



HAL
open science

Le corossol (*Annona muricata* L.) et ses propriétés thérapeutiques : état des lieux

Salima Zine

► **To cite this version:**

Salima Zine. Le corossol (*Annona muricata* L.) et ses propriétés thérapeutiques : état des lieux. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01823643

HAL Id: dumas-01823643

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01823643v1>

Submitted on 26 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**LE COROSSOL (*ANNONA MURICATA* L.) ET SES PROPRIÉTÉS
THÉRAPEUTIQUES : ÉTAT DES LIEUX**

THÈSE
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Salima ZINE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 21/06/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury:

Docteur Serge KRIVOBOK, Docteur en Pharmacie et Maître de Conférences en Botanique et
Biologie Végétale (Directeur de thèse)

Membres:

Dr Nathalie FOUILHE, Docteur en pharmacie, Pharmacien hospitalier

Dr Gilles CORJON, Docteur en pharmacie

Dr Maria RAOOF AL NAASAN, Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans
les thèses; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Christine DEMEILLIERS**

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoît	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierriek	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	D5	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	D5	
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2 - INSERM U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoît	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur Émérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM – UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoît	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA - INSERM U1055

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	D1	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Émérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	KOTZKI	Sylvain	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	LCBM, IRTSV CEA
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	LUNVEN	Laurent		
DCE	MARILLIER	Mathieu		
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe		LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher		
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
DCE	MOULIN	Sophie		
DCE	NGUYEN	Kim-Anh		
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	D3	DPM- UJF/CNRS UMR 5063

D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »
D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases Immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
DCE	PERONNE	Lauralie		
DCE	PETIT	Pascal		
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2- INSERM U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh		TIMC-IMAG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatomir		
DCE	TRABOULSI	Wael		-
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
DCE	VACHEZ	Yvan		
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline		
DCE	VRAGNIAU	Charles		
PU	WOUESSIDJEWÉ	Denis	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

et de Cognition et Ontogénèse »

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot,

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR: Unité Mixte de Recherche

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »

D4 : Département « Bases Immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

*Pour toi mon cher papa,
toi que le Seigneur a rappelé à Lui,
ton esprit ne cesse et ne cessera de m'accompagner.*

REMERCIEMENTS

Au Docteur Serge KRIVOBOK, un grand merci pour avoir accepté d'encadrer mon travail de thèse, ainsi que pour toute l'aide que vous m'avez apportée.

Au Docteur Nathalie FOUILHE, au Docteur **Gilles CORJON** ainsi qu'au Docteur **Maria RAOOF AL NAASAN**, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury et pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

À mes parents, tous les mots ne sauraient exprimer les sentiments d'amour, de gratitude, de respect, de reconnaissance... qui m'animent. Mille merci pour tout ce que vous m'avez offert et transmis !

À mon mari, je ne te remercierais jamais assez pour tout l'amour et le soutien que tu m'apportes, pour tous nos jolis souvenirs, passés et à venir.

À mes frères et ma sœur, je vous aime fort et je sais que je pourrai toujours compter sur vous, et sachez que vous pourrez toujours compter sur moi.

À toute ma famille d'ici et d'ailleurs, mes oncles, tantes, cousins, cousines, ma belle-famille, merci pour votre gentillesse et pour tous les bons moments passés ensemble.

À mes amies, Sara, Céline, Maroi, Maria, Anissa, Monia, Tesnim, Binta, Diane et toutes les autres, merci pour tous les souvenirs forgés ensemble, tous les bons moments, toutes les sorties, tous les voyages. Et merci également pour votre soutien durant les moments difficiles, vous êtes comme des sœurs pour moi.

À toutes les belles rencontres que j'ai pu faire à travers l'EMF, l'OMAS et l'APEF merci pour ces merveilleuses expériences.

À la pharmacie Poillevey, à la pharmacie du Grand Châtelet et à la pharmacie de Gève, merci pour tout ce que vous m'avez appris et transmis.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des illustrations	1
Liste des tableaux	2
Liste des abréviations	3
Glossaire	6
INTRODUCTION	8
PARTIE I. DESCRIPTION BOTANIQUE D'ANNONA MURICATA L.	11
I.1. Description et classification botanique	12
I.1.1. Classification botanique	12
I.1.2. Description d' <i>Annona muricata</i> L.	12
I.2. Distribution et culture de la plante	15
I.2.1. Distribution	15
I.2.2. Culture	16
I.2.3. Conservation et exportation	17
I.2.4. Maladies et insectes nuisibles	17
PARTIE II. UTILISATIONS TRADITIONNELLES	19
II.1. Alimentation	20
II.2. Ethnopharmacie du corossol	20
II.3. Autres usages	21
PARTIE III. COMPOSITION CHIMIQUE	22
III.1. Les minéraux	23
III.2. Les alcaloïdes	25
III.3. Megastigmanes	26
III.4. Flavonol Triglycosides	26
III.5. Acides phénoliques	26
III.6. Cyclopeptides	26
III.7. Huiles essentielles	26
III.8. Acétogénines d' <i>Annonaceae</i>	26
III.8.1: Structure chimique des acétogénines	27
III.8.2: Activités biologiques des acétogénines	28

