) were identified as active ingredients against malaria parasites (Lopes *et al.*, 1999; Somdej *et al.*, 2007; Da Silva *et al.*, 2019). In our study, caryophyllene oxide ($12.61 \pm 0.31\%$) was found to be the most active compound in the EO of trunk bark, with an IC_{50} value of 0.48 $\mu\text{g/mL}$. It was followed by (E)- β -caryophyllene ($18.40 \pm 0.60\%$), with an IC_{50} value of 1.15 $\mu\text{g/mL}$. This difference in activity between these two sesquiterpene derivatives is due to the presence of the epoxide function. Indeed, the latter promotes interactions with the parasite's enzymes, thereby disrupting the structure of the cell membranes and enhancing their ability to penetrate parasitic cells (Gyrdymova et Rubtsova, 2022). This reactive function thus plays a key role in the targeted toxicity against *P. falciparum*. Therefore, these compounds significantly contributed to the antiplasmodial activity demonstrated by the oil extracted from the bark.

In vivo studies have shown that sesquiterpenes disrupt the vital metabolic processes of the parasite and therefore preventing its proliferation (Ekiert *et al.*, 2021). Specific compounds such as artemisinin, a sesquiterpene lactone derived from the plant *Artemisia annua*, have demonstrated exceptional efficacy against malaria

(Efferth *et al.*, 2015; Ekiert *et al.*, 2016; Shinyuy *et al.*, 2023). Artemisinin and its derivatives are currently used as standard treatment for malaria, mainly in Africa, where malaria remains a huge problem (WHO, 2024). Thus, sesquiterpenes hold considerable potential as antimalarial agents due to their ability to target various aspects of *P. falciparum* biology. Their use in the development of new antimalarial treatments could provide effective and natural alternatives to current medications, especially in the context of growing resistance to traditional treatments.

Referring to diterpenes, the antiplasmodial potential of this class of compounds present in essential oils has garnered increasing interest in malaria treatment research. This activity has been observed both *in vitro* and *in vivo*, suggesting their potential as antimalarial agents. The study conducted by Koch, *et al.*, 2006, reports that abietane diterpene from *Fuerstia africana* showed very strong antiplasmodial potency with an IC₅₀ of 1.95 µg/mL. In the paper published by Islam *et al.*, 2016, it is reported that diterpenes with one or more -OH groups may increase the membrane permeability of a variety of organisms, including *P. falciparum*. Because of their high lipophilicity, diterpenes can easily penetrate the cell membrane and create pores; thus, they can cause the loss of essential cellular components, shrinkage, and subsequent death. The diterpenes that have these properties include *ent*-beyer-15-en-19-ol (IC₅₀ = 3.1 µg/mL) and sclareol (Islam *et al.*, 2016). In the specific case of the essential oil from the trunk bark of *C. sylvaticus*, kolavelool and sclareol (IC₅₀ = 1.30 µg/mL) play a significant role in its antiplasmodial activity due to their structural diversity and lipophilicity. Furthermore, our study reports for the first time the specific diterpenes present in this EO.

Regarding gametocytocidal activity, the strong antiplasmodial potential of essential oils on gametocytes could be attributed to several compounds, notably (E)-β-caryophyllene, caryophyllene oxide, cembrene, and sclareol; terpene alcohols and ketones are not to be excluded. These compounds can act individually or in synergy to disrupt the development of gametocytes or inhibit their survival (Moyo *et al.*, 2020). Indeed, they can induce alterations in the cell membrane of gametocytes, increasing permeability and causing the leakage of essential cellular constituents. This alteration of the cell membrane can also lead to acidification inside the parasite cells, blocking energy production and the synthesis of vital cellular components. Additionally, active components such as (E)-β-caryophyllene, caryophyllene oxide, and sclareol may interfere with the genetic material of gametocytes, causing irreversible damage that leads to cell death (Mianda *et al.*, 2022). These combined actions could prevent the development and maturation of gametocytes, which is crucial for preventing malaria transmission via mosquitoes. These mechanisms, although effective *in vitro*, still require further studies to evaluate their efficacy *in vivo* and their safety for therapeutic application in humans.

Besides their biological functions, the physical attributes of essential oils, which include a low density (around 0.94 g/mL) and their capacity for easy diffusion through

cell membranes, may improve the targeting of malaria parasites within cells (Boyom *et al.*, 2003).

The EO extracted from the trunk bark exhibited moderate cytotoxicity, with a CC_{50} of $15.98 \pm 0.86 \mu\text{g/mL}$ and a low selectivity index (SI) of 1.76. An SI below 10 reflects limited antimalarial efficacy relative to its cytotoxicity, raising concerns about its safety and therapeutic potential (Prapaporn *et al.*, 2022). The study conducted by García-Díez *et al.*, 2017, showed that the combination of thyme and cinnamon essential oils, selected for their strong antimicrobial activity, exhibits a significant synergistic effect against *Salmonella* spp., thereby suggesting the potential use of essential oil blends to control foodborne pathogens. Thus, to optimize the antiplasmodial properties of the EO from the bark, it would be relevant to combine it with the EO from the flowers of *Salvia verticillate*, known for its high caryophyllene oxide content (25.4%) (Karakaya *et al.*, 2020). Such a combination could produce a significant synergistic effect and thereby improve its selectivity index. Once proven safe, *in vivo* studies and clinical trials would be necessary to assess its efficacy in a clinical context.

In summary, specific compounds such as caryophyllene oxide ($IC_{50} = 0.48 \mu\text{g/mL}$), (*E*)- β -caryophyllene ($IC_{50} = 1.15 \mu\text{g/mL}$), and sclareol ($IC_{50} = 1.30 \mu\text{g/mL}$) are crucial for the dual antiplasmodial efficacy of the EO extracted from the trunk bark of *C. sylvaticus* (IC_{50s} : $9.06 \pm 2.15 \mu\text{g/mL}$ for Pf3D7 and $0.56 \mu\text{g/mL}$ for gametocytes). Based on the previous antiplasmodial results, these compounds represent good candidates for further studies, such as pharmacodynamics, and pharmacokinetics studies, before *in vivo* validation of antimalarial efficacy using a malaria murine model. We believe that the strong antiplasmodial potency of these compounds is due to the presence of the epoxy group, their rigid bicyclic structure, and the phenolic group because these skeletons generate the production of free radicals, which leads to the death of the parasite. To our knowledge, we report for the first time the antiplasmodial activity of an EO, which exerts a significant action against both the asexual and sexual forms of *P. falciparum*. This dual activity expands the therapeutic potential of this EO and opens new perspectives for the development of antimalarial treatments aimed at interrupting the transmission of malaria. This antiplasmodial potential not only supports its traditional use against malaria but also suggests that its chemical constituents could serve as raw materials for the development of an antimalarial drug.

4. Sustainability of *C. sylvaticus* Essential Oil

The exploitation of *C. sylvaticus*, a species whose EO, extracted from its trunk bark, has demonstrated antiplasmodial potential, raises important ecological and economic concerns. One of the main challenges is that bark extraction, although a source of active compounds such as caryophyllene oxide, (*E*)- β -caryophyllene, and

sclareol, risks killing the tree by damaging its cambium, which is essential for sap circulation. These compounds, which have shown promising bioactive properties, could be used to develop treatments for malaria, further increasing their pharmaceutical value and the interest in their sustainable exploitation. To ensure the species' sustainability, controlled cultivation through agroforestry or reforestation on degraded lands could, on the one hand, maintain viable tree populations and, on the other, provide income to local communities by sharing profits generated from the essential oil's sale. *C. sylvaticus* may also exhibit strong natural regeneration capacity, as observed in similar species after major disturbances (Moe *et al.*, 2009).

Simultaneously, alternative extraction methods beyond distillation, which are less costly and more environmentally friendly, such as using volatile solvents, notably ethanol, or physical techniques (e.g., pressing, grinding) could be explored. Additionally, scientific research could diversify extraction sources by utilizing other parts of the tree, such as leaves, seeds, and/or fruits. By rethinking agricultural and extraction practices, it is possible to protect these species while creating a sustainable and environmentally friendly economic model. Moreover, ecological studies and monitoring programs provide critical data to guide conservation strategies, ensuring that this species remains a sustainable resource for future generations (Urbano *et al.*, 2023).

5. Materials and Methods

5.1. Chemicals and Reagents

Sclareol, (E)- β -caryophyllene, and caryophyllene oxide were obtained from Sigma-Aldrich (Darmstadt, Germany).

5.2. Plant Material

Fresh leaves, trunk bark, and roots of *C. sylvaticus* were collected in October 2016 at the slope of Ngoro Mountain (21°56'9.518" N, 85°44'18.462" E), department of Mbam-et-Kim, center region of Cameroon. The plant material was authenticated by Mr. Victor Nana, a seasoned retired botanist from the Cameroon National Herbarium (HNC), and its identity was cross-checked with a reference specimen cataloged under voucher number 11296SRF CAM. The plant materials were kept in a cold and dark room, before being subjected to hydrodistillation.

5.3. Essential Oil Hydrodistillation

Fresh material (1000.0 g) of each part (leaves, roots, and trunk bark) were submitted to hydrodistillation for five hours using a Clevenger-type apparatus. The hydrodistillation was repeated thrice to determine EO yields. EOs were harvested, dried over anhydrous sodium sulfate, and stored in sealed vials at 4 °C until analysis.

The yield (%) of EO was determined by calculating the volume of oil extracted from the plant material, using the formula outlined by [Zhang et al., 2015](#):

$$\text{Essential oil yield (\%)} = \frac{\text{Essential oil mass (g)}}{\text{Fresh material mass (g)}} \times 100$$

5.4. Essential Oil Analysis, GC-MS and Data Analysis

Ten mg of EO were dissolved in 10 mL of hexane and analyzed by GC-MS. An Agilent 7890B GC system paired with a 5977B mass selective detector (MSD) detector (Agilent, Santa Clara, CA, USA), equipped with an HP-5MS capillary column (5% phenyl-95% methyl siloxane, 30 m × 0.25 mm, × 0.25 µm), was used for the analysis of non-polar phases, while a DB-Wax column (30 m × 0.25 mm, × 0.25 µm) was used for the analysis of polar phases, with helium as the carrier gas (1.2 mL/min). The use of columns with different polarities (HP-5MS and DB-Wax) allowed for maximizing the separation of compounds, improving the reliability of identifications, and achieving a more comprehensive analysis of the samples. One microliter (1 µL) of EO solution in hexane was injected in splitless mode. Adapted from Nea et al. [47], the oven temperature program was increased from 50 °C (1 min) to 300 °C (5 min) at a rate of 5 °C/min. The MSD operated at an ionization energy of 70 eV, covering a mass range from 40 to 400 atomic mass units. The source and quadrupole temperatures were maintained at 230 °C and 150 °C, respectively. Data analysis was conducted using MassHunter Workstation Software (Version B.08.00), specifically the Qualitative Analysis Navigator and Qualitative Analysis Workflows (, Agilent Technologies, Inc. 2016, Santa Clara, California, United States). Individual components were identified based on their chromatographic retention index (RI) and verify through spectral comparison with the NIST 17 library. The RIs were determined experimentally using a series of *n*-alkanes ranging from C₇ to C₃₀ and cross-referenced with published values in the literature ([Nea et al., 2019](#); [Babushok et al., 2011](#)). The quantification of each component in each of the oils was expressed in relative peak area, each corresponding to the average of three independent repetitions.

5.5. Biological Assay

5.5.1. In Vitro Inhibition of *P. falciparum* Asexual-Blood Stages

Asexual-blood stages of chloroquine-sensitive 3D7 (*Pf*3D7) strain of *P. falciparum* were continuously maintained in vitro using RPMI1640 culture medium and used for antiparasmodial experiments. Briefly, the chloroquine *Pf*3D7 (MRA151) strain was obtained from the Malaria Research and Reference Reagent Resource Center, MR4, NIH (USA), and maintained in vitro as described by Trager and Jensen ([Trager et Jensen, 1976](#)). Briefly, parasites were maintained at 3% hematocrit (human type A or O-positive red blood cells) in a Complete Culture Medium (CCM) which was

prepared by supplementing RPMI 1640 (Gibco, Fisher Scientific, Merelbeke, Belgium) medium containing NaHCO₃ (32 mM), HEPES (25 mM), and *L*-glutamine with 10% heat-inactivated human plasma, 1.76 g/L of glucose (Sigma-Aldrich, Overijse, Belgium), 44 mg/mL of hypoxanthine (Sigma-Aldrich, Overijse, Belgium) and 100 mg/L of gentamycin (Gibco, Fisher Scientific, Merelbeke, Belgium). All cultures were placed in a humidified incubator at 37 °C with a standard gas mixture of 5% O₂, 5% CO₂, and 90% N₂. Parasitemia was verified by microscopy using Giemsa-stained thin films.

A stock solution of EOs was prepared by dissolving 5 mg of extract in 1 mL DMSO and diluting it with culture media. Each sample of EOs was tested in triplicate wells with the parasites at a final volume of 250 µL making a final DMSO concentration of less than 1%. The positive control consisted of wells with parasites only while the negative control consisted of wells with culture medium only. A 1 µg/mL stock solution of artemisinin (Gibco, Fisher Scientific, Merelbeke, Belgium) was prepared and serially diluted as above and further used as a standard. After 48 h of incubation, parasite growth was estimated by determination of plasmodial lactate dehydrogenase activity as described by Kenmogne and collaborators ([Kenmogne et al., 2006](#)), and IC₅₀ values were calculated by linear regression. All tests of the EOs were repeated at least thrice, while the compounds were tested in a single replicate.

5.5.2. *In Vitro* Assessment of the Gametocidal Activity

Induction of Gametocytogenesis and Maintenance of Parasite Cultures

Gametocytogenesis induction and gametocyte culturing were done as previously described ([Reader et al., 2015](#)). Prior to initiation of gametocyte culture, synchronization of asexual-blood stages of chloroquine-sensitive NF-54 *P. falciparum* strain was performed by D-sorbitol (5% w/v) and magnetic separation with LD-MACS. Synchronized ring-stage parasites were utilized to initiate gametocyte cultures (day 0) at a parasitemia of 0.3% and a hematocrit of 6% in a total volume of 25 mL using culture bottles (Nalgene 3110-42, Thermo Scientific, Pennsylvania, USA). The complete culture medium, consisting of RPMI 1640 supplemented with 25 mM HEPES, 50 µg/mL hypoxanthine, 2 g/L NaHCO₃, and 10% human serum, was entirely replaced every day for a duration of 14 days. On day 3, when parasitemia reached 3% asexual stages, the hematocrit was lowered to 3%. To maintain a stable temperature of 37 °C, which is essential for gametocyte production and maturation, pre-warmed culture medium and a slide warmer (XH-2001, Premiere, C&A Scientific Co., Inc., Sterling, Virginia, USA) were employed. Under these conditions, the first gametocytes began to differentiate in culture by day 6. The progression of sexual-stage development was observed microscopically using Giemsa-stained thin blood smears on day 7, primarily showing asexual stages and stages I to III gametocytes. At that time, cultures were treated from day 13 to 14 (stages IV and V gametocytes) with 50 mM N-acetyl-D-glucosamine to kill asexual parasites. On day 14, stage V gametocytes were purified with NycoPrep and MAC separation and Neubauer cell

chamber was used to count the number of gametocytes in cell suspension and kept in appropriate conditions for subsequent use.

Measurement of Gametocytocidal Activity

The ATP bioluminescence assay was used to determine the susceptibility of mature gametocytes to different extracts as described previously (Kenmogne *et al.*, 2006). Stock solutions of extracts were prepared by dissolving 10 mg in 1 mL 100% DMSO, and working concentrations were prepared by sterile dilution of the stock to at least 1:500 (DMSO < 0.4%) (Kenmogne *et al.*, 2006). 50 μ M Methylene-blue (reference molecule for this test) prepared in sterile H₂O was used as gametocytocidal drug control. 80 μ L of medium was introduced in each well and 40 μ L of the extract/drug (1:3 dilution) was added in well A and serially diluted to well G. The last wells were used as growth control (well H). Additionally, a column for the gametocyte dilution control was equally prepared and stored at 4 °C until 30 min before use. 20 μ L of parasite suspension containing about 5000 gametocytes was added in each well except for the dilution control row (80 μ L of parasite suspension to well A and 1:2 serial-diluted). Plates were incubated for 48 h at 37 °C with 5% CO₂ and 5% O₂. Following this incubation period, 30 μ L of the BacTiter-Glo kit (G8231, Promega Corporation Madison, Wisconsin, USA) was added to measure the ATP levels of live parasites, in accordance with the manufacturer's guidelines. After adding the reagent (50 μ L per well), luminescence was measured using a microplate reader (HTS counter Victor, Wallac, ID, USA), and the data were analyzed using R 4.3.2 software (R Development Core Team, Boston, USA) to determine the IC₅₀ values. The assay was repeated at least twice.

5.5.3. *In Vitro* Resazurin-Based Cytotoxicity Assay

The cytotoxicity of the essential oil from the bark of *C. sylvaticus* was assessed using the resazurin-based test (Bowling *et al.*, 2012) on MDA-MB-231 cells (triple-negative breast cancer). These cells were cultured in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) and maintained in an incubator at 37 °C with a humidified atmosphere containing 5% CO₂. The MDA-MB-231 cells were then seeded in 96-well cell culture plates at a density of 2500 cells per well (2.5×10^4 cells/mL) and were allowed to adhere and grow for 24 h before the treatments were applied. After this 24 h incubation period, the cells were exposed to the test samples in a complete medium (DMEM + 10% FBS), with DMSO concentrations adjusted to not exceed 0.5% in each well. The treatment duration was set at 72 h. Positive control wells received DMEM containing 0.5% DMSO, while negative control wells were treated with doxorubicin at a final concentration of 5 μ M. At the end of the 72h treatment period, cell viability was assessed by adding 10 μ L of resazurin reagent solution (PrestoBlue, Thermo Fisher Scientific, ref. A13261, Massachusetts, USA) to each well, according to the manufacturer's instructions. After a 2 h incubation at 37 °C under the same culture conditions, fluorescence was

measured with a spectrofluorometer at an excitation wavelength of 560 nm and an emission wavelength of 590 nm. The fluorescence values obtained were then used to calculate cell viability relative to the controls. Results were expressed as 50% cytotoxic concentrations (CC₅₀), and selectivity index (CC₅₀/IC₅₀ *Pf3D7*) was calculated.

6. Conclusion

The aim of this work was to scientifically evaluate the relevance of the traditional medicinal use of the species *C. sylvaticus*, particularly in the treatment of malaria, through the characterization of its EOs and the evaluation of the antiplasmodial activity of different plant organs (leaves, roots, and trunk bark). Results showed that sesquiterpenes were the predominant molecules in all samples. A new chemotype of EO of *C. sylvaticus* from Cameroon is established by our study and characterized by its high contents of farnesyl acetone, β -copaene-4- α -ol, β -cadinene, *trans*-longipinocarveol and α -humulene. This chemotype differs from that of *C. sylvaticus* from South Africa, which is characterized by bicyclogermacrene, δ -cadinene, and β -bourbonene. Results also highlighted the strong antiplasmodial potency of EOs extracted from trunk bark against both the asexual (*Pf3D7*) and sexual (gametocyte) stages of *P. falciparum* parasites, along with a discussion of their modes of action. Moreover, caryophyllene oxide, (E)- β -caryophyllene, and sclareol, the major compounds of the EO from the trunk bark, showed a very strong antiplasmodial activity against the asexual form of the parasite. Based on these activities, EOs obtained by hydrodistillation from trunk bark of Cameroonian *C. sylvaticus* have a high potential for a use in traditional medicine for the treatment of malaria. However, *in vivo* assays on these EOs, along with cytotoxicity and gametocyte tests on their bioactive compounds and a study of their modes of action, are necessary to complete our study.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: www.mdpi.com/xxx/s1.

Author Contributions: Conceptualization, P.L.K.T.T., Y.S.F.F., S.A.N. and M.-L.F.; methodology, P.L.K.T.T., Y.S.F.F., M.G., S.A.N. and M.-L.F.; software, P.L.K.T.T.; validation, P.L.K.T.T., Y.S.F.F., M.F., J.H., S.A.N. and M.-L.F.; formal analysis, P.L.K.T.T. and L.M.S.; investigation, P.L.K.T.T. and L.M.S.; data curation, P.L.K.T.T.; Writing--original draft preparation, P.L.K.T.T.; writing--review and editing, P.L.K.T.T., Y.S.F.F., M.G., M.F., J.H., S.A.N. and M.-L.F.; visualization, P.L.K.T.T.; supervision, Y.S.F.F., S.A.N. and M.-L.F.; project administration, M.-L.F.; funding acquisition, M.-L.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable

Informed Consent Statement: Not applicable

Data Availability Statement: All data generated for this study are included in the article/supplementary material.