PARTIE IV. PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES D'ANNONA MURICATA L.	32
IV.1. Activité anti-tumorale	33
IV.1.1. Activité cytotoxique	33
IV.1.2. Activité cytostatique	34
IV.1.3. Activité chimiopréventive	35
IV.2. Activité anti-arthritique	36
IV.3. Activité anticonvulsivante	36
IV.4. Activité antidiabétique et hypolipidémiante	36
IV.5. Activité antalgique et anti-inflammatoire	37
IV.6. Activité antioxydante	37
IV.7. Activité hypotensive	38
IV.8. Activité antiparasitaire	38
IV.8.1. Activité anti-leishmaniale	38
IV.8.2. Activité antihelminthique	39
IV.8.3. Activité antipaludique	39
IV.9. Activité hépatoprotectrice	39
IV.10. Activité insecticide	40
IV.11. Activité gastroprotectrice	40
IV.12. Activité molluscicide	41
IV.13. Activité cicatrisante	41
PARTIE V. TOXICITÉ D'ANNONA MURICATA L.	42
V.1. Consommation d' <i>A. muricata</i> et neurotoxicité	43
V.1.1. Syndrome parkinsonien et parkinsonismes	43
V.1.1.1. Maladie de Parkinson idiopathique	43
V.1.1.2. Parkinsonismes atypiques	44
V.1.1.3. Les parkinsonismes atypiques guadeloupéens	45
V.1.2. Étiologie des symptômes parkinsoniens atypiques guadeloupéens ...	46
V.1.2.1. Facteurs génétiques	46
V.1.2.2. Facteurs environnementaux	46

V.1.3. Étude du lien entre <i>Annona muricata</i> et syndromes parkinsoniens atypiques	48
V.1.3.1. Mise en cause des alcaloïdes	48
V.1.3.2. Mise en cause des acétogénines d' <i>Annonaceae</i> (AAG)	49
V.1.4. Activité proconvulsivante	53
V.2. Autres effets indésirables	53
PARTIE VI. <i>ANNONA MURICATA</i>: UN ALIMENT OU UNE PLANTE MEDICINALE?	54
VI.1. Offre commerciale	55
VI.2. Contrôle des allégations	59
VI.3. Cadre réglementaire d' <i>Annona muricata</i>	60
VI.3.1 Le corossol, un aliment ?	61
VI.3.2 Le corossol, un complément alimentaire ?	62
VI.3.3 Le corossol, une plante médicinale ?	62
VI.4. Avis des Agences sanitaires	63
VI.4.1 Avis des Agences sanitaires: <i>European Food Safety Authority</i> (EFSA)	63
VI.4.2 Avis des Agences sanitaires: ANSES	64
CONCLUSION	65
Bibliographie	68
Annexes	77
Serment de Galien	99
Résumé	100

Liste des illustrations

Figure 1: Arbre d' <i>Annona muricata</i> et son fruit	13
Figure 2: Feuilles d' <i>Annona muricata</i>	13
Figure 3: Fleurs d' <i>Annona muricata</i>	14
Figure 4: Fruits d' <i>Annona muricata</i>	14
Figure 5: Caractéristiques botaniques des différentes parties d' <i>Annona muricata</i> L.....	15
Figure 6: Structure générale des acétogénines d' <i>Annonaceae</i> (AAG)	27
Figure 7: Lactones d'AAG de sous-type 1b (à gauche) et de sous-type 1a (à droite)	27
Figure 8: Mécanisme de la maladie de Parkinson idiopathique	44
Figure 9: Classification des différents parkinsonismes	45
Figure 10: Évaluation de la consommation d' <i>Annona muricata</i> chez des patients Guadeloupéens..	47
Figure 11: Publication vantant les mérites du Corossol	55
Figure 12: Allégations thérapeutiques attribuées à un produit à base de corossol vendu sur internet	57
Figure 13: Site de vente par internet appuyant sa légitimité sur une organisation officielle (FAO)..	57
Figure 14: Étiquette d'une bouteille d'extrait liquide de corossol vendue sur internet	58
Figure 15: Avis de consommateur potentiellement faux et utilisé comme argument commercial ...	59

Liste des tableaux

Tableau I:	Taxonomie d' <i>Annona muricata</i> L.	12
Tableau II:	Saisons de récolte du corossol en fonction des régions du monde	16
Tableau III:	Principaux insectes nuisibles s'attaquant à <i>Annona muricata</i> L.	18
Tableau IV :	Concentrations des minéraux dans différentes parties d' <i>A. muricata</i>	23
Tableau V :	Liste des alcaloïdes retrouvés dans <i>Annona muricata</i>	25
Tableau VI :	Les acétogénines d' <i>Annonaceae</i> présentes dans <i>A. muricata</i> ainsi que leurs activités biologiques	31
Tableau VII :	Études sur les mécanismes d'action antitumoraux d' <i>A. muricata</i>	33
Tableau VIII :	Neurotoxicité des acétogénines : principales données expérimentales <i>in vitro</i>	50
Tableau IX :	Neurotoxicité des acétogénines : principales données expérimentales <i>in vivo</i>	52
Tableau X :	Exemples de dosages de corossol recommandés par un distributeur	56
Tableau XI :	Caractéristiques d' <i>A. muricata</i> décrites par BelFrIt	62

Liste des abréviations

AAG : Acétogénines d'*Annonaceae*

ACF : Foyers de cryptes aberrantes

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFSOS : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

ALK : Alcaloïde

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ATP : Adénosine triphosphate

Bax : Protéine pro-apoptotique

Bcl-2 : Protéine anti-apoptotique

CE : Commission Européenne

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

cm : centimètre

CI50 : Concentration inhibitrice médiane

CL50 : Concentration létale 50

CP : Cyclopeptide

CSP : Code de la Santé Publique

DCB : Dégénérescence cortico-basale

DCL : Démence à corps de Lewy

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

INPN : Inventaire National du Patrimoine Naturel

DMBA : Diméthylbenzèneanthracène

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments (*European Food Safety Authority*)

EGF : Facteur de croissance épidermique (*Epidermal Growth Factor*)

EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique (*Epidermal Growth Factor Receptor*)

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

FAO : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (*Food and Agriculture Organisation*)

FTG : Flavonol triglycoside

g : Gramme

h : Heure

IL-1 β : Interleukine 1 β

kg : Kilo

L : Litre

LDL : Lipoprotéine de basse densité (*low density lipoprotein*)

m : Mètre

mg : Milligramme

MG : Megastigmane

mL : Millilitre

mm : Millimètre

mmol : Millimole

MSA : Atrophie multisystématisée

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide réduit

OMS : Organisation mondiale de la santé

pH : Potentiel hydrogène

PL : Acide phénolique

PSP : Paralyse supranucléaire progressive

THF : Cycle tétrahydrofurannique

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale α (*tumor necrosis factor α*)

UE : Union Européenne

μg : Microgramme

Glossaire

Alterne : Caractérise des organes (feuilles, bractées, rameaux) situés de part et d'autres de la tige ou d'une ramification sans être en face les un des autres.