Acknowledgments: The authors extend their gratitude to all the staff at the Laboratory of Chemistry of Natural Molecules, University of Liège, Gembloux Agro-Bio Tech (Belgium), for their support and scientific contributions. Special thanks are also given to Victor Nana, a skilled retired botanist from the National Herbarium of Cameroon, for his invaluable assistance with plant collection and identification. The following reagent was obtained through BEI Resources, NIAID, NIH: *Plasmodium falciparum*, strain 3D7A, MRA-151, contributed by David Walliker.

Conflicts of Interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.

CHAPITRE 6

DISCUSSION GENERALE, CONCLUSION ET PERSPECTIVES

1. Discussion générale et conclusion

Les substances naturelles, définies comme des métabolites secondaires produits par divers organismes vivants tels que les plantes, les animaux, les insectes, les micro-organismes ou les organismes marins (Wang *et al.*, 2025), constituent une source majeure d'innovation pour la recherche pharmaceutique et la mise au point de nouveaux agents thérapeutiques. Le recours à des approches d'isolement orientées soit par des tests biologiques (fractionnement bio-guidé), soit par une exploration phytochimique directe, est l'un des processus les plus couramment employés pour leurs identifications (Shang *et al.*, 2025) (Figure 21). Dans un contexte de recrudescence des cas de paludisme et d'émergence de résistances aux antipaludiques conventionnels, cette approche s'inscrit dans la recherche de solutions alternatives, durables et accessibles, notamment dans les zones tropicales où la maladie est endémique. À ce titre, une enquête ethnobotanique de terrain réalisée dans la région du Sud-Cameroun et complétée par des études bibliographiques approfondies a révélé que les espèces *Lantana camara* (Verbenaceae) et *Croton sylvaticus* (Euphorbiaceae) sont utilisées traditionnellement par les populations locales pour soigner le paludisme et soulager plusieurs symptômes associés. L'objectif de cette thèse de doctorat était d'approfondir les investigations sur ces espèces en mettant en œuvre une démarche bio-guidée visant à identifier des matériaux bioactifs (extraits et fractions) susceptibles de constituer des candidats pertinents pour le développement d'un phytomédicament (médicament conçu exclusivement à partir de plantes) antipaludique. Cette approche avait pour ambition de générer des connaissances originales sur la composition chimique et le potentiel antiplasmodial de ces espèces encore peu explorées.

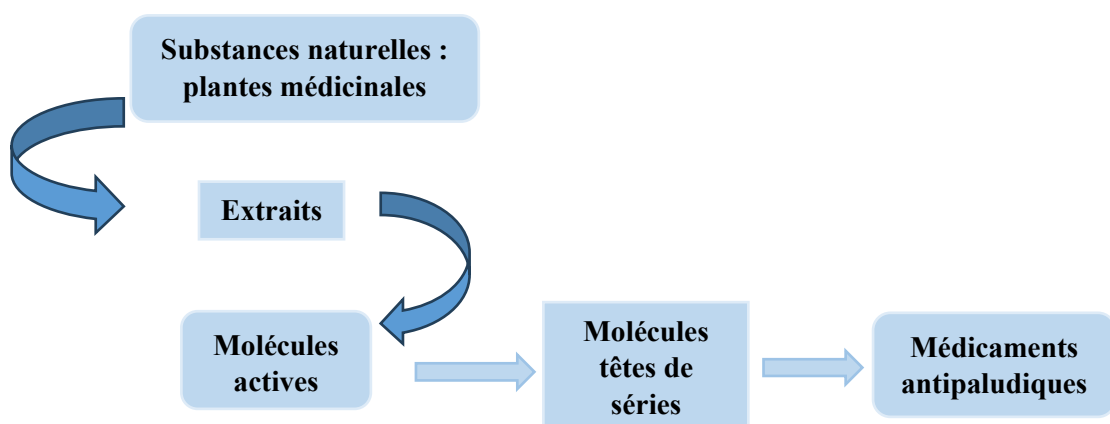


Figure 21 : Processus utilisé pour concevoir des médicaments à partir des plantes médicinales.

Les espèces de la famille des Euphorbiaceae et des Verbenaceae comptent parmi les taxons les plus largement exploités en médecine traditionnelle à travers de nombreuses régions tropicales (Lee *et al.*, 2018 ; Kambele *et al.*, 2022). Cette fréquence d'utilisation pourrait être attribuée à leur fort potentiel pharmacologique, lié à leur concentration élevée en composés bioactifs aux propriétés thérapeutiques reconnues (Crepaldi *et al.*, 2015 ; Dongmo *et al.*, 2024). La présente étude s'est focalisée sur l'analyse ciblée des feuilles et des racines de *Lantana camara*, ainsi que des feuilles, de l'écorce de tronc et des racines de *Croton sylvaticus*, en raison de l'usage fréquent de ces organes dans la médecine traditionnelle. Ce choix se justifie notamment par leur accessibilité et la facilité de prélèvement, des critères régulièrement mis en avant dans la littérature ethnobotanique (Hirudkar *et al.*, 2020). De plus, l'utilisation des feuilles plutôt que de la plante entière constitue un atout écologique majeur, en favorisant la conservation à long terme des espèces végétales exploitées et en réduisant les risques liés à leur surexploitation (Chen *et al.*, 2016). L'exploitation des racines et des écorces de *L. camara* et *C. sylvaticus* soulève toutefois d'importantes préoccupations écologiques et économiques. Cependant, *L. camara* est une plante invasive qui peut être facilement cultivée par bouturage à grande échelle. L'un des enjeux majeurs réside, d'une part, dans le fait que l'extraction de l'écorce de *C. sylvaticus*, bien qu'elle constitue une source de composés actifs tels que l'oxyde de caryophyllène, le (*E*)- β -caryophyllène et le sclaréol, risque de tuer l'arbre en endommageant son cambium, essentiel à la circulation de la sève. D'autre part, l'extraction des racines de *L. camara*, qui renferment le mélange binaire actif de diodantunézone et d'isodiodantunézone, pose un problème écologique similaire. Ces composés, qui ont démontré des propriétés bioactives prometteuses, pourraient contribuer au développement de traitements antipaludiques, ce qui renforce leur valeur pharmaceutique ainsi que l'intérêt d'en assurer une exploitation durable. Afin de garantir la pérennité de ces espèces, la mise en place de systèmes de culture contrôlée, qu'il s'agisse d'agroforesterie ou de reforestation sur terres dégradées, permettrait à la fois de maintenir des populations végétales viables et de générer des revenus pour les communautés locales grâce au partage des bénéfices issus de la vente de l'huile essentielle, d'une part, et du phytomédicament, d'autre part, conformément au Protocole de Nagoya. Par ailleurs, ces espèces pourraient également présenter une forte capacité de régénération naturelle, comme cela a été observé chez des espèces similaires après des perturbations majeures (Moe *et al.*, 2009).

Ainsi, ces éléments ont guidé l'orientation méthodologique de cette recherche vers une étude centrée sur les organes les plus utilisés et les plus durables de *L. camara* et *C. sylvaticus*, deux espèces reconnues pour leur rôle important dans les pratiques médicinales traditionnelles. Cette démarche visait à allier pertinence ethnobotanique, faisabilité pratique de collecte sur le terrain, et contribution à la conservation durable des ressources végétales médicinales.

S'agissant des méthodes d'extraction appliquées aux différents organes étudiés, les feuilles et les racines de *L. camara* ont toutes deux été soumises à une macération dans différents solvants notamment l'éthanol pour les feuilles et l'acétate d'éthyle-méthanol (12:13) pour les racines. Il convient de noter que la macération et la décoction figurent parmi les techniques les plus répandues en médecine traditionnelle, en raison de leur simplicité et de leur efficacité dans l'extraction des composés bioactifs. Ces procédés sont généralement réalisés à l'aide de solvants usuels tels que l'eau ou le vin de palme, conformément aux pratiques traditionnelles (Belhouala et Benarba, 2021). Dans cette étude, les résultats issus de l'évaluation de l'activité antiplasmodiale des extraits bruts, des fractions et des composés isolés à partir des feuilles et des racines de *L. camara* ont mis en évidence un potentiel antipaludique significatif de cette espèce. Parmi les extraits testés, celui des racines s'est révélé le plus actif, avec des valeurs d'IC₅₀ de $11,36 \pm 0,59 \mu\text{g/mL}$ contre la souche sensible Pf3D7 et de $18,07 \pm 3,11 \mu\text{g/mL}$ contre la souche résistante PfDd2. L'extrait foliaire a, pour sa part, présenté une activité modérée, avec des IC₅₀ de $14,31 \pm 1,68 \mu\text{g/mL}$ (Pf3D7) et $35,95 \pm 2,21 \mu\text{g/mL}$ (PfDd2). Conformément aux critères de classification établis par Muganza et al. (2016) [IC₅₀ ≤ 5 μg/mL : activité prononcée ; 5 < IC₅₀ ≤ 10 μg/mL : bonne activité ; 10 < IC₅₀ ≤ 20 μg/mL : activité modérée ; 20 < IC₅₀ ≤ 40 μg/mL : faible activité ; IC₅₀ > 40 μg/mL : inactif], ces valeurs situent les extraits dans la catégorie d'activité modérée à faible selon la souche ciblée, témoignant d'une spécificité pharmacologique notable et exploitable. Ces observations sont en accord partiel avec les données rapportées dans la littérature. En effet, l'extrait dichlorométhane-méthanol des feuilles de *L. camara* récoltées en Afrique du Sud a présenté une activité antiplasmodiale modérée contre la souche PfD₁₀, avec une IC₅₀ de 11 μg/mL (Tajbakhsh et al., 2021), ce qui est comparable à l'activité observée dans notre étude contre la souche Pf3D₇. Par ailleurs, une autre étude réalisée avec un extrait au dichlorométhane de feuilles de *L. camara* originaires de l'île de la Réunion a mis en évidence une bonne activité *in vitro* contre la souche sensible Pf3D₇ (IC₅₀ = 8,7 μg/mL) et, de manière notable, contre la souche résistante à la chloroquine W₂ (IC₅₀ = 5,7 μg/mL) (Jonville et al., 2008). Ces résultats soulignent la variabilité de l'activité antiplasmodiale en fonction de plusieurs facteurs clés, notamment la souche parasitaire, le type de solvant utilisé pour l'extraction, mais également la provenance géographique des plantes, susceptible d'influencer la composition chimique des extraits. La différence d'activité antiplasmodiale entre les extraits racinaires et foliaires observée dans cette étude suggère une distribution inégale des métabolites secondaires bioactifs au sein des organes de *L. camara*. Il est plausible que les racines concentrent davantage de composés lipophiles tels que les terpénoïdes, alcaloïdes ou composés phénoliques, classes de molécules bien documentées pour leurs effets antiplasmodiaux (Mamede et al., 2020 ; Maciuk et al., 2023). Cette hétérogénéité chimique intra-plante met en évidence l'importance stratégique du choix de l'organe

végétal, ainsi que du protocole d'extraction, comme paramètres déterminants influençant l'expression de l'activité pharmacologique. Bien que les extraits bruts des feuilles et des racines de *L. camara* n'aient pas répondu aux critères d'une activité "prononcée" selon la classification de [Muganza et al. \(2016\)](#), le potentiel antiplasmodial de ces derniers mis en évidence par notre étude a justifié la mise en œuvre d'une approche bio-guidée. Cette stratégie, reposant sur le fractionnement progressif, l'isolement ciblé et la caractérisation structurale des composés, nous a permis de révéler des molécules présentant une activité antiplasmodiale plus marquée, initialement masquée par la complexité de la matrice végétale brute. Les extraits bruts ont ainsi été soumis à un fractionnement, suivi de l'isolement de composés purifiés qui ont ensuite été évalués pour leur potentiel antiplasmodial.

Les fractions obtenues à partir des deux extraits bruts ont présenté des degrés variés d'activité antiplasmodiale contre les deux souches étudiées ([Figures 16 et 17](#) ; [Tableau 20](#)). Parmi les neuf fractions évaluées, six ont montré une activité antiplasmodiale modérée contre la souche sensible *Pf3D7*, tandis que quatre ont présenté une activité modérée contre la souche résistante *PfDd2*. Fait notable, la seconde fraction R₂LC, issue des racines, a présenté une bonne activité antiplasmodiale contre la souche *PfDd2*, avec une IC₅₀ de 7,73 µg/mL. Globalement, ces résultats suggèrent que les composés bioactifs de *L. camara* sont majoritairement apolaires, les fractions polaires, enrichies en métabolites hydrophiles, n'ayant montré qu'une faible activité antiplasmodiale ([Tableau 20](#)). Cette hypothèse est étayée par une étude antérieure de [Mianda et al. \(2022\)](#), qui rapporte une faible activité antiplasmodiale au sein des fractions polaires issues de l'extrait brut de racines d'*Aloe marlothii*, obtenu à l'aide du système dichlorométhane-méthanol (1:1), un mélange de solvants à polarité élevée. Compte tenu du profil pharmacologique prometteur des fractions des feuilles et des racines de *L. camara*, celles-ci ont été soumises à des chromatographies répétées sur colonne de gel de silice et de Sephadex LH-20.

À partir de ces fractions, dix-huit (18) composés ont été isolés et caractérisés, incluant huit triterpènes, deux furanonaphthoquinones, trois flavonoïdes, quatre stéroïdes et une chlorophylle. Les structures des composés isolés ont été élucidées comme suit : un mélange de deux isomères co-isolés, la diodantunézone et l'isodiodantunézone ([Dominguez et al., 1983](#)) ; l'acide lantanolique ([Barre et al., 1997](#)) ; la lantadène A ([Suryati et al., 2019](#)) ; la lantadène B ([Delgado-Altamirano et al., 2021](#)) ; l'acide oléanonique ([Wen et al., 2008](#)) ; ainsi que l'acide oléanolique, l'acide ursolique, l'acide bétulinique et le lupéol ([Mahato et Kundu, 1994](#)). Un mélange de deux isomères fonctionnels co-isolés a également été identifié : la 5-hydroxy-7,4'-diméthoxyflavone ([Mangoyi et al., 2015](#)) et l'eupatorine ([Ramaraj et al., 2018](#)), auxquels s'ajoutent l'apigénine ([Fajriah et al., 2016](#)), le 13²-épi-phéophorbide-A éthyl ester ([Camron et al., 1972](#) ; [Sousa et al., 2018](#)), le pentadécanoate de

cholestérol, un mélange de β -sitostérol et de stigmasterol, ainsi que le 3-O- β -D-glucopyranoside de β -sitostérol (Mahato et Kundu, 1994). L'identification des composés a été réalisée par analyse spectroscopique RMN (1D et 2D) et par spectrométrie de masse, suivie de la comparaison des données spectrales obtenues avec celles rapportées dans la littérature. Les études phytochimiques antérieures menées sur les espèces du genre *Lantana* en général, et sur *L. camara* en particulier, ont confirmé la présence de diverses classes de métabolites secondaires, parmi lesquelles les triterpènes, considérés comme les marqueurs chimiques du genre ainsi que les flavonoïdes, les naphthoquinones et les phénylétanoïdes (Boakye et al., 2023 ; Nea et al., 2022 ; Darwish et al., 2022). Ces données de la littérature corroborent avec les résultats de l'investigation phytochimique de la présente étude.

Des dix-huit composés caractérisés, seuls neuf, obtenus en quantité suffisante, ont été évalués *in vitro* pour déterminer leur efficacité antiplasmodiale, et les résultats ont été résumés dans le [tableau 21](#). Une activité antiplasmodiale différenciée a été observée parmi ces composés, avec des valeurs d'IC₅₀ s'échelonnant de 5,28 à 90,41 $\mu\text{g/mL}$ [8,51 à 140,82 μM] vis-à-vis de la souche *Pf3D7*, et de 2,59 à 45,84 $\mu\text{g/mL}$ [12,10 à 71,40 μM] contre la souche *PfDd2*. Parmi ces composés, l'acide oléanonique, un triterpène de la classe des oléananes, s'est révélé modérément actif à l'égard de la souche sensible *Pf3D7*, avec une IC₅₀ de 11,17 $\mu\text{g/mL}$. En revanche, il a présenté une bonne activité contre la souche multirésistante *PfDd2* (IC₅₀ = 9,44 $\mu\text{g/mL}$), suggérant une affinité accrue pour les phénotypes résistants et une sélectivité potentielle vis-à-vis des formes parasitaires moins sensibles aux antipaludiques conventionnels. Une étude antérieure a en effet rapporté des activités similaires des triterpènes de type oléanane notamment l'arjungenine avec une IC₅₀ de 8,99 $\mu\text{g/mL}$ (Hassan et al., 2025). De plus, les triterpénoïdes de type oléanane suscitent un intérêt croissant en raison de la variété de leurs activités biologiques. Plusieurs études ont en effet rapporté leurs propriétés antifongiques (Tchuente Tcheunmogne et al., 2017), antibactériennes (Opiyo et al., 2011) ainsi qu'antiplasmodiales (Hassan et al., 2025). Ces observations renforcent l'hypothèse selon laquelle cette famille de composés pourrait constituer une source prometteuse de nouvelles molécules à visée thérapeutique.

Par ailleurs, le 13²-épi-phéophorbide-A éthyl ester a également montré une bonne activité antiplasmodiale contre la souche sensible *Pf3D7*, avec une IC₅₀ de 5,28 $\mu\text{g/mL}$. Un résultat particulièrement remarquable de notre étude concerne le mélange binaire de diodantunezone et d'isodiodantunezone (2:1), deux furanonaphthoquinones isolées à partir de la seconde fraction racinaire de *L. camara* (R₂LC ; IC₅₀ = 7,73 $\mu\text{g/mL}$). Ce binôme moléculaire s'est distingué par l'activité antiplasmodiale la plus élevée parmi l'ensemble des composés évalués. Il a induit une inhibition notable traduite par sa bonne activité contre la souche sensible *Pf3D7* (IC₅₀ = 28,27 μM ou 6,05 $\mu\text{g/mL}$) et, plus significativement encore, a démontré une activité prononcée contre la souche

résistante *PfDd₂* (IC₅₀ = 12,10 μ M ou 2,59 μ g/mL). Cette efficacité suggère une interaction synergique entre les deux isomères ciblant spécifiquement ou plus efficacement les souches résistantes, ouvrant la voie à l'hypothèse d'un mode d'action conjugué ou complémentaire. Un tel mécanisme pourrait contourner les cibles parasitaires classiques et ainsi offrir une réponse innovante aux limitations des traitements actuels, constituant ainsi une stratégie prometteuse face aux phénomènes de résistance croissante. Les anthraquinones sont bien documentées pour leur activité antiplasmodiale remarquable (Osman et Ismail, 2018 ; Mianda *et al.*, 2022), et l'efficacité du mélange diodantunezone/isodiodantunezone (2:1), rapportée ici pour la première fois, vient appuyer l'hypothèse selon laquelle ces composés seraient responsables de l'activité *in vitro* observée au niveau des racines. Cette observation renforce également la pertinence de l'approche méthodologique adoptée dans le cadre de cette étude, laquelle a consisté en une évaluation systématique des extraits bruts, des fractions, puis des composés isolés, dans le but de mettre en évidence les principes actifs potentiels issus de *L. camara*.

La cytotoxicité et l'effet hémolytique des composés ont été évalués conjointement en vue d'apprécier leur toxicité potentielle envers les cellules humaines, leur sélectivité vis-à-vis des érythrocytes (hôtes du parasite) ainsi que leur spécificité à l'égard de *P. falciparum* au stade intraérythrocytaire. Le test de cytotoxicité *in vitro* a révélé l'absence de toxicité significative pour plusieurs composés, en particulier pour le mélange binaire de diodantunezone et d'isodiodantunezone (2:1), dont les concentrations cytotoxiques moyennes (CC₅₀) ont été supérieures à 100 μ g/mL, traduisant une sécurité cellulaire (Tableau 22). En parallèle, les résultats de l'essai d'hémolyse ont confirmé la bonne tolérance des composés vis-à-vis des érythrocytes humains. Les principes actifs identifiés dans cette étude, notamment le diodantunezone, l'isodiodantunezone et l'acide oléanonique, ont induit des taux d'hémolyse faibles (<25%) à une concentration unique de 200 μ g/mL, des valeurs nettement inférieures à celles du contrôle positif Triton X-100 (100 % d'hémolyse) (Figures 17 et 18). Ces données convergentes suggèrent que *L. camara* constitue une source de molécules non toxiques. Elles mettent en évidence non seulement la sélectivité des principes actifs identifiés pour les formes intraérythrocytaires de *P. falciparum*, mais également leur faible affinité pour les cellules hôtes, un critère fondamental pour le développement de nouveaux agents antipaludiques à la fois efficaces et sûrs. Ces résultats ont été corroborés par une analyse *in silico* des propriétés pharmacocinétiques d'absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité (ADMET) des principes actifs identifiés, réalisée à l'aide de l'outil prédictif pKSCM, basé sur l'intelligence artificielle (IA) et le machine learning (ML). Les prédictions obtenues (Tableau 23) ont révélé des profils ADMET globalement favorables, renforçant la pertinence de ces composés en tant que candidats médicamenteux. Ces données soutiennent ainsi la crédibilité de *L. camara* en tant que

source de composés « têtes de série » présentant des caractéristiques compatibles pour la conception d'un nouvel agent thérapeutique.

Au regard des résultats obtenus dans cette étude, l'acide oléanonique, la diodantunezone et l'isodiodantunezone apparaissent comme des candidats prometteurs pour des investigations futures, notamment des études de relation structure-activité (SAR) et de pharmacomodulation, en amont d'une validation *in vivo* à l'aide d'un modèle murin. Nous pensons que la forte activité antiplasmodiale de ces composés est due à la présence d'un noyau furanique et d'un groupement phénolique, ces motifs structuraux étant reconnus pour favoriser la génération d'espèces radicalaires libres, entraînant la mort du parasite. À notre connaissance, ce travail constitue la première étude rapportant l'activité antiplasmodiale et la sélectivité des extraits, fractions et composés isolés de *L. camara*, en lien avec des prédictions *in silico* de propriétés pharmacocinétiques. Ces résultats viennent ainsi valider scientifiquement l'usage traditionnel de cette plante dans le traitement du paludisme.

Parallèlement aux macérations, l'hydrodistillation a été mise en œuvre dans cette thèse comme méthode d'extraction pour l'analyse des feuilles, des écorces du tronc et des racines de la seconde espèce de notre étude : *C. sylvaticus*. Cette technique présente plusieurs avantages scientifiques et écologiques qui justifient son emploi, notamment dans la valorisation des composés volatils et thermostables, tels que les huiles essentielles, présents dans ces organes. Elle permet l'extraction sélective et efficace de molécules bioactives volatiles, notamment les terpènes, phénols, esters aromatiques et aldéhydes, couramment associées aux propriétés antiparasitaires, antimicrobiennes et anti-inflammatoires rapportées chez *C. sylvaticus* (Gouni *et al.*, 2024 ; Xu *et al.*, 2018). Reposant sur l'entraînement à la vapeur d'eau, l'hydrodistillation ne nécessite aucun solvant organique, ce qui renforce sa compatibilité avec les approches traditionnelles basées sur l'utilisation de l'eau comme vecteur d'extraction. Les feuilles et l'écorce de tronc, riches en composés aromatiques, sont particulièrement adaptées à ce procédé, tandis que les racines, bien que moins explorées sous cet angle, peuvent également libérer des substances hydrodistillables pertinentes. Les extraits obtenus présentent en outre une meilleure stabilité chimique et une concentration accrue en principes actifs, ce qui facilite leur conservation, leur intégration dans des formulations thérapeutiques, ainsi que leur évaluation pharmacologique ultérieure. Enfin, l'hydrodistillation peut être facilement reproduite à l'échelle artisanale à l'aide d'équipements simples, tels que des alambics traditionnels, favorisant ainsi une intégration communautaire durable dans les pratiques de valorisation médicinale de *C. sylvaticus*. Cet aspect de notre étude avait pour objectif la caractérisation chimique et l'identification des principes actifs antipaludiques des huiles essentielles extraites des feuilles, de l'écorce du tronc et des racines de *Croton sylvaticus*. Cette espèce, reconnue dans la pharmacopée

traditionnelle pour du paludisme, a présenté un profil chimique et biologique particulièrement intéressant, notamment vis-à-vis des deux formes majeures de *Plasmodium falciparum* : les formes asexuées, notamment la souche sensible Pf3D7 et les formes sexuées (gamétocytes), représentées par la souche NF-54 ; responsables respectivement des symptômes cliniques et de la transmission de la maladie.

L'analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) a révélé une forte variabilité qualitative et quantitative entre les huiles essentielles selon l'organe végétal étudié, confirmant l'existence d'une chimiodiversité intra-spécifique. Cette diversité chimique se traduit, pour l'huile essentielle des racines, par la prédominance du viridiflorène ($18,13 \pm 0,46$ %) et du β -guaïène ($15,38 \pm 0,79$ %). L'huile essentielle extraite de l'écorce du tronc se caractérise quant à elle par une teneur élevée en (E)- β -caryophyllène ($18,40 \pm 0,60$ %), sclaréol ($15,75 \pm 0,49$ %), cembrène ($12,86 \pm 0,29$ %) et en oxyde de caryophyllène ($12,61 \pm 0,31$ %). Enfin, l'huile essentielle des feuilles présente un profil dominé par la farnesyl acétone ($15,26 \pm 0,25$ %), suivie de β -copaène-4- α -ol ($14,23 \pm 0,28$ %), δ -cadinène ($12,57 \pm 0,03$ %), β -cadinène ($10,80 \pm 0,09$ %), (E)- β -caryophyllène ($9,64 \pm 0,15$ %), α -humulène ($8,40 \pm 0,09$ %) et *trans*-longipinocarvéol ($7,62 \pm 0,17$ %). Ce profil foliaire diffère nettement de celui décrit pour les huiles essentielles de feuilles de *C. sylvaticus* d'Afrique du Sud (Sadgrove *et al.*, 2019), et définit un nouveau chémotype caractérisé par une teneur élevée en farnesyl acétone, un composé rarement rapporté comme constituant majeur dans les HEs du genre *Croton*. Il est en effet, bien établi que la composition chimique et le rendement des huiles essentielles dépendent étroitement de facteurs internes, tels que les caractéristiques génétiques et le stade de développement de la plante, ainsi que de facteurs externes, notamment les conditions environnementales (Rebey *et al.*, 2018). Dans ce contexte, nos résultats soulignent que la composition chimique de l'huile essentielle extraite des feuilles de *C. sylvaticus* récoltées au Cameroun présente des différences notables par rapport à celle issue de spécimens collectés en Afrique du Sud. De telles variations, définissant les chémotypes, sont largement documentées chez les espèces provenant de différentes zones géographiques (Nea *et al.* 2019 ; Dodoš *et al.*, 2019). L'ensemble des échantillons présente une proportion plus élevée de sesquiterpènes que de sesquiterpénoïdes. Les diterpènes, bien que minoritaires, sont représentés par des composés significatifs comme le sclaréol (écorce du tronc et racines) et la farnesyl acétone (feuilles).

Les trois huiles essentielles étudiées ont présenté une activité antiplasmodiale significative contre les différentes formes de l'agent pathogène *P. falciparum*. Toutefois, l'huile essentielle issue de l'écorce du tronc s'est distinguée par son efficacité, avec une bonne activité antiplasmodiale contre la souche sensible Pf3D7 ($IC_{50} = 9,06 \mu\text{g/mL}$) et, surtout, une activité prononcée contre les gamétocytes ($IC_{50} =$

0,56 $\mu\text{g/mL}$). La puissance observée sur les formes sexuées est particulièrement remarquable, dépassant largement les valeurs généralement rapportées (Fokou *et al.*, 2025). Cette efficacité simultanée sur les deux formes du parasite pourrait être liée à la richesse de l'huile en sesquiterpènes (63,46 %), en diterpènes (32,91 %), en monoterpènes (2,27 %) et en ester carboxylique (1,35 %). Par ailleurs, l'activité remarquable observée pourrait résulter soit de l'action propre de certains constituants majeurs, soit de l'interaction entre plusieurs d'entre eux, se traduisant par un effet additif ou synergique. À titre illustratif, Boyom *et al.* 2003 ont rapporté que la forte activité antiplasmodiale ($\text{IC}_{50} = 2,0 \mu\text{g/mL}$) de l'huile essentielle de *Hexalobus crispiflorus* était attribuable à sa très forte teneur en sesquiterpènes (99,5 %). Les sesquiterpènes sont réputés pour leur large spectre d'activités biologiques (Farnsworth and Binguel, 1977). De plus, des recherches ont démontré leur capacité à faciliter la pénétration cutanée (Williams and Barry, 1991 ; Santoro, 2007 ; Cornwell and Barry, 1994) et à agir comme modulateurs spécifiques de la *P*-glycoprotéine. Ce mécanisme leur permet de contribuer à la levée de la résistance cellulaire à de nombreux médicaments, notamment en inhibant l'efflux actif des composés thérapeutiques (Munoz-Martinez *et al.*, 2004). Cette double action sur les formes prolifératives et transmissibles est rare pour une huile essentielle, ce qui positionne *C. sylvaticus* comme candidat original pour une stratégie de blocage de la transmission.

Compte tenu de leur forte proportion dans l'huile essentielle issue de l'écorce du tronc, l'(*E*)- β -caryophyllène ($\text{IC}_{50} = 1,15 \mu\text{g/mL}$), l'oxyde de caryophyllène ($\text{IC}_{50} = 0,48 \mu\text{g/mL}$) et le sclaréol ($\text{IC}_{50} = 1,30 \mu\text{g/mL}$) ont été sélectionnés pour des essais ciblés contre la souche sensible Pf3D7 de *P. falciparum*. Les résultats obtenus révèlent que chacun de ces composés présente une activité antiplasmodiale prononcée. Des recherches antérieures ont démontré l'efficacité antiplasmodiale des sesquiterpènes oxygénés comme le nérolidol et l'oxyde de caryophyllène ($\text{IC}_{50} = 2,8 \mu\text{g/mL}$) (Somdej *et al.*, 2007 ; Da Silva *et al.*, 2019). Dans le cadre de notre travail, l'oxyde de caryophyllène ($12,61 \pm 0,31 \%$) s'est avéré être la molécule la plus active de l'huile essentielle issue de l'écorce du tronc, avec une IC_{50} de $0,48 \mu\text{g/mL}$, suivi par l'(*E*)- β -caryophyllène ($18,40 \pm 0,60 \%$), dont l' IC_{50} est de $1,15 \mu\text{g/mL}$. La différence d'activité entre ces deux sesquiterpènes pourrait être attribuée à la présence, dans l'oxyde de caryophyllène, d'une fonction époxyde, laquelle favoriserait les interactions avec certaines enzymes parasitaires, induirait des altérations de l'intégrité des membranes cellulaires et faciliterait la pénétration du composé au sein des cellules infectées (Gyrdymova et Rubtsova, 2022). Le sclaréol ($15,75 \pm 0,49 \%$), un diterpène oxygéné, contribue également de manière significative à ce double potentiel antiplasmodial. En effet, il est établi que les diterpènes possédant un ou plusieurs groupements hydroxyles ($-\text{OH}$) peuvent accroître la perméabilité des membranes cellulaires de divers organismes, y compris *P. falciparum* (Islam *et al.*, 2016). Dans le présent cas, le kolavélol et le sclaréol ($\text{IC}_{50} = 1,30 \mu\text{g/mL}$) apparaissent comme des contributeurs

majeurs à l'activité antiplasmodiale observée, probablement en raison de leur diversité structurale et de leur forte lipophilie. À notre connaissance, cette étude constitue la première mise en évidence de diterpènes spécifiques dans cette huile essentielle.

L'huile essentielle d'écorce du tronc a par ailleurs présenté une cytotoxicité modérée ($CC_{50} = 15,98 \pm 0,86 \mu\text{g/mL}$) et un faible indice de sélectivité ($IS = 1,76$), limitant son potentiel thérapeutique (Prapaporn *et al.*, 2022). Des travaux antérieurs ont montré que la combinaison d'huiles essentielles pouvait induire des effets synergiques, comme observé avec celles de thym et de cannelle contre *Salmonella* spp. (Garcia-Diez *et al.* 2017). Dans cette optique, l'association de l'huile essentielle d'écorce avec celle des fleurs de *Salvia verticillata*, riche en oxyde de caryophyllène (25,4 %) (Karakaya *et al.*, 2020), pourrait améliorer l'IS grâce à un effet synergique. Après confirmation de l'innocuité, des études *in vivo* et des essais cliniques seraient nécessaires pour valider son efficacité. Indépendamment de leurs fonctions biologiques, certaines propriétés physiques des huiles essentielles, telles que leur faible densité (environ 0,94 g/mL) et leur capacité à traverser aisément les membranes cellulaires, pourraient contribuer à optimiser le ciblage des parasites du paludisme à l'intérieur des cellules (Boyom *et al.*, 2003). À notre connaissance, notre thèse constitue la première mise en évidence d'une huile essentielle dotée d'une activité antiplasmodiale significative à la fois sur les stades asexués et sur les stades sexués de *P. falciparum*. Cette double action confère à cette huile essentielle un intérêt particulier dans une optique de développement de stratégies thérapeutiques visant non seulement à traiter l'infection, mais également à interrompre la transmission du parasite. Ces résultats, qui corroborent l'usage traditionnel de l'espèce contre le paludisme, laissent entrevoir la possibilité que certains de ses constituants chimiques puissent servir de précurseurs à la conception de nouvelles entités antipaludiques.

La démarche adoptée dans cette thèse s'inscrit dans la continuité du modèle historique de l'artémisinine, issue d'une plante utilisée traditionnellement avant d'être isolée et purifiée. Toutefois, l'exemple récent d'*Artemisia annua*, dont les feuilles entières demeurent efficaces contre des souches résistantes à l'artémisinine pure (Weathers *et al.*, 2025), illustre l'importance des synergies naturelles et invite à dépasser le paradigme du « principe actif unique ». L'étude de *L. camara* et de *C. sylvaticus*, plantes utilisées localement, s'inscrit dans cette dynamique en mobilisant à la fois l'ethnobotanique, l'isolement de composés et l'évaluation d'extraits complexes. Les investigations phytochimiques menées sur ces espèces ont permis d'isoler plusieurs molécules présentant une activité antiplasmodiale notable. Celles-ci offrent une compréhension plus fine des mécanismes d'action, une meilleure reproductibilité et la possibilité de dosages précis, des atouts indispensables pour envisager une valorisation pharmaceutique. L'efficacité de ces molécules, y compris contre les parasites résistants, souligne le potentiel pharmacologique des composés

issus de ces plantes. Néanmoins, la perte des synergies présentes dans les extraits bruts constitue un compromis important (Henrici *et al.*, 2025). En effet, plusieurs extraits bruts ont montré des activités comparables ou parfois supérieures, suggérant des interactions synergiques. C'est le cas d'*Artemisia annua*, dont la poudre de feuilles séchées empêchait l'apparition de résistances à l'artémisinine dans un modèle murin de paludisme, en raison de la présence d'une dizaine de composés antiparasitaires (Elfawal *et al.*, 2015 ; Weathers *et al.*, 2025). Cette observation renforce l'idée que les extraits bruts peuvent exercer une pression sélective moins ciblée, potentiellement plus difficile à contourner pour le parasite.

La question de la pérennisation des savoirs traditionnels s'inscrit également dans ce travail. Les usages empiriques des espèces *L. camara* et *C. sylvaticus* constituent une base historique solide, et les résultats de cette thèse confirment leur potentiel thérapeutique tout en soulignant la nécessité de standardiser et sécuriser ces pratiques. D'un point de vue économique et technologique, les extraits bruts ou les préparations phytothérapeutiques standardisées présentent des avantages majeurs pour les zones d'endémie palustre. La possibilité de cultiver localement des plantes comme *L. camara* ou *C. sylvaticus*, de les transformer via des procédés simples et de les intégrer dans des programmes communautaires pourrait réduire considérablement les coûts et améliorer l'accessibilité thérapeutique. À l'inverse, le développement industriel de composés isolés implique des infrastructures sophistiquées, des coûts élevés et une dépendance vis-à-vis de chaînes d'approvisionnement internationales.

Ainsi, les travaux réalisés s'inscrivent à la fois dans la continuité et dans l'innovation : continuité, en prolongeant l'héritage de la pharmacopée naturelle illustré par l'exemple de l'artémisinine ; innovation, en reconsidérant la plante entière et ses extraits comme alternatives pertinentes face à l'émergence des résistances. L'activité du mélange binaire diodantunezone/isodiodantunezone, notamment contre les souches résistantes, renforce cette perspective et montre que les plantes camerounaises demeurent une source encore sous-explorée de molécules bioactives.

2. Perspectives de la thèse

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse ont apporté une contribution significative à la valorisation de deux espèces végétales d'intérêt pharmacologique, *Lantana camara* et *Croton sylvaticus*. Ils ont permis de mettre en évidence les constituants bioactifs (extraits, fractions, molécules, huiles essentielles) pouvant servir de matière première dans le développement d'un phytomédicament. Ces résultats originaux ouvrent de nouvelles perspectives de recherche et de développement, tant sur le plan fondamental qu'appliqué.

Sur le plan de la recherche fondamentale, la formulation représente un axe essentiel pour assurer la continuité de ce travail de thèse. À ce titre, des investigations *in vivo* sur des modèles murins (souris) seront indispensables afin d'évaluer l'efficacité potentielle des molécules ou extraits issus des espèces étudiées contre l'agent pathogène du paludisme. Les essais *in vitro* menés dans le cadre de cette thèse ont en effet mis en évidence une inhibition de la croissance de *P. falciparum* par certains constituants bioactifs. Toutefois, ces approches ne reflètent pas la complexité des interactions biologiques présentes dans un organisme vivant. Le recours à des modèles murins (souris) infectés par un parasite du genre *Plasmodium* (notamment *P. berghei*, couramment utilisé en expérimentation) permettra de déterminer si l'activité observée *in vitro* se traduit également *in vivo*. Par ailleurs, l'étude des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques contribuera à caractériser la vitesse d'action, la durée de l'effet ainsi que la dose optimale des molécules prometteuses, fournissant ainsi des éléments déterminants pour l'établissement ultérieur d'une posologie en vue d'un développement thérapeutique.

Par ailleurs, l'étude des mécanismes d'action des molécules prometteuses identifiées au cours de ce travail, en l'occurrence la diodantunezone et l'isodiodantunezone (2:1), ainsi que l'acide oléanonique isolé de *L. camara*, puis l'(E)- β -caryophyllène, l'oxyde de caryophyllène et le sclaréol issus de *C. sylvaticus*, revêt une importance particulière dans la perspective du développement d'un phytomédicament antipaludique. Une telle approche permettra en effet d'identifier les cibles biologiques spécifiques du parasite et de déterminer les voies métaboliques ou cellulaires affectées (digestion de l'hémoglobine, métabolisme des nucléotides, transport membranaire, fonction mitochondriale, etc.), contribuant ainsi à distinguer les molécules agissant par des mécanismes déjà établis de celles introduisant de nouvelles stratégies thérapeutiques, potentiellement actives sur des souches résistantes. Par ailleurs, la connaissance approfondie du mode d'action constitue un atout majeur pour l'optimisation structurale des candidats, par le biais de la pharmacomodulation, en orientant la conception d'analogues présentant une sélectivité accrue pour le parasite et une toxicité réduite pour l'hôte. D'autre part, il serait pertinent d'évaluer l'activité antiplasmodiale de la diodantunezone et de l'isodiodantunezone prises individuellement, afin de déterminer si l'un des isomères présente une activité intrinsèque susceptible de dépasser celle du mélange.