Androcée : Ensemble des étamines, constituant la partie mâle d'une fleur.

Anthraxose : Maladie fongique affectant diverses plantes.

Apex : Partie terminale d'un organe (tige, racine, feuille).

Gynécée : Ensemble des carpelles constituant la partie femelle de la fleur (synonyme de pistil).

Hermaphrodite : Se dit d'une fleur (ou de l'individu qui la porte) présentant les deux sexes à la fois.

Limbe : Partie principale, plane et élargie de la feuille, en prolongement du pétiole.

Mésocarpe : Couche moyenne du péricarpe entre l'épicarpe et l'endocarpe.

Pédicelle : Petite ramification du pédoncule portant une fleur unique ou un fruit à son sommet.

Pédoncule : Axe portant les fleurs ou les fruits qu'il a engendrés.

Penninerve : Qualifie une feuille dont les nervures sont pennées, opposées de part et d'autre d'un axe médian.

Pétiole : Partie rétrécie de la feuille qui unit le limbe à la tige.

Pubescence : qualifie un organe couvert de poils fins plus ou moins courts, mous et peu denses formant un léger duvet à peine visible.

Stipule : Appendice foliacé se présentant souvent par deux, l'un en face de l'autre, à la base du pétiole de certaines feuilles.

Syncarpe : Fruit composé de plusieurs petites drupes, groupées en une masse unique.

INTRODUCTION

Le corossol¹ (*Annona muricata* L.) est une plante largement utilisée dans les régions tropicales où elle pousse, en particulier dans les Antilles et en Asie de sud-est. Elle est utilisée dans l'alimentation en raison de la saveur aromatique de son fruit, ou encore en médecine traditionnelle en raison des diverses propriétés qui lui sont attribuées. En France, cette plante est de plus en plus vendue dans des circuits non-officiels, en raison des propriétés anticancéreuses qui lui seraient attribuées.

En effet, confronté au diagnostic de cancer, les patients recherchent souvent des thérapeutiques complémentaires en plus des traitements médicaux. Selon l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS), plus de 50 % des patients des services d'oncologie auraient recours à des pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique. Ces thérapies complémentaires « regroupent des approches, des pratiques, des produits de santé et médicaux qui ne sont pas habituellement considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle, à un endroit et à une période donnés. »

L'utilisation de thérapeutiques complémentaires en dehors de tout contrôle scientifique des allégations peut potentiellement être dangereuse pour les patients. C'est pour cette raison que dans ce travail de thèse nous avons voulu faire un état des lieux des connaissances scientifiques concernant le corossol.

Dans une première partie, nous allons faire une description botanique de la plante qu'est *Annona muricata*, sa taxonomie, sa description, sa distribution à travers le globe, ainsi que sa culture.

Dans une deuxième partie, nous allons nous intéresser à ses utilisations traditionnelles, à la fois dans l'alimentation, ainsi qu'en médecine traditionnelle. En effet, les populations locales ont recours au corossol dans plusieurs usages traditionnels, en raison des diverses vertus qui lui sont attribuées.

Dans une troisième partie, nous allons analyser la composition chimique très riche de cette plante et tout particulièrement les alcaloïdes, ainsi que des composés phytochimiques appelés acétogénines, qui sont exclusivement présents chez les espèces de la famille des *Annonaceae* et qui pourraient être en grande partie responsables des activités biologiques conférées à cette plante.

Par la suite, dans une quatrième partie, nous ferons un état des lieux des avancées scientifiques concernant les diverses propriétés thérapeutiques d'*Annona muricata*, en nous intéressant tout particulièrement à ses propriétés anticancéreuses. En effet, depuis le début des années 2000, plusieurs études, que ce soit *in vitro* ou bien *in vivo* sur modèle animal, ont été effectuées afin d'analyser le potentiel cytotoxique de cette plante.

¹ Le corossol est le nom du fruit issu du corossolier. Mais en langage courant et dans diverses publications scientifiques le terme « corossol » est utilisé pour désigner l'ensemble de la plante. L'utilisation du terme « corossol » dans cette thèse ne sera donc pas spécifique du fruit.

Ensuite, dans une cinquième partie, nous allons étudier la toxicité de cette plante, et notamment sa neurotoxicité. En effet, depuis la fin des années 1990, le corossol a été directement mis en cause dans une prévalence anormalement élevée de cas de syndromes parkinsoniens atypiques auprès des populations tropicales consommatrices de cette plante.

Enfin, dans la sixième partie, nous ferons un point sur le statut de cette plante. Nous mettrons en évidence la forte offre commerciale du corossol, présenté sous différentes formes (feuilles, poudres, gélules..) et souvent associé à de nombreuses allégations thérapeutiques en dehors de tout contrôle des organismes officiels. Ce commerce, principalement disponible sur internet, représente un défi, aussi bien d'un point de vue de santé publique que réglementaire. Ainsi, nous nous pencherons sur les avis des Agences sanitaires concernant cette plante, que ce soit au niveau national français, ou bien au niveau communautaire Européen.

PARTIE I.

DESCRIPTION BOTANIQUE D'*ANNONA MURICATA* L.

I.1. Description et classification botanique

I.1.1. Classification botanique

Annona muricata L. est une plante appartenant à la grande famille des *Annonaceae* qui regroupe 2.106 espèces reconnues et 128 genres dont celui des *Annona* (1). C'est la plus grande famille de l'ordre des Magnoliales. Elle est composée d'arbres, d'arbustes ou de lianes des zones tropicales ou sub-tropicales.

Taxonomie	
Division	Angiospermes (Magnoliophytes)
Classe	Dicotylédones
Sous-classe	Magnoliidae
Ordre	Magnoliales
Famille	<i>Annonaceae</i>
Genre	<i>Annona</i> L.
Espèce	<i>Annona muricata</i> L.

Tableau I: Taxonomie d'*Annona muricata* L. (2)

A. muricata L. porte le nom de corossolier et est souvent appelé par le nom de son fruit, le corossol. Il est également désigné par de nombreux noms vernaculaires français comme cachimantier, corossol épineux, cachiman épineux, grand corossol (3). Dans la littérature, ses noms anglais (*soursop*), espagnol (*guanabana*) ou encore portugais (*graviola*), sont régulièrement cités.

Annona muricata L. est une espèce ayant plusieurs synonymes scientifiques (4) dont notamment:

- *Annona bonplandiana* Kunth
- *Annona cearaensis* Barb.Rodr.
- *Annona macrocarpa* Wercklé
- *Annona muricata* var. *borinquensis* Morales
- *Annona muricata* f. *mirabilis*
- *Guanabanus muricatus* M. Gómez

I.1.2. Description d'*Annona muricata* L.

Annona muricata L. est un arbre plutôt mince, car pouvant mesurer de 3 à 10 mètres de hauteur avec un tronc d'un diamètre moyen de 15 centimètres (5). Les rameaux bruns rougeâtres, glabres sont ramifiés près de la base. Les rameaux poussent de façon ascendante, mais forment par la suite

une sorte de cône inversé, en raison de leur faible diamètre comparé à la taille du fruit qu'ils portent.



Figure 1: Arbre d'*Annona muricata* et son fruit (6) (7)

Les feuilles sont entières, simples, penninerves, alternes, non stipulées. Elles sont vert foncé, glabres et luisantes sur la face supérieure, vert clair, non luisantes, soyeuses jeunes, puis glabres sur la face inférieure. Elles ont un pétiole de 3 à 10 mm de long. Le limbe de la feuille est obovale, oblong et mesure de 8 à 15 cm de long et de 2,5 à 7 cm de largeur (5). Il est aigu à la base et acuminé à l'apex. Les feuilles sont plus ou moins pubescentes sur la nervure médiane saillante.



Figure 2: Feuilles d'*Annona muricata* (3) (8)

Les fleurs sont solitaires, pédicellées, fortement odorantes ; d'abord vertes, elles deviennent jaune pâle. Elles sont hermaphrodites, elles possèdent à la fois un androcée et un gynécée. Les fleurs d'*Annona muricata* ont 6 pétales épais et charnus, disposés en deux rangs (bisériés). Les 3 pétales extérieurs sont plus grands (3 à 5 cm de long, 2 à 4 cm de large) que les 3 pétales intérieurs (2 à 4 cm de long). Les pétales intérieurs sont recourbées vers le sommet et entourent le mésocarpe (pulpe) de couleur blanc crémeux. (9)

La floraison est plus ou moins continue et on peut donc voir des fruits apparaître tout au long de l'année. Le nom du genre *Annona* provient d'ailleurs de cette caractéristique, *annon* signifiant en latin « récolte annuelle ». (10)



Figure 3: Fleurs d'*Annona muricata* (11) (12)

Les fruits d'*Annona muricata* sont des syncarpes, charnus, ovoïdes, souvent asymétriques et irréguliers. Ils peuvent mesurer de 10 à 20 cm de largeur et de 15 à 35 cm de longueur. Ils pèsent en moyenne entre 4 et 7 kg. De couleur vert foncé devenant vert jaunâtre à maturité, sa peau est coriace, recouverte d'épines non piquantes, charnues, recourbées et molles. Elle se sépare facilement de la chair blanche, fibreuse et juteuse.

Les fruits deviennent mous et fragiles à maturité. Leur pulpe, de saveur acide et sucrée, contient de nombreuses graines obovoïdes, brillantes, de couleur brun foncé mesurant de 1,5 à 2 cm de long. Un seul fruit peut contenir plus de 200 graines. (13)



Figure 4: Fruits d'*Annona muricata* (14) (15)