Sur le plan de la recherche appliquée, les résultats obtenus ouvrent des perspectives prometteuses pour la conception d'un phytomédicament antipaludique. Les molécules têtes de série identifiées dans le cadre de ce travail représentent des candidats de choix pouvant faire l'objet d'investigations approfondies en formulation, dans le but d'optimiser leur stabilité, leur biodisponibilité et leur efficacité thérapeutique. À plus long terme, leur standardisation ainsi que leur validation

scientifique complémentaire (essai préclinique, essai clinique) pourraient contribuer non seulement à l'amélioration de la prise en charge du paludisme, mais également au développement socio-économique à travers la mise en place de filières locales de production et de valorisation des plantes médicinales. Enfin, le volet transfert technologique et innovation apparaît essentiel, notamment par l'établissement de partenariats avec des laboratoires pharmaceutiques afin de faciliter le passage du laboratoire à la pratique clinique, étape indispensable pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES ISSUES DE CE TRAVAIL

Taguimjeu, T.K.P.L., Tali, T.B.M., Dongmo, J.J.K., Fongang, F.S.Y., Fauconnier, M.-L., Lenta, N.B., Boyom, F.F., Sewald, N., Ngouela, A.S., **2025**. Chemical constituents of the leaves and roots of *Lantana camara* Linn (Verbenaceae) display good in vitro antiplasmodial potency and ADMET properties. *South African Journal of Botany* 185, 66-79. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2025.07.039> - **Publié**.

Taguimjeu, T.K.P.L., Fongang, F.Y.S., Genva, M., Shinyuy, L.M., Held, J., Frederich, M., Ngouela, S.A., Fauconnier, M.-L., **2025**. Antiplasmodial activity of a new chemotype of *Croton sylvaticus* Hochst. Ex C. Krauss essential oil. *International Journal of Molecular Science* 26, 858. <https://doi.org/10.3390/ijms26020858> – **Publié**.

Taguimjeu, T.K.P.L., Genva, M., Shinyuy, L.M., Fongang, F.S.Y., Damblon, C., Frederich, M., Ngouela, S.A., Fauconnier, M.-L. Bioactive constituents from the roots of *Croton sylvaticus* Hochst. **2025**. - **En préparation** pour soumission dans *Organic and Biomolecular Chemistry* – *Royal Society of Chemistry*.

AUTRES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

- Dongmo, J., Tali, T., Fongang, F., **Taguimjeu, T.**, Kagho, K., Bitchagno, T., Lenta, N., Boyom, F., Sewald, N., Ngouela, A., **2023**. *In vitro* antiplasmodial activity and toxicological profile of extracts, fractions and chemical constituents of leaves and stem bark from *Dacryodes edulis* (Burseraceae). *BMC Complement. Med. Therap.* 23, 211. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-03957-2> - **Publié**.
- Angirio, R., **Taguimjeu, T.**, Mouithys-Mickalad, A., Thierry, F., Kakumba, M., Kitenge, I., Ntokamunda, K., Fauconnier, M-L., Djang'eing'a, M. Chemical Composition, Antioxidant and Antiinflammatory Activities of Essential Oil from *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf. and *Chrysopogon zizanioides* (L.) Roberty Cultivated in Kisangani in the Northeastern Region of Democratic Republic of Congo, **2025**. *Orapuh Journal*, 6 (11), 1306. <https://doi:10.4314/orapj.v6i11.106>. **Publié**.
- Belkessam, M., Genva, M., Kouki, A., Vilain, L., Ahmed-Alem, M., Mohaddab, M., **Taguimjeu, T.**, El-Bok, S., Ben-Attia, M., Fauconnier, M.-L., **2025**. Phytochemical profile and cosmeceutical potential of the leaf extracts of two species of the Anacardiaceae family from the Mediterranean scrubland: *Pistacia lentiscus* L. and *Pistacia atlantica* Desf. *Processes*, 13, 3712. <https://doi:10.3390/pr13113712>. **Publié**.

COMMUNICATIONS ORALES

Pierre Leonel K. Tafokeu Taguimjeu & Marie-Laure Fauconnier, (Janvier 2025).

EXTRABARK : Valoriser les écorces (coproduit de l'industrie du bois) via l'extraction de molécules d'intérêt pour la production des produits de protection des plantes et du bois, en alternative aux produits de synthèse. CARE *Forest is Life*, Gembloux Agro-Bio Tech, University of Liège, Belgium.

Pierre Leonel K. Tafokeu Taguimjeu, (Avril 2024). Métabolites secondaires de

Lantana camara (Verbenaceae) et *Croton sylvaticus* (Euphorbiaceae) : Structures et activités antiplasmodiales. Séminaire de l'Unité Mixte de Recherche Transfrontalière BioEcoAgro, Universités de Lille & de Liège.

Pierre Leonel K. Tafokeu Taguimjeu, (December 2022). Chemical study and

evaluation of antiplasmodial activity of *Lantana camara* (Verbenaceae) and *Croton sylvaticus* (Euphorbiaceae). 29th Annual Conference of the Cameroon Biosciences Society, Institute of Medical Research and Medicinal Plants Studies (IMPM), Yaoundé, Cameroon.

POSTERS

Taguimjeu, T., Fongang, F., Genva, M., Fauconnier, M-L., (March 2025).

Antiplasmodial activity of a new chemotype of *Croton sylvaticus* Hochst. Ex C. Krauss essential oil. First PhD Symposium, Gembloux Agro-Bio Tech, University of Liège, Belgium.

Taguimjeu, T., Genva, M., Mer, F., Fauconnier, M-L., (May 2024). EXTRABARK

Project: Towards a reinforced circular economy valorization of wood bark by-products by the extraction of valuable molecules as an alternative to synthetic products in agronomy and wood protection. 75th International Symposium on crop protection, Ghent University, Gent, Belgium.

Taguimjeu, T., Fongang, F., Ngouela, S., Fauconnier, M-L., (June 2023).

Antiplasmodial-guided investigation of *Lantana camara*. 2nd Advances in Separation Science (AdvSepSci), Gembloux, Belgium.

Taguimjeu, T., Fongang, F., Lenta, N., Ngouela, S., (February 2023). Chemical

study and evaluation of antiplasmodial activity of *Lantana camara* (Verbenaceae). 4th Network Meeting of the Yaoundé-Bielefeld SDG Graduate School of Natural Products with Antiparasitic and Antimicrobial Activity (YaBiNaPa), University of Yaoundé I, Cameroon.

REPUBLIQUE DU CAMEROUN
Paix-Travail-Patrie

MINISTÈRE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
L'INNOVATION

SECRETARIAT GENERAL

DIVISION DES POLITIQUES SCIENTIFIQUES ET DE LA
PLANIFICATION

CELLULE DE LA PROGRAMMATION ET DE LA
PLANIFICATION

B.P. : 1457 Yaoundé – Cameroun
Tél : (237) 22 22 13 34 ou 22 22 52 02



REC TMB
OUR D'APPEL YDE
87783 11 2794
8/09/22 10 57

MINISTÈRE DES FINANCES
DIRECTION GÉNÉRALE DES IMPÔTS
FCFA 0010000
REPUBLIC OF CAMEROON
Peace-Work-Fatherland
FISCAL STAMP
CMR/21/55

REPUBLIC OF CAMEROON
MINISTÈRE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE ET DE L'INNOVATION
GENERAL SECRETARIAT

DIVISION OF SCIENTIFIC POLICY AND PLANNING
PROGRAMMING AND PLANNING UNIT

PO Box 1457 Yaoundé- Cameroun
Tél : (237) 22 22 13 34 or 22 22 52 02

0,0 0 1 2 8 / MINRESI/B00/C00/C10/C13

Yaoundé, le 30 SEPT 2022

AUTORISATION DE RECHERCHE RESEARCH PERMIT

Vu la Constitution ;
Mindful constitution ;
Vu le décret n°2011/408 du 09 décembre 2011 portant organisation du Gouvernement ;
Mindful of decree n°2011/408 of 09 December 2011 organizing the Government ;
Vu le décret n°2011/410 du 09 décembre 2011 portant formation du Gouvernement ;
Mindful of decree n°2011/410 of 09 December 2011 appointing the members of the Government ;
Vu le décret n°2005/091 du 29 mars 2005 portant organisation du Ministère de la Recherche Scientifique et de l'Innovation ;
Mindful of decree n°2012/383 of 14 September 2012 organizing the Ministry of Scientific Research And Innovation ;
Vu la demande de l'intéressé.
Considering the Applicant's request.

Noms et prénoms/Names : TAGUIMJEU TAFOKU K PIERRE LEONEL

Adresses Permanentes/ Permanent address: PhD Student, Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, University of Yaoundé 1; BP: 812 Yaoundé /Cameroun; Tél: (+237)670803251; E-mail: taguimjeuleonel@outlook.fr

Adresse au Cameroun/Address in Cameroon: s/c: Student, Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, University of Yaoundé 1; BP: 812 Yaoundé /Cameroun; Tél: (+237)670803251; E-mail: taguimjeuleonel@outlook.fr

Nationalité /Nationality : Camerounaise

Numéro du Passport (ou CNI) /Passport number (or NIC) : 20200186406910554

Est autorisé (e) à effectuer des travaux de recherche en République du Cameroun dans la ou les Région(s) du: Centre et Ouest.
Is hereby authorized to carry out scientific or technical research in the Republic of Cameroon in the Region of: Centre et Ouest.

Pour une période de / For a period of 12 months du/ from : 01/09/2022 au/ to 31/08/2023

En collaboration avec / In collaboration with: FONGANG FOTSING YANNICK, Enseignant-Chercheur, Department of Chemistry, Higher Teachers' Training College Maroua, University of Maroua; BP: 55 Maroua /Cameroun; Tél: (+237) 679492099; E-mail: yannfys@gmail.com

<Research Title: Métabolites secondaires de Croton syvaticus Hochst, Croton aubrevillei J.Leonard (Euphorbiaceae) et Lantana camara (Verbenaceae) : Structures, transformations chimiques et activités biologiques.

Cette autorisation de recherche n'est valable que pendant la période de recherche indiquée ci-dessus, et peut être renouvelable
This research permit is valid only for the research period indicated above and it can be renewed.

AMPLIATION:
 - CAMEROUN
 - SPM
 - SPM
 - MENDEF
 - DGB
 - DGB
 - CRI - Centre et Ouest.
 - SG/MINRESI
 - IG/MINRESI
 - CDPSP
 - Chrono/Archive



Le Ministre de la Recherche
Scientifique et de l'Innovation

Madeleine Tchuinte

REPUBLIQUE DU CAMEROUN
Paix – Travail – Patrie
MINISTÈRE DE L'ENVIRONNEMENT
DE LA PROTECTION DE LA NATURE
ET DU DÉVELOPPEMENT DURABLE



REPUBLIC OF CAMEROON
Peace – Work – Fatherland
MINISTRY OF ENVIRONMENT
PROTECTION OF NATURE AND
SUSTAINABLE DEVELOPMENT

ANC



00038



ABS

CNA

18 OCT 2023

DECISION No. /D/MINEPDED/CNA of

To grant a **Prior Informed Consent (PIC)** to **Pr. NGOUELA Silvere Augustin** Cameroonian, Researcher, Department of Organic Chemistry, Faculty of Sciences, University of Yaoundé I, Cameroon, Supervisor of **TAGUIMJEU TAFOKU K. Pierre Leonel**, Cameroonian, Doctorate/PhD Student, University of Yaoundé I, Faculty of Sciences, Department of Organic Chemistry, for fundamental research purposes on the project "Secondary metabolites of *Lantana camara* (Verbenaceae) : structures, chemical transformations and biological activity", in collaboration with the University of Bielefeld, Germany.

THE COMPETENT NATIONAL AUTHORITY,

- Mindful of the Constitution;
- Mindful of the Convention on Biological Diversity adopted on 22 May 1992 and ratified on 17 January 1995 together with its Nagoya Protocol adopted on 29 October 2010 and ratified on 30 November 2016;
- Mindful of Law N°.94/01 of 20 January 1994 to lay down Forestry, Wildlife and Fisheries Regulations;
- Mindful of Law N°.64/LF/23 of 13 November 1964 on Public Health Protection;
- Mindful of Law N°.96/12 of 5th August 1996 relating to Environmental Management and its subsequent texts;
- Mindful of Law N°.98/005 of 14 April 1998 on Water Regime;
- Mindful of Law N°.2000/017 of 19 December 2000 to regulate Veterinary Health Inspection;
- Mindful of Law N°.2003/003 of 21 April 2003 on Phytosanitary Protection;
- Mindful of Law N°.2003/006 of 21 April 2003 to lay down safety regulations governing Modern Biotechnology in Cameroon and its subsequent texts;
- Mindful of Law N°.2021/014 of 9th July 2021 to govern Access to genetic resources, their derivatives, traditional knowledge associated with genetic resources and the fair and equitable Sharing of the Benefits arising from their utilization and its subsequent texts.
- Mindful of Decree N°.2011/408 of 9 December 2011 to organize the Government, as amended and supplemented by Decree No.2018/190 of 2 March 2018;
- Mindful of Decree N°.2019/001 of 4 January 2019 to appoint a Prime Minister, Head of Government;
- Mindful of the request for access to genetic resource submitted on 1st March 2023.

HEREBY DECIDES AS FOLLOWS:

Article 1: A PIC is hereby granted to **Pr. NGOUELA Silvere Augustin** Cameroonian, Tel.: +237 699 95 55 42; Email: sngouela@yahoo.fr, Department of Organic Chemistry, Faculty of Sciences, University of Yaounde I, Cameroon, Supervisor of **TAGUIMJEU TAFOKU K. Pierre Leonel**, Cameroonian, Doctorate/PhD Student, Tel.: +237 670 80 32 51; Email: taguimjeuleonel@outlook.fr, University of Yaounde I, Faculty of Sciences, Department of Organic Chemistry, for fundamental research purposes on the project "Secondary metabolites of *Lantana camara* (Verbenaceae): structures, chemical transformations and biological activity", in collaboration with the University of Bielefeld, Germany, for a period of **one (1) year** renewable under the same conditions.

Article 2: This PIC shall not be transferable to third party. As a result, it is personal, inaccessible and non-transmissible. This Prior Informed Consent does not represent an ABS Permit.

Article 3: This PIC shall be subject of negotiation and conclusion of the **Mutually Agreed Terms (MAT)**, on the terms and conditions of access and benefits sharing of genetic resources, and its derivatives from *Lantana camara*, generated under the project research entitled "Secondary metabolites of *Lantana camara* (Verbenaceae): structures, chemical transformations and biological activity", between Cameroon (University of Yaounde I) and Germany (University of Bielefeld).

Article 4: Any contrary use to the provisions of these PIC shall expose its beneficiary to sanctions provided for by the law in force.

Article 5: This Decision shall be registered and communicated in English and French whenever and wherever necessary. /-

COPIES:

- MINRESI;
- UY I/CAMEROON;
- BIELEFELD/GERMANY;
- ARCHIVES. /-

THE MINISTER OF ENVIRONMENT,
PROTECTION OF NATURE AND
SUSTAINABLE DEVELOPMENT



7.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abreu, L.S., do Nascimento, Y.M., do Espirito-Santo, R.F., Meira, C.S., Santos, I.P., Brandão, R.B., Souto, A.L., Guedes, M.L.S., Soares, M.B.P., Villarreal, C.F., **2020**. Phenylpropanoids from *Croton velutinus* with cytotoxic, trypanocidal and anti-inflammatory activities. *Fitoterapia*, 145, 104632. <http://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104632>.
- Alamillo-Vásquez, A.J., Pérez-Torres, C-A., Ibarra-Laclette, E., Ramón-Farías, F., Nicasio-Torres, P., Alatorre-Cobos, F., **2025**. Secondary metabolites from *Croton* species and their biological activity on cell cycle regulators. *Metabolites*, 15, 216. <https://doi.org/10.3390/metabo15040216>.
- Al-Fadhli, A.A., Nasser, J.A., **2014**. Constituents from the roots of *Lantana camara*. *Asian J. Chem.*, 26 : 8019-8021. <http://dx.doi.org/10.14233/ajchem.2014.16935>.
- Almeida, B., Geraldo Souza De Oliveira, L., Pereira, Leite C., De Almeida Souza, M.M., **2018**. Analysis of the variability of therapeutic indications of medicinal species in the Northeast of Brazil: comparative study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1–28. <https://doi.org/10.1155/2018/6769193>.
- Al-Snafi, A.E., **2019**. Chemical constituents and pharmacological activities of *Lantana camara* – A review. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 12: 10-20. <http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i12.35662>.
- Aman, D., **2019**. Introductory Chapter: Plant extracts. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85493>.
- Amorese, V., Donadu, M., Usai, D., Sanna, A., Milia, F., Pisanu, F., Molicotti, P., Zanetti, S., Doria, C., **2018**. *In vitro* activity of essential Oils against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from infected hip implants. *J. Infect. Dev. Ctries* 12, 996–1001.
- Araújo, A.C., Freitas, P.R., Barbosa, R.D-S.C., Muniz, D.F., Esmeraldo Rocha, J., Neto, J.B.d.A., da Silva, M.M.C., Moura, T.F., Pereira, R.L., Ribeiro-Filho, J., **2020**. Essential oil of *Croton ceanothifolius* Baill. potentiates the effect of antibiotics against multiresistant bacteria. *Antibiotics*, 9, 27. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010027>.
- Argyropoulou, C., Karioti, A. et Shaltsa, A., **2009**. Labdane diterpene from *Marrubium thessalum*. *Phytochemistry*, 70, 635-640.
- Ariey, F., Witkowski, B., Amaratunga, C., Beghain, J., Langlois, A., Khim, N., Kim, S., Duru, V., Bouchier, C., Ma, L., Lim, P., Leang, R., Duong, S., Sreng, S.,

- Suon, S., Meng, C.C., Mey, B.D., Menard, S., Ranger, W., Genton, B., Fandeur, T., Miotto, O., Ringwald, P., Le Bras J., Berry, A., Fairhurst, R., Benoit-Vical, F., Mercereau-Puijalon, O., Ménard, D., **2014**. A molecular marker of artemisinin resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 505, 50-55. <https://doi.org/10.1038/nature12876>.
- Astani, A., Reichling, J., Schnitzler, P., **2010**. Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. *Phytotherapy Research*, 24, 673–679. <https://doi.org/10.1002/ptr.2955>
- Asua, V., Conrad, M.D., Aydemir, O., Duvalsaint, M., Legac, J., Duarte, E., Tumwebaze, P., Chin, D., Cooper, R., Yeka, A., Kanya, M., Dorsey, G., Nsohya, S., Bailey, J., Rosenthal, P.J., **2021**. Changing prevalence of potential mediators of aminoquinoline, antifolate, and artemisinin resistance across Uganda 223. *The Journal of Infectious Diseases*, 223(6), 985-994. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa687>.
- Atanasov, A., Waltenberger, B., Pferschy-Wenzig, E., Linder, T., Wawrosch, C., Uhrin, P., Temmi, V., Wang, L., Schwaiger, S., Heiss, E., Rollinger, J., Schuster, D., Breuss, J., Bochkov, V., Mihovilovic, M., Kopp, B., Bauer, Dirsch, V.M., Stuppner, H., **2015**. Discovery and resupply of pharmacologically active plant derived natural products: a review. *Biotechnology Advances* 33, 1582-1614. <https://dx.doi.org/10.1016/J.biotechadv.2015.08.001>.
- Awad Adeel, A., **2024**. Recent updates in the WHO guidelines for malaria case management. *Sudanese Journal of Paediatrics*, 24 (2): 155-163. <https://doi.org/10.24911/SJP.106-1729167507>.
- Ayub, A., Tauseef, S., Ali, S.T., Begum, S., Siddiqui, B.S., Ahmed, A., **2017**. Anti oxidant activity of the medicinal plant *Lantana camara* L. *Fuuast Journal of Biology*, 7: 227-230.
- Baba, G., Adewumi, A.A.J., Aina, V.O., **2011**. Phytochemical characterization and *in-vivo* anti-malaria activity of *Lantana camara* leaf extract. *British Journal of Pharmacology and Toxicology* 2(6), 277-282.
- Babushok, V.I., Linstrom, P.J., Zenkevich, I.G., **2011**. Retention Indices for frequently reported compounds of plant essential oils. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 40, 043101. <https://doi.org/10.1063/1.3653552>.
- Baccelli, I., Navarro, S., Block, A., Abad, N., Morel, J., Quettin, L., **2007**. Vasorelaxant activity of diterpenes from *Croton zambesicus* and synthetic

- trachylobanes and their structure activity relationships. *Journal of Natural Product*, 70: 910-917.
- Bahi, A., Al Mansouri, S., Al Memari, E., Al Ameri, M., Nurulain, S.M., Ojha, S., **2014**. β -Caryophyllene, a CB₂ receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. *Physiol. Behav.* 135, 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.06.003>.
- Bai, X., Qu, H., Zhang, J., Li, L., Zhang, C., Li, S., Li, G., **2024**. Effect of steviol glycosides as natural sweeteners on glucose metabolism in adult participants. *Food & Function*, 15: 2908-3919.
- Bailly, C., **2020**. Anticancer activities and mechanisms of action of the labdane diterpene coronarin D. *Pathology – Research and Practice*, 216. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152946>.
- Barre, T., Bowden, F., Coll, C., De Jesus, J., De la Fuente, E., Janairo, G., Ragassa, C., **1997**. A bioactive triterpene from *Lantana camara*. *Phytochemistry* 45, 321-324. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(96\)00805-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(96)00805-9).
- Barreto F.S., Sousa, E.O., Campos, A.R., Costa, J.G.M., Rodrigues, F.F.G., **2010**. Antibacterial activity of *Lantana camara* Linn and *Lantana montevidensis* Brig extracts from Cariri-Ceará, Brazil. *Journal of Young Pharmacists*, 2 (1) : 42-44. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.62211>
- Barros, M., **2019**. « Les huiles essentielles en pratique à l’officine et fiches-conseils ». Thèse de doctorat N°96 en Pharmacie, soutenue le 25 octobre 2019 à l’Université de Bordeaux. Université de Bordeaux, Bordeaux, France.
- Beale, D.J., Pinu, F.R., Kouremenos, K.A., Poojary, M.M., Narayana, V.K., Boughton, B.A., Kanojia, K., Dayalan, S., Jones, O.A.H., Dias, D.A., **2018**. Review of recent developments in GC-MS approaches to metabolomics-based research. *Metabolomics*, 14:152, <https://doi.org/10.1007/s11306-018-1449-2>.
- Beato, S.M., et Veneroso, V., **2023**. The Nagoya protocol on access and benefits sharing: The neglected issue of animal health. *Frontiers in Microbiology*, 14:1124120. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1124120>.
- Beentje, H.J., **1994**. *Kenya: Trees, Shrubs and Lianas*. Nairobi: Majestic Printing Works Ltd, 722. Available online: [http://refhub.elsevier.com/S1995-7645\(17\)30422-4/sref13](http://refhub.elsevier.com/S1995-7645(17)30422-4/sref13) (accessed on 24 May 2024).