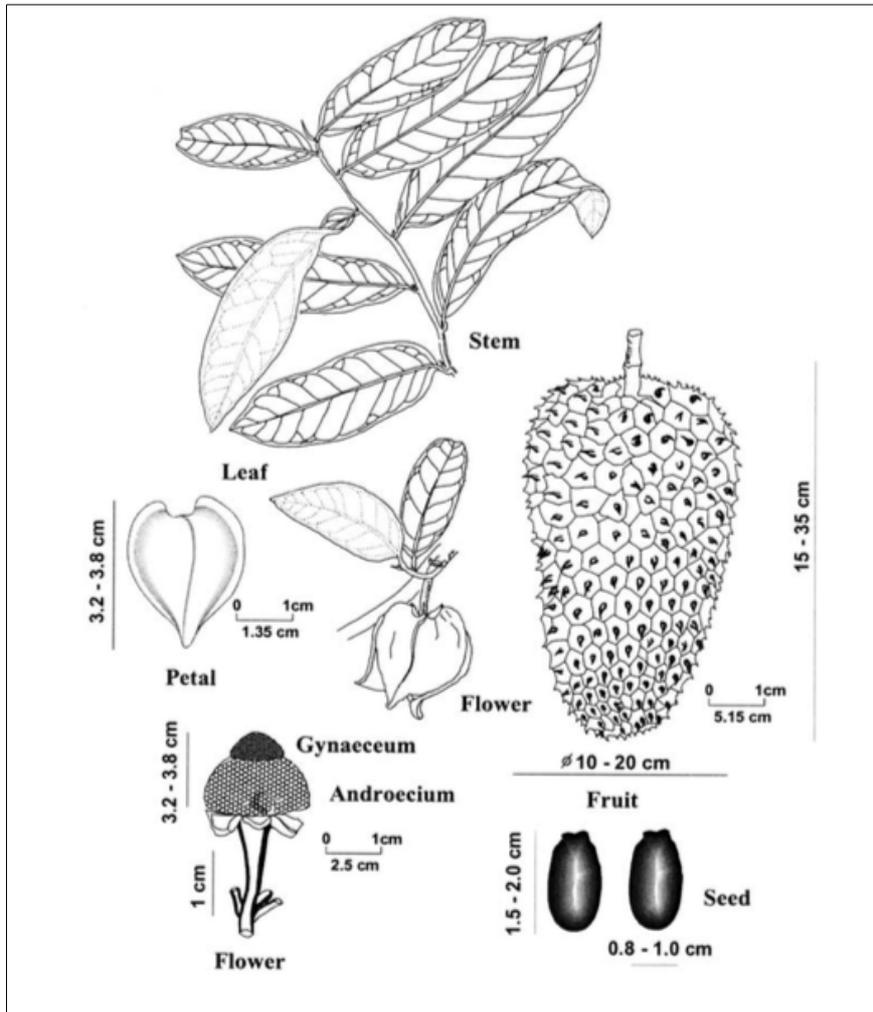


Figure 5: Caractéristiques botaniques des différentes parties d'*Annona muricata* L. (16)

I.2. Distribution et culture de la plante

I.2.1. Distribution

Le corossol est très certainement originaire des Antilles et d'Amérique Centrale. Nous devons la description la plus ancienne connue à Gonzalo Fernandez d'Oviedo en 1526 qui mentionne son abondance à l'état sauvage en Amérique tropicale. Les colonisateurs espagnols auraient ensuite participé à sa propagation vers les autres régions tropicales du Monde (17). Le corossolier fut l'un des premiers arbres fruitiers à être exporté d'Amérique vers les zones tropicales de « l'ancien Monde » (terme incluant l'Europe, l'Afrique et l'Asie). (18)

C'est pourquoi nous retrouvons actuellement le corossol dans d'autres régions tropicales, telles qu'au Sud-Est de l'Asie et de la Chine jusqu'en Australie, en passant par l'Inde, la Thaïlande, les Philippines et les îles du Pacifique. On le trouve que dans les plaines chaudes de l'est et l'ouest de l'Afrique. (18)

Malgré sa répartition géographique dans de larges zones tropicales, le corossol n'est cultivé à des fins commerciales que dans peu de régions. Celles-ci regroupent principalement les Philippines, les îles des Caraïbes et une partie de l'Amérique du Sud (19). Les pays regroupant la majeure partie de la production mondiale de corossol étant le Venezuela, le Brésil, la Colombie et le Mexique. (20)

En 1964, lors du premier Congrès international de l'agriculture et des industries alimentaires des zones tropicales et subtropicales, Nestlé avait cité le corossol, la goyave et le fruit de la passion comme étant les trois fruits les plus prometteurs pour le marché européen en raison de leurs qualités aromatiques et de leur capacité à être transformés en nectar, pulpe ou confiture. (18)

En revanche, à cause de sa courte durée de conservation, le corossol est vite périssable, raison pour laquelle il est rare de trouver le fruit frais en Europe. (21)

I.2.2. Culture

Le corossolier, arbre typiquement tropical, peut pousser jusqu'à 1.000 mètres d'altitude. Pour son développement optimal, la température moyenne annuelle doit être comprise entre 25 et 30°C; et la pluviométrie moyenne annuelle d'environ 1.000 mm. (5)

Il est très sensible au froid et exige des températures supérieures à 3°C. En dessous d'une telle température, l'arbre perd ses feuilles, et on note un arrêt de la fructification.

Le corossolier nécessite également un bon ensoleillement, l'ombre provoquant une diminution de la production de fruits. De plus, le système racinaire du corossolier étant fragile et peu profond, il doit être protégé des vents violents. Cet arbre aime les sols bien drainés et plutôt acides (pH entre 5 et 7). Peu exigeant, il tolère les sols pauvres, cependant, un sol très alcalin provoquerait des carences nutritionnelles. (13) Le corossolier pousse rapidement et la production de fruits peut commencer à partir de la deuxième année. Un arbre de 5 ans peut produire jusqu'à 50 fruits. (5) et il faut environ 6 mois pour que le fruit se développe à partir de la fleur. La floraison et la fructification du corossol ont lieu presque toute l'année, mais dans chaque région du Monde, il existe une saison principale pour la récolte. (13)

Zone géographique	Saison de récolte
Mexico	Mai à juin
Brésil	Avril à juillet
Porto Rico	Mars à septembre (pic de juin à août)
Queensland	Avril à juin
Sud de l'Inde	Juin à septembre
Hawaï	Janvier à avril

Tableau II: Saisons de récolte du corossol en fonction des régions du Monde

I.2.3. Conservation et exportation

Du fait de sa forte activité métabolique après sa cueillette, le corossol est fragile et très vite périssable. Le fruit doit être cueilli encore ferme, mat (les fruits immatures sont brillants) et de couleur vert jaune. Dépassé un certain seuil de maturité, l'acide abscissique et l'éthylène provoquent la chute des fruits qui deviennent alors impropres à la récolte.