- Begum, S., Zehra, S.Q., Wahab, A., Siddiqui, B.S., **2006**. Triterpenoidal secondary metabolites from *Lantana camara* Linn. *Helvetica Chimica Acta*, 89: 1932-1941.
- Belkessam, M., Barhoumi, M., Benattia, M., **2019**. Lantanier: *Lantana camara* (Verbenaceae). *Phytothérapie*, 17: 218-223. <https://doi.org/10.3166/phyto-2019-0186>
- Berry, P.E., Hipp, A.L., Wurdack, K.J., Van Ee, B., Riina, R., **2005**. Molecular phylogenetics of the giant genus *Croton* and tribe Crotonae (Euphorbiaceae sensu stricto) using ITS and trnL-trnF DNA sequence data. *American Journal of Botany*, 92, 1520–1534. <https://doi.org/10.3732/ajb.92.9.1520>.
- Bettaieb Rebey, I., Bourgou, S., Aidi Wannes, W., Hamrouni Selami, I., Saidani Tounsi, M., Marzouk, B., Fauconnier, M.-L., Ksouri, R., **2018**. Comparative assessment of phytochemical profiles and antioxidant properties of Tunisian and Egyptian anise (*Pimpinella anisum* L.) Seeds. *Plant Biosyst. Int. J. Deal. All Asp. Plant Biol.* 152, 971–978. <https://doi.org/10.1080/11263504.2017.1403394>.
- Bidart, J.E., Pertino, M.W., Schmeda-Hirschmann, G., Alché, L.E., Petrera, E., **2023**. Antiviral effect of natural and semisynthetic diterpenoids against Adenovirus infection *In vitro*. *Planta Med*, 89, 1001-1009. <https://doi.org/10.1055/a-2058-3635>.
- Boakye, Y.D., Agana, T.A., Oteng-Amankwah, E.A., Boamah, V.E., Agyare, C., **2023**. Evidence-based review of medicinal plants for the management of onchocerciasis. *Natural Products in Vector-Borne Disease Management*, 27-49. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91942-5.00004-5>.
- Boonsombat, J., Mahidol, C., Chawengrum, P., Reuk-Ngam, N., Chimnoi, N., Techasakul, S., Ruchirawat, S., Thongnest, S., **2017**. Roscotanes and roscoranes: oxygenated abietane and pimarane diterpenoids from *Kaempferia roscoeana*. *Phytochemistry* 143, 36–44. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.07.008>.
- Bouchonnet, S. et Libong, D., **2004**. Le couplage chromatographie en phase gazeuse -spectrométrie de masse. Recherche et développement : L'actualité chimique n°275. Pp 7-14.
- Boukhatem, M.N., Ferhat, A., Kameli, A., **2019**. Méthodes d'extraction et de distillation des huiles essentielles : Revue de la littérature. *Revue Agrobiologia*, 9 (2): 1653-1659.

- Bowling, T., Mercer, L., Don, R., Jacobs, R., Nare, B., **2012**. Application of a resazurin-based high-throughput screening assay for the identification and progression of new treatments for human African trypanosomiasis. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance* 2, 262-270. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2012.02.002>.
- Boyom, F.F., Ngouana, V., Kemgne, E.A.M., Zollo, P.H.A., Menut, C., Bessiere, J.M., Gut, J., Rosenthal, P.J., **2011**. Antiplasmodial volatile extracts from *Cleistopholis patens* Engler & Diels and *Uvariastrum pierreanum* Engl. (Engl. & Diels) (Annonaceae) growing in Cameroon. *Parasitol. Res.* 108, 1211–1217. <https://doi.org/10.1007/s00436-010-2165-7>.
- Boyom, F.F., Ngouana, V., Zollo, P.H.A., Menut, C., Bessiere, J.M., Gut, J., Rosenthal, P.J., **2003**. Composition and antiplasmodial activities of essential oils from some cameroonian medicinal plants. *Phytochemistry* 64, 1269–1275. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2003.08.004>.
- Bruneton, J., **2016**. Pharmacognosie. *Phytochimie, Plantes médicinales*. Editions, 5^{ème} édition technique et documentation.
- Bryant, A.T., **1966**. Zulu Medicine and Medicine-Men. Available online: [http://refhub.elsevier.com/S1995-7645\(17\)30422-4/sref21](http://refhub.elsevier.com/S1995-7645(17)30422-4/sref21) (accessed on 24 May 2024).
- Burgueno-Tapia, A., Ordaz-Pichardo, C., Buendia-Trujillo, A.I., Chargoy-Antonio, F. J. and Joseph-Nathan, P., **2012**. Structure and absolute configuration of a visamminol derivative using IR and vibrational circular dichroism. *Phytochemistry Letters*, 5, 804-808.
- Cameron, M., Callender, E., Kramer, J., **1972**. NMR studies of selected cholesteric compounds. *Molecular Crystals and Liquid Crystals* 3, 867-877. <https://doi.org/10.1080/15421407208083581>.
- Carrero, C., Espinoza, B., Huerta, L., Silva-Miranda, M., Guzman-Gutierrez, S-L., Dorazco-González, A., Reyes-Chilpa, R., Espitia, C., Sánchez, S., **2024**. Introducing the NUATEI Consortium: A Mexican research program for the identification of natural and synthetic antimicrobial compounds for prevalent infectious diseases. *Pharmaceuticals*, 17, 957. <https://doi.org/10.3390/ph17070957>.
- Chang, H.-J., Kim, J.-M., Lee, J.-C., Kim, W.-K., Chun, H.S., **2013**. Protective effect of β -Caryophyllene, a natural bicyclic sesquiterpene, against cerebral ischemic injury. *J. Med. Food* 16, 471–480. <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.2283>.

- Chen, S., Yu, H., Luo, H., Wu, Q., Li, C., Steinmetz, A., **2016**. Conservation and sustainable use of medicinal plants: problems, progress, and prospects. *Chinese Medical Journal*, 11, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13020-016-0108-7>.
- Cho, H.-I., Hong, J.-M., Choi, J.-W., Choi, H.-S., Kwak, J.H., Lee, D.-U., Lee, S.K., Lee, S.-M., **2015**. β -Caryophyllene alleviates D-Galactosamine and Lipopolysaccharide induced hepatic injury through suppression of the TLR₄ and RAGE signaling pathways. *Eur. J. Pharmacol.* 764, 613–621. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.001>.
- Cicchetti E., **2017**. Développement de méthodes d’analyses pour l’étude de la qualité des matières premières de parfumerie et d’arômes. Thèse de Doctorat soutenue le 21 juillet 2017. Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, Montpellier, France.
- Cock, I.E., Van Vuuren, S.F., **2020**. The traditional use of southern African medicinal plants in the treatment of viral respiratory diseases: A review of the ethnobotany and scientific evaluations. *Journal of Ethnopharmacology*, 262, 113194. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113194>.
- Cornwell, P.A., Barry, B.W., **1994**. Sesquiterpene Components of volatile oils as skin penetration enhancers for the hydrophilic permeant 5-Fluorouracil. *J. Pharm. Pharmacol.* 46, 261–269. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1994.tb03791.x>.
- Cox, F.E., **2010**. History of the discovery of malaria parasites and their vectors. *Parasitology Vectors*, 3, 5. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-5>.
- Coy-Barrera, C.A., Galvis, L., Rueda, M.J., Torres-Cortés, S.A., **2025**. The *Croton* genus (Euphorbiaceae) and its richness in chemical constituents with potential range of applications. *Phytomedicine Plus*, 5, <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2025.100746>.
- Crepaldi, C., Campos, A., Albuquerque, U., Sales, F., **2016**. Richness and ethnobotany of the family Euphorbiaceae in a tropical semiarid landscape of Northeastern Brazil. *South African Journal of Botany*, 102, 157-165. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sajb.2015.06.010>.
- Cullen, J.M., and Stalker, M.J., **2016**. Liver and biliary system. In: *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Vol. 2 (Sixth Edition)*, 258-352e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5318-4.00008-5>.
- Da Costa, L.S., de Moraes, Â.A.B., Cruz, J.N., Mali, S.N., Almeida, L.Q., do Nascimento, L.D., Ferreira, O.O., Varela, E.L.P., Percário, S., de Oliveira, M.S., **2022**. First report on the chemical composition, antioxidant capacity, and

- preliminary toxicity to *Artemia salina* L. of *Croton campinarenensis* Secco, A. Rosário & PE Berry (Euphorbiaceae) essential oil, and *in Silico* study. *Antioxidants*, *11*, 2410. <http://doi.org/10.3390/antiox11122410>.
- Da Silva, M.H.L., Andrade, E.H.A., Zoghbi, M.D.B., Luz, A.I.R., da Silva, J.D., Maia, J.G.S., **1999**. The essential oils of *Lantana camara* L. occurring in north Brazil. *Flavour and Fragrance Journal* *14*: 208-210.
- Da Silva, N.C., Gonçalves, S.F., de Araújo, L.S., Kasper, A.A.M., da Fonseca, A.L., Sartoratto, A., Castro, K.C.F., Moraes, T.M.P., Baratto, L.C., Varotti, F.d.P., **2019**. *In vitro* and *in vivo* antimalarial activity of the volatile oil of *Cyperus Articulatus* (Cyperaceae). *Acta Amaz.* *49*, 334–342. <https://doi.org/10.1590/1809-4392201804331>.
- Dahham, S.S., Tabana, Y.M., Iqbal, M.A., Ahamed, M.B., Ezzat, M.O., Majid, A.S., Majid, A.M., **2015**. The anticancer, antioxidant and antimicrobial properties of the sesquiterpene β -Caryophyllene from the essential oil of *Aquilaria crassna*. *Molecules* *20*, 11808–11829. <https://doi.org/10.3390/molecules200711808>.
- Daoui, O., Elkhatabi, S., Chtita, S., Elkhlabi, R., Zgou, H., Benjelloun, A. T., **2021**. QSAR, molecular docking and ADMET properties *in silico* studies of novel 4,5,6,7-tetrahydrobenzo [D]-thiazol-2-Yl derivatives derived from dimedone as potent anti-tumor agents through Inhibition of C-Met receptor tyrosine kinase. *Heliyon* *7*, e07463. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07463>.
- Daoui, O., Mazoir, N., Bakhouch, M., Salah, M., Benharref, A., Gonzalez-Coloma, A., Elkhatabi, S., Yazidi, M. E., Chita, S., **2022**. 3D-QSAR, ADME-Tox, and molecular docking of semisynthetic triterpene derivatives as antibacterial and insecticide agents. *Structural Chemistry* *33*, 1063-1084. <https://doi.org/10.1007/s11224-022-01912-4>.
- Darwish, R.S., El-Banna, A.A., Ghareeb, D.A., El-Hosseney, M.F., Seadawy, M.G., Dawood, H.M. **2022**. Chemical profiling and unraveling af anti-COVID-19 biomarkers of red sage (*Lantana camara* L.) cultivars using UPLC-MS/MS coupled to chemometric analysis, *in vitro* study and molecular docking. *Journal of Ethnopharmacology* *291*, 115038. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115038>.
- De Almeida, T.S., Rocha, J.B.T., Rodrigues, F.F.G., Campos, A.R., da Costa, J.G.M., **2013**. Chemical composition, antibacterial and antibiotic modulatory effects of *Croton campestris* essential oils. *Ind. Crops Prod.*, *44*, 630–633. <http://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.09.010>.

- De Oliveira Júnior, R.G., Ferraz, C.A.A., Silva, J.C., de Andrade Teles, R.B., Silva, M.G., Diniz, T.C., Dos Santos, U.S., de Souza, A.V.V., Nunes, C.E.P., Salvador, M.J., **2018**. Neuropharmacological effects of essential oil from the leaves of *Croton conduplicatus* Kunth and possible mechanisms of action involved. *J. Ethnopharmacol.*, 221, 65–76. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2018.04.009>.
- De Pooter, H.L., Vermeesch, J., Schamp, N.M., **1989**. The essential oils of *Tanacetum vulgare* L. and *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bip. *J. Essent. Oil Res.* 1, 9–13. <https://doi.org/10.1080/10412905.1989.9699438>.
- Delgado-Altamirano, R., Garcia-Aguilera, E., Delgado-Dominguez, J., Becker I., Rodriguez, d.S.M., Rojas-Molinas, A., Esturau-Escofet, N., **2021**. ¹H NMR profiling and chemometric analysis as an approach to predict the leishmanicidal activity of dichloromethane extracts from *Lantana camara* (L.). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 199, 114060-114068. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114060>.
- Dibong, S.D., Mpondo, M.E., Ngoye A., Kwin, M.F., Betti, J.L., **2011**. Ethnobotanique et phytomédecine des plantes médicinales de Douala, Cameroun [Ethnobotany and phytomedicine of medicinal plants sold in Douala markets]. *Journal of Applied Biosciences* 37, 2496-2507.
- Do Vale, J.P.C., Vasconcelos, M.A., Arruda, F.V.S., Firmino, N.C.S., Pereira, A.L., Andrade, A.L., Saker-Sampaio, S., Sampaio, A.H., Marinho, E.S., Teixeira, A.M.R., *et al.*, **2021**. Evaluation of antimicrobial and antioxidant potential of essential oil from *Croton piauhiensis* Müll. Arg. *Curr. Microbiol.* 78, 1926–1938. <http://doi.org/10.1007/s00284-021-02449-1>.
- Dodoš, T., Rajčević, N., Janačković, P., Vujisić, L., Marin, P.D., **2019**. Essential oil profile in relation to geographic origin and plant organ of *Satureja kitaibelii* Wierzb. Ex Heuff. *Ind. Crops Prod.* 139, 111549. [http://refhub.elsevier.com/S0926-6690\(19\)30776-9/sbref0095](http://refhub.elsevier.com/S0926-6690(19)30776-9/sbref0095).
- Dominguez, A., Franco, R., Cano, G., Garcia, F., Consue, L., Dominguez, S., Xorge, A., and Leonardo, M., **1983**. Mexican medicinal plants. Part 47. Isolation of a new furano-1,4-naphthaquinones, diodantunezone from *Lantana achyranthifolia*. *Planta Medica* 49, 63. <https://doi.org/10.1055/s-2007-969816>.
- Dong, S., Li, B., Dai, W., Wang, D., Qin, Y., Zhang, M., **2017**. Sesqui- and diterpenoids from the radix of *Curcuma aromatica*. *Journal of Natural Product*, 80, 3093–3102. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b01100>.

- Dongmo, J., Tali, T., Fongang, F., Taguimjeu T., Kagho, K., Bitchagno, T., Lenta, N., Boyom, F., Sewald, N., Ngouela, A., **2023**. *In vitro* antiplasmodial activity and toxicological profile of extracts, fractions and chemical constituents of leaves and stem bark from *Dacryodes edulis* (Burseraceae). *BMC Complementary Medicine and Therapies* 23, 211. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-03957-2>.
- Dongmo, M., Tali, T., Dize, D., Mbouna, J., Fotsinng, K., Ngouana, V., Pinlap, R., Menkem, Z., Tchokouaha, Y., Wabo, F., Ndjakou, L., Lunga, K., Boyom, F., **2024**. Anti-*Shigella* and antioxidant-based screening of some Cameroonian medicinal plants, UHPLC-LIT-MS/MS fingerprints, and prediction of pharmacokinetic and drug-likeness properties of identified chemicals. *Journal of Ethnopharmacology*, 324. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.117788>.
- Dragland, S., Rohloff, J., Mordal, R., Iversen, T.-H., **2005**. Harvest Regimen Optimization and Essential Oil Production in Five Tansy (*Tanacetum vulgare* L.) Genotypes under a Northern Climate. *J. Agric. Food Chem.* 53, 4946–4953. <https://doi.org/10.1021/jf047817m>.
- Dua, V.K., Pandey, A.C., Dash, D.R., **2010**. Evaluation of the impact of *Lantana camara* L. invasion, on four major woody shrubs, along Nayar river of Pauri Garhwal in Uttarakhand Himalaya. *International Journal of Biodiversity and Conservation* 2: 155-161.
- Duraipandiyar, V., Al-Harbi, N.A., Ignacimuthu, S., Muthukumar, C., **2012**. Antimicrobial activity of sesquiterpene lactones isolated from traditional medicinal plant, *Costus speciosus* (Koen ex. Retz.) Sm. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12:13.
- Dzouemo, L. C., Happi, G. M., Ahmed, S. A., Tsopgni, W. D. T., Akuma, M. N., Salau, S., Happi, E. N., Wansi, J. D., **2022**. Chemical constituents of the bark of *Zanthoxylum gillettii* (Rutaceae) and their *in vitro* antiplasmodial and molecular docking studies. *Journal of Chemistry* ID 1111817, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2022/1111817>.
- Efferth, T., Zacchino, S., Georgiev, M.I., Liu, L., Wagner, H., Panossian, A., **2015**. Nobel Prize for Artemisinin brings phytotherapy into the spotlight. *Phytomedicine*, 22, A1–A3. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.10.003>.
- Ekiert, H., Kubica, P., Kwiecień, I., Szopa, A., **2016**. Nagroda Nobla 2015 z Medycyny-Zwycięstwo Badań z Zakresu Fitochemii, Bakteriologii i Farmakologii. Available online: <https://polishpharmacy.ptfarm.pl/en/PF/editions/-/16308> (accessed on 06 June 2024).