Un fruit cueilli mûr peut être conservé seulement 2 à 3 jours à température ambiante.

Quand le fruit est destiné à l'export, il est conservé à une température moyenne de 12°C avec une humidité relative de 85 à 90%. Dans ces conditions, le fruit peut être conservé 7 à 14 jours.

En revanche, l'idéal serait de consommer le corossol dans les 5 à 6 jours après sa cueillette. Au delà, le goût est moins prononcé et une odeur désagréable se développe. (13)

La fragilité et la faible conservation de ce fruit représentent un facteur limitant pour sa culture industrielle en vue de l'exportation.

I.2.4. Maladies et insectes nuisibles

Durant les saisons humides, on observe souvent des arbres avec peu de fruits et de mauvaise qualité. La plupart des jeunes fruits et fleurs tombent à cause du développement d'un champignon (anthracnose) : *Colletotrichum gloeosporioides* (Penz.) Penz. & Sacc. Celui-ci colonise les feuilles, les jeunes tiges et les fruits. Il est responsable de 90 % des pertes avant récolte à Bahia au Brésil (13).

Plusieurs insectes peuvent être nuisibles à diverses parties d'*Annona muricata*. Les principaux insectes nuisibles sont les cochenilles (homoptère), qui se trouvent en masse sur les fruits. Mais cette plante peut également être sujette aux attaques de diverses mouches (diptère) ou tétraniques (acariens) (13).

Les principales espèces nuisibles s'attaquant à *Annona muricata* sont regroupées dans le tableau III (page suivante).

Localisation géographique	Nom d'espèce de l'insecte	Partie de la plante attaquée				
		Br Tr	Po	Fe	Fl	Fr
Mexique	<i>Anastrepha striata</i> <i>Ceratitis capitata</i>					+ +
Brésil	<i>Ceratitis capitata</i> <i>Nipaecoccus nipae</i> <i>Planococcus citri</i> <i>Pseudococcus longispinus</i>					+ + + +
Venezuela	<i>Cerconota anonella</i> <i>Corythucha gossipii</i> <i>Cratosomus inaequalis</i> <i>Laspeyresia spp</i>	+		+ +	+	+
Colombie	<i>Acanophora concolor</i> <i>Aphis piraecola</i> <i>Empoasca spp</i> <i>Toxoptera aurantii</i>		+	+ + +	+ +	+ +
Chili	<i>Pseudococcus longispinus</i> <i>Tetranychus urticae</i>			+		+
Queensland Floride	« Cochenilles »					++
Trinidad	<i>Thecla ortygnus</i>					
Amérique de Sud	<i>Cratosomus bombina</i> <i>Cyclocephala signata</i> <i>Horiola picta, H. lineolata</i> <i>Membrasis foliata</i> <i>Saissetia nigra</i> <i>Talponia backeri, T. batesi</i>	+ + +			+ + + +	+ + + +

Br : Branche, Tr : Tronc, Po : Pousse, Fe : Feuille, Fl : Fleur, Fr : Fruit

Tableau III : Principaux insectes nuisibles s'attaquant à *Annona muricata* L. (13)

PARTIE II.
UTILISATIONS TRADITIONNELLES

II.1. Alimentation

La pulpe du corossol est de saveur acide et sucrée. Sa saveur peut rappeler un mélange d'ananas et de fraise avec une pointe d'agrume. Ceci en fait donc un fruit exotique aromatique apprécié par les populations locales (Philippine, Indonésie, Guadeloupe).

Les fruits les moins acides peuvent être consommés crus quand ils sont bien mûrs. Ils peuvent également être coupés en morceaux et servis en salade de fruit ou bien broyés comme dessert, glacé avec du sucre et du lait ou de la crème.

Le corossol est également largement utilisé pour préparer des sirops, bonbons, boissons, yaourts, compotes, glaces et milkshakes. (22)

Les fruits immatures peuvent même être cuits comme des légumes. Ainsi en Indonésie, on peut trouver de la soupe de corossol, et au Brésil, du corossol rôti ou frit. Mais le plus souvent, le corossol est consommé en boisson rafraîchissante (sa pulpe étant souvent considérée comme trop acide pour être mangée crue). (13)

Le jus de corossol est fabriqué de manière industrielle, principalement dans les usines agro-alimentaires d'Amérique centrale (comme à Porto Rico), mais également dans une moindre mesure en Asie du Sud-Est (comme aux Philippines). Ce jus étant de couleur blanche, des colorants rose ou vert sont souvent ajoutés pour rendre les boissons plus attractives. (18)

II.2. Ethnopharmacie du corossol

En médecine traditionnelle, toutes les parties de la plante sont utilisées. Les feuilles ont la plus large utilisation, suivi de l'écorce et du fruit.

Ses principaux usages traditionnels sont les suivants: (13)

- Sédatif
- Bactéricide, antiparasitaire
- Anti-inflammatoire
- Astringent
- Hémostatique
- Antispasmodique, anti-ulcéreux et anti-diarrhéique
- Antitussif
- Hypotensif
- Contre les vertiges
- Antipyrétique
- Galactogogue.

L'infusion de feuilles est utilisée chez les populations créoles d'Amérique du Sud, des Antilles, au Sénégal et en Asie du Sud-est, pour ses propriétés sédatives.

Aux Antilles Néerlandaises, les feuilles sont introduites dans les taies d'oreiller pour garantir une bonne nuit de sommeil.