- Ekiert, H., Świątkowska, J., Klin, P., Rzepiela, A., Szopa, A., **2021**. *Artemisia Annua*—Importance in traditional medicine and current state of knowledge on the chemistry, biological activity and possible applications. *Planta Med.* 87, 584–599. <https://doi.org/10.1055/a-1345-9528>.
- El-Din, M.I.G., Fahmy, N.M., Wu, F., Salem, M.M., Khattab, O.M., El-Seedi, H.R., Michal Korinek, M., Tsong-Long Hwang, T.L., Osman, A.K., El-Shazly, M., Fayez, S., Fayez, S., **2022**. Comparative LC–LTQ–MS–MS analysis of the leaf extracts of *Lantana camara* and *Lantana montevidensis* growing in Egypt with insights into their antioxidant, anti-inflammatory, and cytotoxic activities. *Plants* 11, 1–2. <https://doi.org/10.3390/plants11131699>.
- Elfawal, M.A., Towler, M.J., Reich, N.G., Weathers, P.J., Rich, S.M., **2015**. Dried whole-plant *Artemisia annua* slows evolution of malaria drug resistance and overcomes resistance to artemisinin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 112(3): 821-826.
- European Pharmacopoeia Commission. Pharmacopée Européenne, 10^e édition. Strasbourg : Conseil de l'Europe, 2020. Monographie : « Huiles essentielles ».
- Fadil, M., Farah, A., Ihssane, B., Haloui, T., Rachiq, S., **2015**. Optimisation des paramètres influençant l'hydrodistillation de *Rosmarinus officinalis* L. par la méthodologie de surface de réponse. *Journal of Materials and Environmental Science*, 6 (8), 2346-2357.
- Fairhurst, M. et Dondorp, M., **2016**. Artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Emerging Infectious Diseases*, 10 (4), 409–429.
- Fajriah, S., Megawati, Darmawan, A., **2016**. Apigenin, an anticancer isolated from *Macaranga gigantifolia* leaves. *The Journal of Tropical Life Science*, 6 (1), 7-9.
- Fan, Y.Y., Xu, J.B., Liu, H.C., Gan, L.S., Ding, J., Yue, J.M., **2017**. Cephanolides A-J, Cephalotane-type diterpenoids from *Cephalotaxus sinensis*. *Journal of Natural Product*, 80, 3159–3166. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00412>.
- Farhat, A., **2010**. Vapo-diffusion assistée par micro-ondes : conception, optimisation et application. Thèse de Doctorat en Sciences (option : Sciences des Procédés, Sciences des Aliments), Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse (France) & Ecole Nationale d'Ingénieurs de Gabès (Tunisie).
- Farnsworth, N.R., et Bingel, A.S., **1977**. Problems and prospects of discovering new drugs from higher plants by Pharmacological Screening. In *New Natural Products and*

Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity; Wagner, H., Wolff, P., Eds.; Proceedings in Life Sciences; Springer: Berlin, Heidelberg. pp. 1–22, ISBN 978-3-642-66684-1. https://doi.org/10.1007/978-3-642-66682-7_1.

- Fatima N. & Mushtaq A., **2019**. A brief review on emerging analytical techniques for essential oil quantification. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*, 15, 104-110.
- Figueiredo, A.C., Barroso, J.G., Pedro, L.G., Scheffer, J.J.C., **2008**. Factors affecting secondary metabolite production in plants: Volatile components and essential oils. *Flavour. Fragr. J.* 23, 213–226. <https://doi.org/10.1002/ffj.1875>.
- Focho, D.A., Ndam, W.T., Fonge, B.A., **2009**. Medicinal plants of Aguambu – Bamumbu in the Lebiale highlands, southwest province of Cameroon. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 3, 1: 1-13.
- Fokou, T., Talin T., Mbouna, J., Yamthe, T., Sharifi-Rad, J., Calina, D., Radha, Kumar, M., Tchouankeu, C., Boyom, F., **2025**. Natural products as transmission-blocking agents against malaria: a comprehensive review of bioactive compounds and their therapeutic potential. *Malaria Journal*, 24, 164. <https://doi.org/10.1186/s12936-025-05395-6>.
- Fongang, F.Y.S. et Bankeu, J.J., **2020**. Terpenoids as important bioactive constituents of essential oils in *Essential oils-bioactive compounds, new perspectives and applications*. De Oliveira, M.S., Da Costa, W.A., Silva, G.S. : Museu Paraense Emilio Goeldi, Brazil, pp. 1–15. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91426>.
- Fongang, S., Bankeu, J., Batiha, G., Ali, I., and Lenta, B., **2021**. Extraction of bioactive compounds from medicinal plants and herbs. In *Medicinal Plants. IntechOpen Pharmacognosy*. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.98602>.
- Fouedjou, R.T., Daoui, O., Nour, H., Ayoub, M., Fogang, H. P. D., Siddique, F., Elkhatabi, S., Bakhouch, M., Belaidi, S., Chtita, S., **2022**. *In silico* approach for designing novel SARS-CoV-2 inhibitors from medicinal plants. *Physical Chemistry Research* 11 (3), 589-604. <https://doi.org/10.22036/pcr.2022.349693.2138>.
- Frum, Y., Viljoen, A.M., **2006**. *In vitro* 5-Lipoxygenase and antioxidant activities of South African medicinal plants commonly used topically for skin diseases. *Ski. Pharmacol. Physiol.*, 19, 329–335. <https://doi.org/10.1159/000095253>.

- Ganjewala, D., Sam, S., and Khan, K.H., **2009**. Biochemical compositions and antibacterial activities of *Lantana camara* plants with yellow, lavender, red and white flowers. *EurAsian Journal of BioSciences*, 3: 69-77.
- García-Díez, J., Alheiro, J., Pinto, A.L., Falco, V., Fraqueza, M.J., Patarata, L., **2017**. Synergistic activity of essential oils from herbs and spices used on meat products against food borne pathogens. *Nat. Prod. Commun.* **2017**, 12, 281–286. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1934578X1701200236>.
- Gerstner, J.A., **1941**. Preliminary check list of Zulu names of plants: with short notes. *Bantu Stud.*, 15, 277–301. <https://doi.org/10.1080/02561751.1941.9676141>.
- Ghallab, D.S., Mohyeldin, M.M., Shawky, E., Metwally, A.M., Ibrahim, R.S., **2021**. Chemical profiling of Egyptian propolis and determination of its xanthine oxidase inhibitory properties using UPLC-MS/MS and chemometrics. *LWT-Food Science and Technology* 136, 110298. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110298>.
- Ghisalberti, E.L., **2000**. *Lantana camara* (Verbenaceae). *Fitoterapia*, 71, 467-486.
- Gillela, S., Yadav, S.M., Sihag, K., Lubis, M.A.R., Wibowo, E.S., Negi, A., Iswanto, A.H., Antov, P., Kristak, L., **2024**. A review on *Lantana camara* lignocellulose fiber-reinforced polymer composites. *Biomass Conversion and Biorefinery*, 14: 1495-1513. <https://doi.org/10.1007/s13399-022-02402-7>.
- Gouni, C.D., Fongang, Y.S.F., Dize, D., Tabekoueng, G.B., Kagho, D.U.K., Bitchagno, G.T.M., Bankeu, J.J.K., Lenta, B.N., Fekam, F.B., Sewald, N., **2024**. Bioguided antiplasmodial isolation of six new labdane-type diterpenoids from the Stem Bark of *Croton sylvaticus* Hochst. Ex. Krauss. *Phytochemistry Letters*, 59, 92–100. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2024.01.002>.
- Guerrouf, A., **2017**. Application des huiles essentielles dans la lutte microbiologique : cas d'un cabinet dentaire. Mémoire de Master soutenu publiquement le 01/06/2017. Université KASDI MERBAH – OUARGLA, République Populaire et Démocratique d'Algérie.
- Gyrdymova, Y.V., Rubtsova, S.A., **2022**. Caryophyllene and caryophyllene oxide: A variety of chemical transformations and biological activities. *Chem. Pap.* 76, 1–39. <https://doi.org/10.1007/s11696-021-01865-8>.
- Hanson, J.R., Nichols, T., Mukhrish, Y., Bagley, M.C., **2019**. Diterpenoids of terrestrial origin. *Natural Product Reports.* 36, 1499–1512, <https://doi.org/10.1039/c8np00079d>.

- Hassan, S., Bobbie, O., Tali, T., Dize, D., Youbi, K., Lawane, I., Mediesse, K., Alio, M., Baker, B., Boyom, F., **2025**. A bio-guided investigation of *Mitragyna inermis* (Wild) O. Kuntze (Rubiaceae) unveils natural product isolates with potent cross-activity against sensitive and multidrug resistant *Plasmodium falciparum* strains *in vitro*. *Journal of Ethnopharmacology*, 353. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120383>.
- He, A., Chadha, S., Saruchi, K.V. **2024**. Phytocompound profiling and GC-MS analysis of *Lantana camara* leaf extract. *Journal of the Indian Chemical Society* 101, 101379. <https://doi.org/10.1016/j.jics.2024.101379>.
- Held, S., Schieberle, P., Somoza, V., **2007**. Characterization of α -terpineol as an anti-inflammatory component of orange juice by *in vitro* Studies using oral buccal cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 8040–8046. DOI: [10.1021/jf071691m](https://doi.org/10.1021/jf071691m).
- Henrici, R.C., Namazzi, R., Lima-Cooper, G., *et al.*, **2025**. Artemisinin partial resistance in Ugandan children with complicated malaria. *Journal of the American Medical Association* (JAMA), 333(1): 83-84. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.22343>.
- Herbert, J.M., Maffrand, J.P., Taoubi, K., Augereau, J.M., Fouraste, I., Gleye, J., **1991**. Verbascoside isolated from *Lantana camara*, an inhibitor of protein kinase C. *Journal of Natural Products* 54(6), 1595-600. <https://doi.org/10.1021/np50078a016>.
- Hiruma-Lima, C.A., Gracioso, J.S., Nunes, D.S., Brito, A.S., **2010**. Effects of an essential oil from the bark of *Croton cajucara* Benth. on experimental gastric ulcer models in rats and mice. *J. Pharm. Pharmacol.*, 51, 341–346. <http://doi.org/10.1211/0022357991772349>.
- Hu, Z., Liu, X., Tian, M., Ma, Y., Jin, B., Gao, W., Cui, G., Guo, J., Huang, L., **2021**. Recent progress and new perspectives for diterpenoids biosynthesis in medicinal plants. *Medicinal Research Reviews*, 41, 2971-2997. <https://doi.org/10.1002/med.21816>.
- Hussain, H., Hussain, J., Al-Harrasi, A., Shinwari, Z.K., **2011**. Chemistry of some species genus *Lantana*. *Pakistan journal of botany*, 43: 51–62.
- Huy Hung, N., Ngoc Dai, D., Satyal, P., Thi Huong, L., Thi Chinh, B., Quang Hung, D., Anh Tai, T., Setzer, W.N., **2021**. *Lantana camara* essential oils from Vietnam: Chemical composition, molluscicidal, and mosquito larvicidal

activity. *Chem. Biodivers.* **18**, e2100145.
<http://doi.org/10.1002/cbdv.202100145>.

- Iraji, A., Yazdanpanah, S., Alizadeh, F., Mirzamohammadi, S., Ghasemi, Y., Pakshir, K., Yang, Y., Zomorodian, K., **2020**. Screening the antifungal activities of monoterpenes and their isomers against *Candida* Species. *Journal of Applied Microbiology*, 129, 1541–1551. <https://doi.org/10.1111/jam.14740>
- Ishino, M., Kamauchi, H., Takatori, K., Kinoshita, K., Sugita, T., Koyama, K., **2016**. Three novel phomactin-type diterpenes from a marine-derived fungus. *Tetrahedron Lett.*, 57, 4341–4344, <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.08.016>.
- Islam, M.T., Da Mata, A.M.O.F., De Aguiar, R.P.S., Paz, M.F.C.J., De Alencar, M.V.O.B., Ferreira, P.M.P., De Carvalho Melo-Cavalcante, A.A., **2016**. Therapeutic potential of essential oils focusing on diterpenes: Diterpenes, the family members of essential oils. *Phytother. Res.*, 30, 1420–1444. <https://doi.org/10.1002/ptr.5652>.
- Issa, S., Warsame, M., Mahamat, T., Saleh, M., Boulotigam, K., Djimrassengar, H., Issa, H., Abdelkader, O., Hassoumi, M., Djimadoun, M., Doderer-Lang, C., Ndihiokubwayo, B., Rasmussen, C., Menard, D., **2023**. Therapeutic efficacy of artesunate–amodiaquine and artemether–lumefantrine for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in Chad: clinical and genetic surveillance. *Malaria Journal* 22, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12936-023-04644-w>.
- Isyaka, M.S., **2020**. The chemistry of African *Croton* species. Thèse de Doctorat en Chimie des Substances Naturelles. Université de Surrey, Londres, Royaume-Uni.
- Jonville, C., Kodja, H., Humeau, L., Fournel, J., De Mol, P., Cao, M., Angenot, L., Frédérick, M., **2008**. Screening of medicinal plants from Reunion Island for antimalarial and cytotoxic activity. *Journal of Ethnopharmacology* 120, 382–386. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.09.005>.
- Joshi, A.P., **2002**. *Lantana*. Himalayan environment studies and conservation organization, Vignyanprasth, Dehradun.
- Jafri, H. et Ahmad, I., **2020**. *Thymus vulgaris* essential oil and Thymol inhibit biofilms and interact synergistically with antifungal drugs against drug resistant strains of *Candida Albicans* and *Candida Tropicalis*. *Journal of Medical Mycology*, 30, 100911. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.100911>.
- Jugreet, B.S., Suroowan, S., Rengasamy, R.K., Mahomoodally, M.F., **2020**. Chemistry, bioactivities, mode of action and industrial applications of essential

- oils. *Trends Food Sci. Technol.* 101, 89–105. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.04.025>.
- Kahane, B.C., & Kakade, A.B., **2022**. A review on genus *Lantana*. *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications*, 7, 342-347. <https://doi.org/1035629/7781-0702342347>.
- Kalim, A., Shah, S.M.A., Kalim, F., Asim, A., Ramzan, S., Akbar, M.B., Aafreen, A., Khan, A.A.U., **2023**. Antileishmanial effect of medicinal plants. In: Aslam, B., Uslu, U., Mohsin, M. (Eds.), *Complementary and Alternative Medicine: One Health Perspective* (Sindhu ZuD, pp. 24–30. <https://doi.org/10.61748/CAM.2023/004>
- Kalita, S., Kumar, G., Karthik, L., Rao, K.V.B., **2012**. A review on medicinal properties of *Lantana camara* L. *Research Journal of Pharmacology and Technology*, 5(6): 711-715.
- Kaloustian, J., Abou, L., Mikail, C., Amiot, M.J., Portugal, H., **2005**. Southern french Thyme oils: Chromatographic study of chemotypes. *J. Sci. Food Agric.* 85, 2437–2444. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2274>.
- Kambele, K., Mukubwa, K., Mwabonkolo, M., Musuyu, M., Nkanga, I., Memvanga, B., **2022**. *In vivo* antimalarial activity of self-nanoemulsifying drug delivery systems containing ethanolic extract of *Morinda lucida* in combination with other Congolese plants extracts. *Braz. J. Pharm. Sci* 58 : e20074. <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902022e20074>.
- Kanojiya, S. et Yadav, P.P., **2008**. Fragmentation patterns of newly isolated cassane butenolide diterpenes and differentiation of stereoisomer by tandem mass spectrometry. *Journal of mass spectrometry*, 43, 1413-1420.
- Kapingu, M.C., Mbwapbo, Z.H., Moshi, M.J., Magadula, J.J., **2012**. Brine Shrimp Lethality of alkaloids from *Croton sylvaticus* Hochst. *East Cent. Afr. J. Pharm. Sci.*, 15, 35–37. [http://refhub.elsevier.com/S1995-7645\(17\)30422-4/sref18](http://refhub.elsevier.com/S1995-7645(17)30422-4/sref18).
- Karakaya, S., Yilmaz, S.V., Özdemir, Ö., Koca, M., Pinar, M.N., Demirci, B., Yildirim, K., Sytar, O., Turkez, H., Baser, C.H.K., **2020**. A caryophyllene oxide and other potential anticholinesterase and anticancer agent in *Salvia verticillata* subsp. *Amasiaca* (Freyn & Bornm.) Bornm. (Lamiaceae). *J. Essent. Oil Res.*, 6, 512–525. <https://doi.org/10.1080/10412905.2020.1813212>.

- Kartika, Mz., Suryati, S., Efdi, M., **2018**. A triterpenoid compound from the leaves of *Lantana camara* Linn. *Indonesian Journal of Fundamental and Applied Chemistry*, 3(1): 18-22. <https://doi.org/10.24845/ijfac.v3.i1.18>.
- Kaushik, N., Sharma, J., Sahal, D., **2012**. Antiplasmodial action of de novo designed, cationic, lysine-branched, amphipathic, helical peptides. *Malaria Journal* 11 :256. DOI : 10.1186/1475-2875-11-256.
- Kenmogne, M., Prost, E., Harakat, D., Jacquier, M.-J., Frédérick, M., Sondengam, L.B., Zeches, M., Waffo-Téguo, P., **2006**. Five labdane diterpenoids from the seeds of *Aframomum zambesiaceum*. *Phytochemistry*, 67, 433–438. <http://doi:10.1016/j.phytochem.2005.10.015>.
- Kfoury, M., et Fourmentin, S., **2024**. Les huiles essentielles : renaissance d'ingrédients naturels et durables. ISTE OpenScience, pp 1-21.
- Khalifea, H.H., et Ali, N.M., **2025**. Exploring the principles of GC-MS: Techniques and applications. *Physical Sciences, Life Science and Engineering*, 2:3, 1-10. <https://doi.org/10.47134/pslse.v2i3.388>.
- Koch, A., Orjala, J., Mutiso, P.C., Soejarto, D.D., **2006**. An antimalarial abietane diterpene from *Fuerstia africana* TCE Fries. *Biochem. Syst. Ecol.*, 34, 270–272. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2005.08.002>.
- Kottaimuthu R. et Vasudevan N., **2012**. Identity and distribution of *Croton hirtus* L'herit (Euphorbiaceae) – A fast naturalizing invasive species in Tamil Nadu. *Elixir Bio Diversity*. 50: 10462-10464.
- Kumar, S., Dhanani, T., Shah, S. **2014**. Extraction of three bioactive diterpenoids from *Andrographis paniculata*: effect of the extraction techniques on extract composition and quantification of three Andragrapholides using High-Performance Liquid Chromatography. *Journal of Chromatographic Science*, 52, 1043-1050. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmt157>.
- Kumarajith, T., **2023**. *University of Tasmania Open Access Repository Cover sheet*. <https://utas.edu.au>
- Lambros, C., Vanderberg, J., 1979. Synchronization of *Plasmodium falciparum* erythrocytic stages in culture. *The Journal of Parasitology* 65, 418. <https://doi.org/10.2307/3280287>.
- Latifou L., **2005**. « Etude phytochimique et activité antipaludique de substances naturelles issues de plantes béninoises ». Thèse de Doctorat en pharmacognosie, Université Louis Pasteur de Strasbourg, France, p. 9.

- Lee, C., Kim, S.-Y., Eum, S., Paik, J.-H., The Bach, T., Darshetkar, M.A., Choudhary, K.R., Hai, D.V., Quang, B.H., Thanh, T.N., Choi, S., **2018**. Ethnobotanical study on medicinal plants used by local *Van Kieu* ethnic people of Bac Huong Hoa nature reserve, Vietnam. *Journal of Ethnopharmacology*, 231, 283-294. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.11.006>.
- Leferink, N.G., Dunstan, M.S., Hollywood, K.A., Swainston, N., Currin, A., Jervis, A.J., Takano, E., Scrutton, N.S., **2019**. An automated pipeline for the screening of diverse monoterpene synthase libraries. *Scientific Reports*, 11936: 9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48452-2>.
- Leite, T.R., Silva, M.A.P.D., Santos, A.C.B.D., Coutinho, H.D.M., Duarte, A.E., Costa, J.G.M.D., **2017**. Antimicrobial, modulatory and chemical analysis of the oil of *Croton limae*. *Pharm. Biol.*, 55, 2015–2019. <http://doi.org/10.1080/13880209.2017.1355926>.
- Lemos, A.S.d-O., Granato, J.d-T., Antinarelli, L.M.R., Machado, P.d-A., Campos, L.M., Bastos, J.P.R.C., Midlej, V.d-V., Neto, A.F.d-S., Fabri, R.L., Coimbra, E.S. **2025**. *Lantana camara* L. induces a multi-targeted cell death process in *Leishmania amazonensis*. *Journal of Ethnopharmacology* 337, 118766. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118766>.
- Li, H. and Dickschat, J.S., **2022**. Diterpene biosynthesis from geranylgeranyl diphosphate analogues with changed reactivities expands skeletal diversity. *Angewandte Chemie International Edition*, 61, 1-8. <https://doi.org/10.1002/anie.202211054>.
- Li, L., Fu, J., Liu, N., **2024**. Advances in the structures, pharmacological activities, and biosynthesis of plant diterpenoids. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 34(8), 1563-1579. <https://doi.org/10.4014/jmb.2402.02014>.
- Liu, T., Zhang, C., Lu, W., **2018**. Heterologous production of levopimaric acid in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbial Cell Factories*, 114, <https://doi.org/10.1186/s12934-018-0964-1>.
- Liu, Y., Chen, X., Zhang, C., **2023**. Sustainable biosynthesis of valuable diterpenes in microbes. *Engineering Microbiology*, 3, <https://doi.org/10.1016/j.engmic.2022.100058>.
- Lopes, N.P., Kato, M.J., Eloísa, H.d.A., Maia, J.G., Yoshida, M., Planchart, A.R., Katzin, A.M., **1999**. Antimalarial use of volatile oil from leaves of *Virola surinamensis* (Rol.) Warb. by Waiapi Amazon Indians. *J. Ethnopharmacol.* 67, 313–319. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(99\)00072-0](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(99)00072-0).

- Lovett, J.C., Ruffo, C.K., Gereau, R.E., Taplin, J.R., **2006**. *Field guide to the moist forest trees of Tanzania*, Society for Environmental Exploration London, UK. [http://refhub.elsevier.com/S1995-7645\(17\)30422-4/sref12](http://refhub.elsevier.com/S1995-7645(17)30422-4/sref12).
- Luu-Dam, N.A., Le, C.V.C., Satyal, P., Le, T.M.H., Bui, V.H., Vo, V.H., Ngo, G.H., Bui, T.C., Nguyen, H.H., Setzer, W.N., **2023**. Chemistry and bioactivity of *Croton* essential oils: Literature survey and *Croton hirtus* from Vietnam. *Molecules* **2023**, 28, 2361. <https://doi.org/10.3390/molecules28052361>.
- Machado, T.Q., Felisberto, J.R., Guimarães, E.F., Queiroz, G.A., Fonseca, A.C., Ramos, Y.J., Marques, A.M., Moreira, D.L., Robbs, B.K., **2022**. Apoptotic effect of β -Pinene on oral squamous cell carcinoma as one of the major compounds from essential oil of medicinal plant *Piper Rivinoides* Kunth. *Natural Product Research*, 36, 1636–1640. <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1895148>
- Maciuk, A., Mazier, D., Duval, R., **2023**. Future antimalarials from *Artemisia*? A rationale for natural product mining against drug-refractory *Plasmodium* stages. *Natural Product Reports* 40, 1130–1144. <https://doi.org/10.1039/D3NP00001J>.
- Madankumar, A., Tamilarasi, S., Premkumar, T., Gopikrishnan, M., Nagabhishek, N., Devaki, T., **2017**. Geraniol attenuates 4NQO-induced tongue carcinogenesis through Downregulating the activation of NF- κ B in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 434, 7–15. DOI: [10.1007/s11010-017-3030-0](https://doi.org/10.1007/s11010-017-3030-0).
- Mahato, S., and Kundu, A., **1994**. ^{13}C NMR spectra of pentacyclic triterpenoids – A compilation and some salient features. *Phytochemistry* 37, 1517-1575. [https://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)89569-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422(00)89569-2).
- Mahwasane, S.T., Middleton, L., Boaduo, N., **2013**. An ethnobotanical survey of indigenous knowledge on medicinal plants used by the traditional healers of the Lwamondo area, Limpopo province, South Africa. *South African Journal of Botany* 88: 69-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sajb.2013.05.004>.
- Maji, S.R., Roy, C., Sinha, S.K., **2023**. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS): a comprehensive review of synergistic combinations and their applications in the past two decades. *Journal of analytical sciences and applied biotechnology*, 5:2, 72-85. <https://doi.org/10.48402/IMIST.PRSM/jasab-v5i2.40209>.

- Mamede, L., Ledoux, A., Jansen, O., Frédérich, M., **2020**. Natural phenolic compounds and derivatives as potential antimalarial agents. *Planta Med.* 86, 585–618. <https://doi.org/10.1055/a-1148-9000>.
- Mamede, L., Rangel, G.W., Shinyuy, L.M., Boussif, N., Herent, M-F., Govaerts, B., Jansen, O., Ledoux, A., De Tullio, P., Quentin-Leclercq, J., Llinás, M., Frédérich, M., **2025**. Metabolite profiling of *Artemisia afra* and *Artemisia annua* extracts reveals divergent effects on *Plasmodium falciparum*. *Phytomedicine*, 136, 156361. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156361>.
- Malaria Atlas Project (MAP), **2025**. Available online: <https://www.wanda.be/fr/a-z-index/malaria-carte-du-monde/>.
- Maroyi, A., **2017**. Traditional Usage, phytochemistry and pharmacology of *Croton sylvaticus* Hochst. Ex C. Krauss. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10, 423–429. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.05.002>.
- Mena, P., Cirlini, M., Tassotti, M., Herrlinger, K.A., Asta, C.D., Del Rio, D., **2016**. Phytochemical profiling of flavonoids, phenolics acids, terpenoids, and volatile fraction of Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract. *Molecules*, 21 (11), 1576, <https://doi.org/10.3390/molecules21111576>.
- Mianda, S.M., Invernizzi, L., van der Watt, M.E., Reader, J., Moyo, P., Birkholtz, L.-M., Maharaj, V.J., **2022**. *In vitro* dual activity of *Aloe marlothii* roots and its chemical constituents against *Plasmodium falciparum* asexual and sexual stage parasites. *Journal of Ethnopharmacology*, 297, 115551. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115551>.
- Misra, B.B., **2021**. Advances in high resolution GC-MS technology: a focus on the application of GC-Orbitrap-MS in metabolomics and exposomics for FAIR practices. *Analytical Methods: Advancing Methods and Applications*, 13(20), 2265–2282.
- Moarefian, M., Barzegar, M., Sattari, M., **2013**. *Cinnamomum zeylanicum* essential oil as a natural antioxidant and antibacterial in cooked sausage: *Cinnamomum zeylanicum* essential oil as a natural preservative. *J. Food Biochem.* 37, 62–69. <https://doi.org/10.1111/j.1745-4514.2011.00600.x>.
- Moe, S.R., Rutina, L.P., Hytteborn, H., Du Toit, J.T., **2009**. What controls woodland regeneration after elephants have killed the big trees? *Journal of Applied Ecology*, 46, 223–230. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2664.2008.01595.x>.

- Mokoka, T.A., McGaw, L.J., Eloff, J.N., **2010**. Antifungal efficacy of ten selected South African plant species against *Cryptococcus neoformans*. *Pharmaceutical Biology*, 48(4): 397-404.
- Moremi, M.P., Makolo, F., Viljoen, A.M., Kamatou, G.P., **2021**. A review of biological activities and phytochemistry of six ethnomedicinally important South African *Croton* species. *Journal of Ethnopharmacology*, 280, 114416. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114416>.
- Mottaghipisheh, J., Kamali, M., Doustimotlagh, A.H., Nowroozzadeh, M.H., Rasekh F., Hashempur, M.H., Iraj, A., **2024**. A comprehensive review of ethnomedicinal approaches, phytochemical analysis, and pharmacological potential of *Vitex trifolia* L. *Front. Pharmacol*, 1-11, <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1322083>.
- Montenegro, I., Pazmiño, R., Araque, I., Madrid, A., Besoain, X., Werner, E., Espinoza-Catalán, L., Olea, A.F., Parra, C., Molina, V.N., Godoy, P., Olguín, Y., Cuellar, M.A., **2024**. Antimicrobial activity of drimanic sesquiterpene compounds from *Drimys winteri* against multiresistant microorganisms. *Molecules*, 29, 2844. <https://doi.org/10.3390/molecules29122844>.
- Moyo, P., Mugumbate, G., Eloff, J.N., Louw, A.I., Maharaj, V.J., Birkholtz, L.M., **2020**. Natural products: A potential source of malaria transmission blocking drugs? *Pharmaceuticals*, 13, 251. <https://doi.org/10.3390/ph13090251>.
- Muganza, D.M., Fruth, B., Nzunzu, J.L., Tuentner, E., Foubert, K., Cos, P., Maes, L., Kanyanga, R.C., Exarchou, V., Apers, S., Pieters, L., **2016**. *In vitro* antiprotozoal activity and cytotoxicity of extracts and isolated constituents from *Greenwayodendron suaveolens*. *Journal of Ethnopharmacology* 193, 510–516. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.09.051>.
- Munir, A.A., **1996**. A revision taxonomic of *Lantana camara* L. and *L. montevidensis* Briq. (Verbenaceae) in Australia. *The Journal of the Adelaide Botanic Garden*. 17: 1-27.
- Muñoz-Martínez, F., Lu, P., Cortés-Selva, F., Pérez-Victoria, J.M., Jiménez, I.A., Ravelo, A.G., Sharom, F.J., Gamarro, F., Castanys, S., **2004**. Celastraceae sesquiterpenes as a new class of modulators that bind specifically to human P-Glycoprotein and reverse cellular multidrug resistance. *Cancer Res.* 64, 7130–7138. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-10005>.
- Muñoz-Verbel, D., Mendoza-Galiz, J., Cueto-Almeida, E., Romero-Cueto, E., Contreras-Puentes, E., Contreras-Puentes, N., **2024**. Bioactive compounds as

- therapeutic proposals against *Plasmodium falciparum*: A systematic review. *Biochemical Systematics and Ecology*, 115, <https://doi.org/10.1016/j.bse.2024.104848>.
- Mwangi, J.W., Thoithi, G.N., Addae-Mensah, I., Achenbach, H., Lwande, W., Hassanali, A., **1998**. Aromatic plants of Kenya III: Volatile and some non-volatile constituents of the *Croton sylvaticus* Hochst. *East Cent. Afr. J. Pharm. Sci.* 1, 41–43.
- Ndunda, B., Langat, M.K., Midiwo, J.O., Omosa, L.K., **2015**. Diterpenoid derivatives of kenyan *Croton sylvaticus*. *Natural Product Communication*, 10, 557–558. <https://doi.org/10.1177/1934578x1501000403>.
- Nea, F., Bitchi, M.B., Genva, M., Ledoux, A., Tchinda, A.T., Damblon, C., Frederich, M., Tonzibo, Z.F., Fauconnier, M-L., **2021**. Phytochemical investigation and biological activities of *Lantana rhodesiensis*. *Molecules* 26(4), 846. <https://doi.org/10.3390/molecules16053663>.
- Nea, F., Tanoh, E.A., Wognin, E.L., Kemene, T.K., Genva, M., Saive, M., Tonzibo, Z.F., Fauconnier, M.-L., **2019**. A new chemotype of *Lantana rhodesiensis* Moldenke essential oil from Côte d'Ivoire: Chemical composition and biological activities. *Ind. Crops Prod.*, 141, 111766. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111766>.
- Negi, G.C.S., Sharma, S., Vishvakarma, S.C.R., Samant, S.S., Maikhuri, R.K., Prasad, R.C., Palni, L.M.S., **2019**. Ecology and use of *Lantana camara* in India. *Bot. Rev.*, 85, 109-130. <https://doi.org/10.1007/s12229-019-09209-8>.
- Nicolas, J.P., **2012**. Plantes médicinales du Nord de Madagascar, ethnobotanique Antakarana et informations scientifiques. *Jardins du Monde*, 1 : 152-3.
- Nikolić, M., Glamočlija, J., Ferreira, I.C., Calhelha, R.C., Fernandes, Â., Marković, T., Marković, D., Giweli, A., Soković, M., **2014**. Chemical Composition, Antimicrobial, Antioxidant and Antitumor Activity of *Thymus serpyllum* L.; *Thymus algeriensis* Boiss. and Reut and *Thymus vulgaris* L. Essential Oils. *Ind. Crops Prod.* 52, 183–190. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.10.006>.
- Njoroge, G.N., and Bussmann, R.W., **2006**. Diversity and utilization on antimalarial ethnophytotherapeutic remedies among the Kikuyus (Central Kenya). *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 2(8). <https://doi.org/10.1186/1746-4269-2-8>.

- Nkengasong, N., and Tessema, S., **2020**. Africa needs a new public health order to tackle infectious disease threats. *Cell Press* 183(2), 296-300. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.041>.
- Ntiga, L., 2008. Cameroun : *Lantana Camara* - Une thérapie contre les filaires. *Mutations*. <https://fr.allafrica.com/stories/200809030947.html> (consulted online on October 11th, 2024).
- Omosa, L.K., Midiwo, J.O., Masila, V.M., Gisacho, B.M., Munayi, R., Francisca-Kamakama et al., 2016. Cytotoxicity of 91 Kenyan indigenous medicinal plants towards human CCRF-CEM leukemia cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 179: 177-196.
- OMS, **2022**. The facts sheet. <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/malaria> (Accessed on 01 August 2022).
- OMS, **2023**. World malaria report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- OMS, **2024a**. World Malaria Report 2024. Available online: <https://www.who.int/teams/global-malariaprogramme/reports/world-malaria-report-2024> (accessed on 14 January 2025).
- OMS, **2025**. WHO, News release 2025. Available online: <https://www.who.int/news/item/24-04-2025-who-calls-for-revitalized-efforts-to-end-malaria> (accessed on 19 november 2025).
- Opiyo, A., Manguro, A., Owuor, P., Ochieng, C., Ateka, E., Lemmen, P., **2011**. Antimicrobial compounds from *Terminalia brownii* against sweet potato pathogens. *Journal of Natural Product* 1, 116–120. <https://doi.org/10.2174/2210315511101020116>.
- Palgrave, K.C., **2002**. Trees of southern Africa. New edition revised and updated by meg coates Palgrave. Cape T. Struik 1212, 118.
- Palmer, E. et Pitman, N., **1972**. Trees of Southern Africa. <https://doi.org/10.2307/1218148>.
- Paranagama, P.A., Wimalasena, S., Jayatilake, G.S., Jayawardena, A.L., Senanayake, U.M., Mubarak, A.M., **2001**. A comparison of essential oil constituents of bark, leaf, root and fruit of *Cinnamon* (*Cinnamomum zeylanicum* Blum) grown in Sri Lanka. *J. Natl. Sci. Found. Sri* 29, 147–153. <https://doi.org/10.4038/jnsfsr.v29i3-4.2613>.

- Peng, J., Ni, S-J., Li, J., Li, M-Y., **2017**. Three new dolabrane diterpenes from the Chinese mangrove plant of *Ceriops tagal*. *Phytochemistry Letters*, 21, 38–41. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2017.05.018>.
- Pimentel, B.S., Negri, G., Cordeiro, I., Motta, L.B., Salatino, A., **2020**. Taxonomic significance of the distribution of constituents of leaf cuticular waxes of *Croton* species (Euphorbiaceae). *Biochem. Syst. Ecol.*, 92, 104106. <http://doi.org/10.1016/j.bse.2020.104106>.
- Pires, D., Blundell, T., Ascher, D., **2015**. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry* 58, 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>.
- Potocka, W., Assy, Z., Bikker, F.J., Laine, M.L., **2023**. Current and potential applications of monoterpenes and their derivatives in oral health care. *Molecules*, 28, 7179. <https://doi.org/10.3390/molecules28207178>.
- Prapaporn, C., Arisara, P., Tachpon, T., Parnpen, V., Arnon, C., Chuchard, P., **2022**. Antiplasmodial activity and cytotoxicity of plant extracts from the Asteraceae and Rubiaceae families. *Heliyon*, 8, e08848. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e08848>.
- Priya, A., Selvaraj, A., Divya, D., Karthik R., Pandian, S.K., **2021**. *In vitro* and *in vivo* anti-infective potential of Thymol against early Childhood caries causing dual species *Candida Albicans* and *Streptococcus Mutans*. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 760768. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.760768>.
- Qureshi, H., Anwar, T., Ali, Q., Haider, M.Z., Habib, N., Fatima, S., Waseem, M., Bibi, Y., Arshad, M., Adkins, S.W., **2019**. Isolation of natural herbicidal compound from *Lantana camara*. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 101(5), 631-638. <https://doi.org/10.1080/03067319.2019.1670822>.
- Rahbar, I., Abbasnejad, M., Haghani, J., Raoof, M., Kooshki, R., Esmacili-Mahani, S., **2019**. The effect of central administration of α -pinene on capsaicin-induced dental pulp nociception. *International Endodontic Journal*, 52, 307–317. <https://doi.org/10.1111/iej.13006>.
- Rasheed, S.A., Efferth, T., Asangani, I.A., Allgayer, H., **2010**. First evidence that the antimalarial drug artesunate inhibits invasion and *in vivo* metastasis in lung cancer by targeting essential extracellular proteases. *International Journal of Cancer*, 127, 1475–1485. <https://doi.org/10.1002/ijc.25315>.

- Rassem, H.H., Nour, A.H., Yunus, R.M., **2016**. Techniques for extraction of essential oils from plants: A review. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 10(16): 117-127.
- Reader, J., Botha, M., Theron, A., Lauterbach, S.B., Rossouw, C., Engelbrecht, D., Wepener, M., Smit, A., Leroy, D., Mancama, D., *et al.*, **2015**. Nowhere to hide: Interrogating different metabolic parameters of *Plasmodium falciparum* gametocytes in a transmission blocking drug discovery pipeline towards malaria elimination. *Malar. J.*, 14, 213. <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0718-z>.
- Reyes-Hernández, I., Bravo-Pérez, E.P., Novillo, F., Ramírez-Apan, M.T., Chávez, M.I., Toscano, R.A., Rodríguez-Chávez, L.J., López-Huerta, A.F., Méndez-cuesta, C.A., Martínez, M.E., Ramos, H., C., Delgado, G., **2023**. Unreported *ent*-rosane diterpenes from *Croton niveus* Jacq. (Euphorbiaceae). Cytotoxic activity and docking studies. *Fitoterapia*, 169, <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2023.105593>.
- Rohloff, J., Mordal, R., Dragland, S., **2004**. Chemotypical variation of Tansy (*Tanacetum vulgare* L.) from 40 different locations in Norway. *J. Agric. Food Chem.* 52, 1742–1748. <https://doi.org/10.1021/jf0352430>.
- Rosenthal P., **2021**. Are artemisinin-based combination therapies for malaria beginning to fail in Africa. *The America Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 105 (4), 857-858. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0797>.
- Rota, M.C., Herrera, A., Martínez, R.M., Sotomayor, J.A., Jordán, M.J., **2008**. Antimicrobial activity and chemical composition of *Thymus vulgaris*, *Thymus zygis* and *Thymus hyemalis* essential oils. *Food Control* 19, 681–687. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2007.07.007>.
- Roy, S., Ghosh, A., Majie, A., Karmakar, V., Das, S., Dinda, S.C., Bose, A., Gorain, B., **2024**. Terpenoids as potential phytoconstituent in the treatment of diabetes: From preclinical to clinical advancement. *Phytomedicine*, 129, 155638. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155638>.
- Sadgrove, N.J., Madeley, L.G., Van Wyk, B.-E., **2019**. Volatiles from African species of *Croton* (Euphorbiaceae), including new diterpenes in essential oil from *Croton gratissimus*. *Heliyon* 5. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02677>.
- Saive, M., **2021**. Phytochemical study of plants used traditionally for cosmetics and medicine in the island of Mayotte. Thèse de Doctorat en Sciences

Agronomiques et Ingénierie Biologique soutenue le 28 avril 2021, Gembloux
Agro-Bio Tech, Gembloux, Belgique.