Certaines personnes baignent les enfants nerveux ou présentant une éruption cutanée (type varicelle) dans une infusion de feuilles, car elle aurait des propriétés calmantes et apaisantes. Elle peut également être appliquée sur les coups de soleil.

Le fruit est plutôt utilisé comme stimulant.

On attribue également aux feuilles des propriétés anti-inflammatoires. Aux Antilles, une décoction est employée sur des compresses que l'on applique sur les inflammations et les pieds échauffés.

L'écorce, riche en tanins, est utilisée comme astringent et hémostatique : aux Antilles et en Asie du Sud-est, l'écorce verte est frottée sur les plaies.

Les différentes utilisations d'*Annona muricata* en médecine traditionnelle sont regroupées en Annexe 1 (13).

II.3. Autres usages

Annona muricata est utilisé comme insecticide et antiparasitaire. De façon traditionnelle, une extraction aqueuse ou alcoolique est réalisée à partir des racines, des feuilles ou bien des graines du fruit. De plus, de l'huile peut être extraite des graines et être utilisée dans le même objectif.

En Ouganda, l'écorce de corossol peut être utilisée pour produire un colorant jaune ou brun et son bois est utilisé pour fabriquer des manches d'outils. Comme c'est souvent le cas dans les zones d'agriculture vivrière, la plante est polyvalente.

PARTIE III.
COMPOSITION CHIMIQUE

Plusieurs études portant sur la composition phytochimique des diverses parties d' *Annona muricata* ont démontré la présence de différents composés dont des minéraux, des alcaloïdes (ALKs), des megastigmanes (MGs), des flavonols triglycosides (FTGs), des acides phénoliques (PLs), des cyclopeptides (CPs), et des huiles essentielles. Cependant, les éléments majeurs dont *A. muricata* est une source particulièrement riche, sont les acétogénines d' *Annonaceae* (AAG).

III.1. Les minéraux

Les fruits fournissent généralement plusieurs nutriments essentiels, dont des minéraux, qui agissent sur le métabolisme de plusieurs fonctions dans l'organisme de l'être humain. C'est pour cette raison que des recherches ont été effectuées afin de caractériser les minéraux présents au sein d' *A. muricata*. *L'Elixir International Journal* a publié en 2011 une étude portant spécifiquement sur les minéraux retrouvés dans *A. muricata* (23). Nous avons réalisé ci-dessous un tableau récapitulatif des minéraux retrouvés dans différentes parties de la plante, ainsi que leurs concentrations exprimées en µg/g.

	Épicarpe	Fibre du fruit	Jus du fruit	Endosperme	Tégument de la graine
K (Potassium)	1,43	1,46	2,28	0,55	0,02
Br (Brome)	3,13	40,40	6,29	5,59	4,27
Co (Cobalt)	0,06		0,40	0,02	
Cr (Chrome)				0,87	0,55
Cu (Cuivre)	11,96	48,20		22,90	0,53
Fe (Fer)		13,34	80,99	17,86	
Ca (Calcium)			0,24	0,36	0,25
Cl (Chlore)	0,41				0,03
Mg (Magnésium)	0,14	0,11	0,15	0,15	0,02
Mn (Manganèse)	14,54	8,61	2,99	17,33	9,18
Na (Sodium)	232,55	104,47	310,53	143,15	248,76

Tableau IV : Concentrations des minéraux dans différentes parties d' *A. muricata*

Parmi les minéraux retrouvés dans *A. muricata*, certains sont des minéraux essentiels majeurs, c'est-à-dire qu'ils sont nécessaires en relativement grande quantité pour le bon fonctionnement de l'organisme. C'est le cas du potassium, du calcium, du chlore, du magnésium et du sodium.

- Le potassium est surtout présent dans le milieu intracellulaire, c'est un électrolyte nécessaire à la régulation de la pression osmotique dans la cellule, il participe au transport membranaire, il joue un rôle important dans la transmission de l'influx nerveux et dans la contraction musculaire

(augmentation de l'excitabilité neuromusculaire). Les besoins journaliers en potassium pour un adulte sont de 2,5 g.

- Le calcium est un constituant du squelette et des dents, jouant un rôle dans la coagulation du sang et la contraction musculaire (diminution de l'excitabilité neuromusculaire). Les besoins journaliers en calcium varient de 800 à 1000 mg en fonction de l'âge et du sexe.

- Le chlore (sous forme de chlorure Cl⁻) est le principal anion équilibrant les cations sodium et potassium dans le milieu extracellulaire. Les besoins journaliers en chlore sont estimés à environ 2 g.

- Le magnésium est un constituant et un activateur de nombreuses enzymes dans l'organisme. Les besoins journaliers sont estimés à 350 mg.

- Le sodium agit comme maintien de la pression osmotique (équilibre hydrique) entre le milieu intracellulaire et le milieu extra-cellulaire, il joue un rôle de régulation de l'équilibre acido-basique. Il joue également un rôle dans le mécanisme de transport de l'influx nerveux. Les besoins journaliers d'un adulte sont de 1,5 g.

Parmi les autres minéraux retrouvés, certains sont des oligo-éléments, c'est-à-dire qu'ils sont nécessaires à l'organisme mais en quantité beaucoup plus faibles que pour les minéraux essentiels majeurs. C'est le cas du fer, du chrome, du cuivre, du manganèse et du cobalt.

- Le fer est un constituant de base de l'hémoglobine, de la myoglobine ainsi que de nombreuses enzymes. Les besoins journaliers sont de 1 à 3 mg (selon l'âge et sexe) ce qui nécessite une teneur dans la diète journalière de 5 à 28 mg car le taux d'absorption du fer est relativement faible.

- Le cuivre est un constituant de nombreuses oxydo-réductases, et joue un rôle dans le métabolisme du fer. Les besoins journaliers sont estimés de 1 à 2 mg.