- Santerre, C., Delannay, E., Franco, P., Vallet, N., Touboul, D., **2022**. Comparison of supercritical fluid chromatography hyphenated to an ultraviolet detector and gas chromatography hyphenated to a flame ionization detector for qualitative and quantitative analysis of *Citrus* essential oils. *Separations*, 9(7), <https://doi.org/10.3390/separations9070183>.
- Santoro, G.F., Das Graças Cardoso, M., Guimarães, L.G.L., Salgado, A.P.S.P., Menna-Barreto, R.F.S., Soares, M.J., **2007**. Effect of Oregano (*Origanum vulgare* L.) and Thyme (*Thymus vulgaris* L.) essential oils on *Trypanosoma cruzi* (Protozoa: Kinetoplastida) growth and ultrastructure. *Parasitol. Res.* 100, 783–790. <https://doi.org/10.1007/s00436-006-0326-5>.
- Sato, S., **2021**. *Plasmodium* – a brief introduction to the parasites causing human malaria and their basic biology. *Journal of Physiological Anthropology* 40 (1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s40101-020-00251-9>.
- Schmelzer, G.H., **2007**. *Croton sylvaticus* Hochst. Ex C. Krauss. In: Schmelzer, G.H. & Gurib-Fakim, A. (Editors). PROTA (Plant Resources of Tropical Africa / Ressources végétales de l’Afrique tropicale), Wageningen, Netherlands. Consulté le 24 septembre 2025.
- Schmelzer, G.H., **2008**. *C. sylvaticus* Hochst. Ex C. Krauss. In: Schmelzer, G.H., Gurib-Fakim, A. editors. *Plants resources of tropical Africa* 11(1): *medicinal plants 1*. Wageningen: PROTA Foundation, 212-214. Available online: [http://refhub.elsevier.com/S1995-7645\(17\)30422-4/sref1](http://refhub.elsevier.com/S1995-7645(17)30422-4/sref1) (accessed on 24 May 2024).
- Schmidt, E.; Lotter, M.; McClelland, W., **2002**. *Trees and shrubs of Mpumalanga and Kruger National Park*. Johannesburg: Jacana, 702. Available online: [http://refhub.elsevier.com/S1995-7645\(17\)30422-4/sref20](http://refhub.elsevier.com/S1995-7645(17)30422-4/sref20) (accessed on 24 May 2024).
- Segala, V., Bavaro, F., Di Gennaro, F., Salvati, F., Marotta, C., Saracino, A., Murri, R., Fantoni, M., **2021**. Impact of SARS-CoV-2 epidemic on antimicrobial resistance: a literature review. *Viruses*, 13, 2110. <https://doi.org/10.3390/v13112110>.
- Séguin, J.-C., Gagnon, D., Bélanger, S., Richard, D., Fernandez, X., Boudreau, S., Voyer, N., **2023**. Chemical composition and antiplasmodial activity of the essential oil of *Rhododendron subarcticum* leaves from Nunavik, Québec,

- Selowa, S.C., Shai, L.J., Masoko, P., Mokgotho, M.P., Magano, S.R., 2010. Antibacterial activity of extracts of three *Croton* species collected in Mpumalanga region in South Africa. *African Journal of Traditional Complementary and Alternative Medicines*, 7(2): 98-103.
- Senn, R., Schertler, L., Bussmann, H., Drewe, J., Boonen, G., Butterweck, V., 2025. Valeric acid and pinosresinol as positive allosteric modulators: Unlocking the sleep-promoting potential of valerian extract Ze 911. *Molecules*, 30, 2344. <https://doi.org/10.3390/molecules30112344>.
- Shang, X., Dai, L., Cao, X., Ma, Y., Gulnaz, I., Miao, X., Li, X., Yang, X., 2025. Natural products in antiparasitic drug discovery: advances, opportunities and challenges. *Natural Product Reports*. <https://doi.org/10.1039/d5np00007f>.
- Sharma, O.P., & Sharma, P.D., 1989. Natural products of the *Lantana* plant– the present and prospects. *Journal of Scientific and Industrial Research* 48: 471-478.
- Shinyuy, L.M., Loe, G.E., Jansen, O., Mamede, L., Ledoux, A., Noukimi, S.F., Abenwie, S.N., Ghogomu, S.M., Souopgui, J., Robert, A., Demeyer, K., Frederich, M., 2023. Secondary metabolites isolated from *Artemisia afra* and *Artemisia annua* and their anti-malarial, anti-inflammatory and immunomodulating properties—pharmacokinetics and pharmacodynamics: A review. *Metabolites* 13, 613. <https://doi.org/10.3390/metabo13050613>.
- Shipa, S.J., Khandokar, L., Bari, M.S., Qais, N., Rashid, M.A., Haque, M.A., Mohamed, I.N., 2022. An insight into the anti-ulcerogenic potentials of medicinal herbs and their bioactive metabolites. *Journal of Ethnopharmacology* 293, 115245. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115245>.
- Silva, B.M.L., Oliveira, C.C.R., Formoso, D.D., Loureira, M.B., Fernandez, G.L., 2024. Properties and medicinal applications of the Euphorbiaceae family and their bioproducts: a patent review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 398: 147-163. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03350-x>.
- Sinha, A., Hughes, K.R., Modrzynska, K.K., Otto, T.D., Pfander, C., Dickens, N.J., Religa, A.A., Bushell, E., Graham, A.L., Cameron, R., 2014. A cascade of DNA-binding proteins for sexual commitment and development in *Plasmodium*. *Nature*, 507, 253–257. <https://doi.org/10.1038/nature12970>.

- Smilkstein, M., Sriwilaijaroen, N., Kelly, X., Wilairat, P., Riscoe, M., **2004**. Simple and inexpensive fluorescence-based technique for high-throughput antimalarial drug screening. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48, 1803–1806. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.5.1803-1806.2004>.
- Smit, F., van Biljon, R., Birkholtz, L., N'Da, D., **2015**. Synthesis and *in vitro* biological evaluation of dihydroartemisiny- chalcone esters. *European Journal of Medicinal Chemistry* 90, 33–44. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.016>.
- Socasau, F.C., **2017**. « Les huiles essentielles référencées à l'agence européenne du médicament ». Thèse de doctorat N°112 en Pharmacie soutenue le 13 décembre 2017 à l'Université de Bordeaux. Bordeaux, France.
- Somdej, K., Kwanjai, K., Ratsami, L., **2007**. Bioactive constituents of the roots of *Polyathia cerasoides*. *J. Nat. Prod.* 70, 1536–1538. <https://doi.org/10.1021/np070293a>.
- Sousa, E., Braz-Filho, R., Coutinho, M., Menezes, R., Rodrigues, G., Costa, M., **2018**. New 13²-epi- Phaeophorbide-a ethyl ester from *Lantana camara*. *Chemistry of Natural Compounds* 54 (6), 1114-1116. DOI : 10.1007/s10600-018-2567-9.
- Spichiger, R.E., Savolainen V.V., Figeat M., **2000**. Botanique systématique des plantes à fleurs. Editions Presse polytechniques et Universitaires Romandes, Lausanne, p. 372.
- Stafford, G.I., Jäger, A.K., van Staden, J., **2005**. Activity of traditional South African sedative and potentially CNS-acting plants in the GABA-benzodiazepine receptor assay. *Journal of Ethnopharmacology*, 100, 210-215.
- Stensen, W.G., and Jensen, E., **1995**. Structural determination of 1,4-Naphthoquinones by Mass spectrometry/Mass spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry*, 30, 1126-1132. <https://doi.org/10.1002/jms.1190300809>.
- Sultana, R.S. et Rahaman, M.M., **2020**. A review on the anatomy of plants in Verbenaceae. *EBAUB J.*, 2, 36-50.
- Suryati, S., Malasari, Y., Efdi, M., Mardiah, E., **2019**. A cytotoxic compound from n-hexane fraction of *Lantana camara* Linn Leaves. *Molekul* 14 (1), 31–36. <https://doi.org/10.20884/1.jm.2019.14.1.477>.
- Szakács, G., Váradi, A., Özvegy-Laczka, C., Sarkadi, B., **2008**. The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity

- (ADME-Tox). *Drug Discovery Today* 13, 379-393. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.12.010>.
- Tabudi, J.R.S., **2008**. Herbal medicines used in the treatment of malaria in Budiope county, Uganda. *Journal of Ethnopharmacology* 116, 33-42. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.10.036>.
- Tabuti, J.R.S., Obakiro, S.B., Nabatanzi, A., Anywar, G., Nambejja, C., Mutyaba, M.R., Omara, T., Waako, P., **2023**. Medicinal plants used for treatment of malaria by indigenous communities of Tororo District, Eastern Uganda. *Trop. Med. Health* 51 (1), 34. <https://doi.org/10.1186/s41182-023-00526-8>.
- Tadesse, E., Engidawork, E., Nedi, T., Mengistu, G., **2017**. Evaluation of the anti-diarrheal activity of the aqueous stem extract of *Lantana camara* Linn (Verbenaceae) in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 17, 190–198. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1696-1>.
- Taguimjeu, P.L.K.T., Fongang, Y.S.F., Genva, M., Shinyuy, L.M., Held, J., Frederich, M., Ngouela, S.A., Fauconnier, M.-L., **2025**. Antiplasmodial activity of a new chemotype of *Croton sylvaticus* Hochst. Ex C. Krauss essential oil. *International Journal of Molecular Science* 26, 858. <https://doi.org/10.3390/ijms26020858>.
- Tajbakhsh, E., Kwenti, T.E., Kheyri, P., Nezaratizade, S., Lindsay, D.S., and Khamesipour, F., **2021**. Antiplasmodial, antimalarial activities and toxicity of African medicinal plants: a systematic review of literature. *Malaria Journal* 20 : 349. <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03866-0>.
- Tajuddeen, N. et Van Heerden, F.R., **2019**. Antiplasmodial natural products: an update. *Malaria Journal* 18, 404. <https://doi.org/10.1186/s12936-019-3026-1>.
- Tali, M.B.T., Kamdem, B.P., Tchouankeu, J.C., Boyom, F.F., **2023**. Current developments on the antimalarial, antileishmanial, and antitrypanosomal potential and mechanisms of action of *Terminalia* spp. *S. Afr. J. Bot.*, 156, 309–333. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2023.03.028>.
- Tali, T., Dize, D., Wouamba, N., Fokou, V., Keumoe, R., Ngansop C., Njionhou, M., Mbouna, C., Tchokouaha, L., Maharaj, V., Khorommbi, K., Naidoo-Maharaj, D., Tchouankeu J., Fekam, F., **2022**. *In vitro* antiplasmodial activity-directed investigation and UPLC-MS fingerprint of promising extracts and fractions from *Terminalia ivorensis* A. Chev and *Terminalia brownii* Fresen. *Journal of Ethnopharmacology* 296. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115512>.

- Tamdem, M., Ntonga, A., Tsila, G., Tonga, C., Nkouandou, M., Djeukam, A., Ngaha, R., Ngo Hondt, E., Mbongue, R., Soh, T., Kamga, K., Foko, K., Dogmo, J., Menut C., **2020**. Biological activities of the essential oils of *Cupressus macrocarpa*, *Lantana camara* and *Psidium littorale* against *Plasmodium falciparum* welch, 1987 and *Anopheles gambiae* giles, 1902. *Journal of Entomology and Zoology Studies* 8 (6), 854-862. <https://doi.org/10.22271/j.ento.2020.v8.i6l.7949>.
- Tamuli, R., Nguyen, T., Macdonald, J.R., Pierens, G.K., Fisher, G.M., Andrews, T.K., Adewoyin, F.B., Omisore, N.O., Odaibo, A.B., Feng, Y., **2023**. Isolation and *in vitro* and *in vivo* activity of secondary metabolites from *Clerodendrum polycephalum* Baker against *Plasmodium* malaria parasites. *Journal of Natural Products*, 86, 2661-2671. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.3c00743>.
- Tasdemir, D., Kaiser, M., Demirci, B., Demirci, F., Baser, K.H.C., **2019**. Antiprotozoal activity of Turkish *Origanum onites* essential oil and its components. *Molecules* 24, 4421. <http://doi.org/10.3390/molecules24234421>.
- Tchuente Tchuenmogne, A., Kammalac, N., Gohlke, S., Kouipou, T., Aslan, A., Kuzu, M., Comakli, V., Demirdag, R., Ngouela, A., Tsamo, E., Sewald, N., Lenta, N., Boyom, F., **2017**. Compounds from *Terminalia mantaly* L. (Combretaceae) stem bark exhibit potent inhibition against some pathogenic yeasts and enzymes of metabolic significance. *Medicines* 4 (1), 6. <https://doi.org/10.3390/medicines4010006>.
- Tene, T.O., Ngouafong, T.F., Seukep, A.J., Kamga, J., Nenwa, J., **2016**. Ethnobotanic survey of medicinal plants used for malaria therapy in western Cameroon. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 4, 3: 248-258.
- Thompson, J.D., Chalchat, J.-C., Michet, A., Linhart, Y.B., Ehlers, B., **2003**. Qualitative and quantitative variation in monoterpene co-occurrence and composition in the essential oil of *Thymus vulgaris* chemotypes. *J. Chem. Ecol.* 29, 859–880. <https://doi.org/10.1023/A:1022927615442>.
- Torras, J., Grau, M.D., López, J.F., De Las Heras, F.X.C., **2007**. Analysis of essential oils from chemotypes of *Thymus vulgaris* in Catalonia. *J. Sci. Food Agric.* 87, 2327–2333. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2995>.
- Trager, W., Jensen, J.B., **1976**. Human malaria parasites in continuous culture. *Science*, 193, 673–675. <http://doi:10.1126/science.781840>.

- Tsague, M.A.I.M., **2019**. Etude floristique et ethnobotanique des plantes antipaludéennes du Département de la Vina (Adamaoua – Cameroun). Mémoire de Master, Université de Ngaoundéré, Ngaoundéré, Cameroun.
- Tsujimura, M., Tsuji, M., Kofujita, H., Ohira, T., **2015**. New separation method for terpenoids in byproducts discharged during sugi wood-drying process, and purification of ferruginol. *Journal of Wood Science*, 61, 308-315. <https://doi.org/10.1007/s10086-015-1471-1>.
- Urbano, F., Viterbi, R., Pedrotti, L., Vettorazo, E., Movalli, C., Corlatti, L., **2023**. Enhancing biodiversity conservation and monitoring in protected areas through efficient data management. *Environ Monit Assess.* 2023, 196:12. <https://doi.org/10.1007/s10661-023-11851-0>.
- Ulanowska, M. and Olas, B., **2021**. Biological properties and prospects for the application of eugenol—A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 3671. <https://doi.org/10.3390/ijms22073671>.
- Van Ee, B.W., Riina, R., Berry, P.E., **2011**. A revised infrageneric classification and molecular phylogeny of new world *Croton* (Euphorbiaceae). *Taxon* 60, 791–823. <https://doi.org/10.1002/tax.603013>.
- Van Vuuren, S.F., Viljoen, A.M., **2008**. *In vitro* evidence of phyto-synergy for plant part combinations of *Croton gratissimus* (Euphorbiaceae) used in African traditional healing. *J. Ethnopharmacol.* 119, 700–704. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2008.06.031>.
- Ved, A., Arsi, T., Prakash, O., Gupta, A., **2018**. A review on phytochemistry and pharmacological activity of *Lantana camara* Linn. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(1): 37-43. [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.9\(1\).37-43](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.9(1).37-43).
- Venkatesalu, V., Gopalan, N., Pillai, R., Singh, V., Chandrasekaran, M., Senthilkumar, A., Chandramouli, N., **2012**. *In vitro* antiplasmodial activity of some traditionally used medicinal plants against *Plasmodium falciparum*. *Parasitology Research* 111, 497-501. <https://doi.org/10.1007/s00436-012-2834-9>.
- Verma, S., **2018**. Medicinal potential of *Lantana camara* (Verbenaceae). *J. Drug. Deliv. Therap.* 8(4): 62-4.

- Wagh, A.R., Ingale, Y.N., Narkhedkar, P.S., Bhujbal, O.S., Survase, Y.D., **2023**. *Lantana camara*: A valuable medicinal plant. *International Journal of Novel Research and Development (IJNRD)*, 462-475.
- Wang, R., Wang, R., Yang, B., **2009**. Extraction of essential oils from five *Cinnamon* leaves and identification of their volatile compound compositions. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* 10, 289–292. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2008.12.002>.
- Wang, Y., Wang, Y., Zhang, Z., Xu, K., Fang, Q., Wu, X., Ma, S., **2025**. Molecular networking: An efficient tool for discovering and identifying natural products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 259. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2025.116741>.
- Watanabe, R., Esaki, T., Kawashima, H., Natsume-Kitatani, Y., Nagao, C., Ohashi, R., Mizuguchi, K., **2018**. Predicting fraction unbound in Human plasma from chemical structure: improved accuracy in the low value range. *Molecular Pharmaceutics* 15, 5302-5311. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00785>.
- Weathers, P., Rich, S.M., Mazier, D., **2025**. Artemisinin partial resistance in Uganda Children. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 333(16): 1455-1456. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.0013>.
- Webster G., **1987**. The saga of the spurge: a review of classification and relationships in the Euphorbiales. *Botanical Journal of Linnean Society*. p. 94.
- Webster, G.L., **1994**. Classification of the Euphorbiaceae. *Ann. Mo. Bot. Gard.* 81, 3. <https://doi.org/10.2307/2399908>.
- Wen, X., Sun, H., Liu, J., Cheng, K., Zhang, P., Zhang, L., Hao, J., Zhang, L., Ni, P., Zographos, S.E., Leonidas, D.D., Alexacou, K-M., Gimisis, T., Hayes, J.M., Oikonomakos, N.G., **2008**. Naturally occurring pentacyclic triterpenes as inhibitory of Glycogen Phosphorylase: Synthesis, Structure-Activity Relationships, and X-ray crystallographic studies. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51 (12), 3540-3554.
- WHO, **2020**. World Health Organization, 2020. The E-2020 Eliminating 2019 progress report.
- WHO, **2021a**. World Health Organization, 2021a. World Malaria Report 2021, World Malaria Report. World Health Organization, Geneve.
- WHO, **2021b**. World Health Organization, 2021b. <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends->

groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk?. (Accessed on 22 March 2022).

WHO, **2023**. World malaria report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WHO, **2024**. World Malaria Report 2024. Available online: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024>. (accessed on 14 January 2025).

Williams, A.C., Barry, B.W., **1991**. Terpenes and the Lipid-Protein-Partitioning Theory of Skin Penetration Enhancement. *Pharm. Res.* 8, 17–24. <https://doi.org/10.1023/A:1015813803205>.

World Health Organization. World Malaria Report, **2021**. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (accessed on 11 April 2023).

Xiong, G., Wu, Z., Yi, J., Li, F., Zhijiang, Y., Changyu, H., Mingzhu, Y., Xiangxiang, Z., Chengkun, W., Aiping, L., Xiang, C., Tingjun, H., Dongsheng, C., **2021**. ADMET lab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Research* 49 (1), W5-W14. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab255>.

Xu, W.-H., Liu, W.-Y., Liang, Q., **2018**. Chemical constituents from *Croton* species and their biological activities. *Molecules*, 23, 2333. <http://doi.org/10.3390/molecules23092333>.

Ye, M., Han, J., Chen, H., Zheng, J., **2007**. Analysis of phenolic compounds in rhubarbs using liquid chromatography coupled with electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 18, 82-91. <https://doi.org/10.1016/j.jasms.2006.08.009>.

Youmsi, F.D.R., Fokou, T.V., Menkem, Z.E., Bakarnga-Via, I., Keumoe, R., Nana, V., Boyom, F.F., **2017**. Ethnobotanical survey of medicinal plants used as insects' repellents in six malaria endemic localities of Cameroon. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 13, 33. <https://doi.org/10.1186/s13002-017-0155-x>

Yuan, C., Jia, W., Yu, Z., Li, Y., Zi, M., **2022**. Are highly stable covalent organic frameworks the key to universal chiral stationary phases for liquid and gas chromatographic separations? *Journal of the American Chemical Society*. 144(2): 891-900. <https://doi.org/10.2307/2399908>.

- Zhan, C., Xiong, A., Shen, D., Yang, L., Wang, Z., **2016**. Characterization of the principal constituents of Danning Tablets, a Chinese formula consisting of seven herbs, by an UPLC-DAD-MS/MS approach. *Molecules*, 21, 631. <https://doi.org/10.3390/molecules21050631>.
- Zhang, D.-Y., Yao, X.-H., Duan, M.-H., Wei, F.-Y., Wu, G.-H., Li, L., **2015**. Variation of essential oil content and antioxidant activity of *Lonicera* Species in different sites of China. *Ind. Crops Prod.*, 77, 772–779. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.09.048>.
- Zhang, F.L. et Feng, T., **2022**. Diterpenes specially produced by fungi: structures, biological activities, and biosynthesis (2010–2020). *Journal of Fungi*, 8, Basel, <https://doi.org/10.3390/jof8030244>.
- Zhao, J.X., Fan, Y.Y., Xu, J.B., Gan, L.S., Xu, C.H., Ding, J., Yue, J.M., **2017**. Diterpenoids and lignans from *Cephalotaxus fortune*. *Journal of Natural Product*, 80, 356–362. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00802>.
- Zingue, S., Fongang, F.Y.S., Ossomba, E.R., Tatsinda, V., Silihe, K.K., Mbou, D.W., Fogang, B., Essomba, R., Chouna, J.R., Njamen, D., Ayong, L., **2024**. Oligandrin from *Croton oligandrus* (Euphorbiaceae) exhibits anti-breast cancer activity through immune-bossting mechanisms: *In vitro* and *in vivo* study. *Heliyon*, 10, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35000>.
- Zoete, V., Cuendet, A., Grosdidier, A., Michielin, O., **2011**. SwissParam: A fast force field generation tool for small organic molecules. *Journal of Computational Chemistry* 32 (11), 2359-2368. <https://doi.org/10.1002/jcc.21816>.