- Le manganèse est un activateur de la pyruvate carboxylase (enzyme-clé de la gluconéogenèse) ainsi que d'autres enzymes. Les besoins journaliers sont de 2 à 5 mg.

- Le chrome joue un rôle dans l'utilisation du glucose comme activateur d'enzyme (la carence provoque une diminution de la tolérance au glucose). Les besoins journaliers d'un adulte sont de 55 à 65 µg.

-Le cobalt est un constituant de la vitamine B12 (cobalamine). Il n'existe pas de recommandations concernant l'apport en cobalt, cependant un organisme en bonne santé en contient environ 1 mg.

Le brome est un minéral également retrouvé dans *A. muricata*, mais ils ne fait partie ni des minéraux essentiels majeurs, ni des oligo-éléments. Ils n'est pas considéré comme nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme humain.

La présence de ces différents minéraux dans la plante que nous étudions, peut laisser penser que la consommation régulière d'*A. muricata* pourrait aider à prévenir la carence en certains minéraux essentiels.

III.2. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des molécules à bases azotées, le plus souvent hétérocycliques, et très majoritairement d'origine végétale. Les plus abondantes retrouvées chez *A. muricata* sont la réticuline et la coreximine (24). Les feuilles contiennent la plus forte concentration d'alcaloïdes (25), bien qu'ils soient également présents dans les racines, les tiges (24) et les fruits (26,27).

Des études ont démontré que les alcaloïdes isolés des espèces du genre *Annona* possèdent une affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} *in vitro* et participent à la biosynthèse de la dopamine (26,27). Les alcaloïdes retrouvés chez les plantes du genre *Annona* pourraient donc induire un effet antidépresseur (26,27), et une activité cytotoxique (28). Des effets neurotoxiques ont également été rapportés pour certains alcaloïdes et suggèrent l'induction d'une apoptose neuronale (29).

Parties de la plante	Molécules	Activités biologiques	Références
Fruit	annonaine	Anti-dépressive	(26,27)
Fruit	nornuciferine	Anti-dépressive	(26,27)
Fruit	asimilobine	Anti-dépressive	(26,27)
Feuilles	annonaine	Neurotoxicité	(25,28)
Feuilles	isolaureline	-	(25)
Feuilles	xylopine	-	(25)
Feuilles	annonamine	-	(28)
Feuilles	norcorydine	-	(28)
Feuilles	methylcoclaurine	-	(28)
Feuilles	dimethylcoclaurine	-	(28)
Graine	acyl-triptamine	-	(30)
Feuilles, racines, graines, écorce	reticuline	-	(24)
Feuilles, racines, graines, écorce	coclaurine	-	(24)
Feuilles, racines, graines, écorce	coreximine	-	(24)
Feuilles, racines, graines, écorce	atherosperminine	-	(24)
Feuilles, racines, graines, écorce	stepharine	-	(24)
Feuilles, racines, graines, écorce	anomurine	-	(24)
Feuilles, racines, graines, écorce	anomuricine	-	(24)

Tableau V : Liste des alcaloïdes retrouvés dans *Annona muricata*

III.3. Megastigmanes

Parmi les molécules retrouvées dans le corossol, nous pouvons citer les megastigmanes, des molécules appartenant à la grande famille des terpènes. Ces dernières sont présentes dans les feuilles de la plante. Dix sept molécules de megastigmanes ont été détectées (31), mais ces molécules n'ont pas d'activités biologiques reconnues.

III.4. Flavonol Triglycosides

Treize molécules appartenant à la classe des flavonol triglycosides ont été détectées au sein d'*Annona muricata*. Aucune activité biologique n'a été caractérisée (32).

III.5. Acides phénoliques

Dix molécules appartenant à la classe des acides phénoliques ont été retrouvées au sein d'*A. Muricata*. Aucune activité biologique n'a été caractérisée (33).

III.6. Cyclopeptides

Deux molécules de cyclopeptides ont été retrouvées au sein d'*A. Muricata*. Aucune activité biologique n'a été caractérisée (32).

III.7. Huiles essentielles

Trente-sept composés volatils ont été identifiés dans la pulpe du fruit d'*Annona muricata*. La majorité de ces composés sont des esters aliphatiques et aromatiques. De plus, l'analyse de l'huile essentielle d'*A. muricata* extraite de la feuille, a permis la détection de 80 composés, principalement des dérivés de sesquiterpènes.

III.8. Acétogénines d'*Annonaceae*

Les acétogénines d'*Annonaceae* (AAG) sont des molécules découvertes en 1982 par Jolad et coll., spécifiques à la famille botanique des *Annonaceae*. Plus de 100 molécules différentes d'acétogénines d'*Annonaceae* ont été identifiées au sein d'*A. muricata*. Les AAG sont principalement présentes dans les feuilles, l'écorce, les racines et les graines en quantité variable en fonction de la partie de la plante ainsi que de la période de récolte (22). Elles sont potentiellement responsables de la majorité des activités biologiques associées à la consommation de corossol, telles que les activités insecticides, antiparasitaires mais également antitumorales.

III.8.1: Structure chimique des acétogénines

Les AAG sont des polyacétates linéaire comportant généralement 35 ou 37 atomes de carbone. Leur squelette commun est constitué d'une γ -méthyl- γ -lactone α , β -saturée ou insaturée (34), éventuellement hydroxylée, substituée en position 2 par une longue chaîne alkyle de 32 ou 34 atomes de carbone. Celle-ci peut porter 1, 2 ou 3 cycles tétrahydrofuraniques (THF), des hydroxyles libres ou acétylés, des cétones, des doubles liaisons ou des époxydes (Figure 6). Des cycles tétrahydropyraniques sont parfois présents.

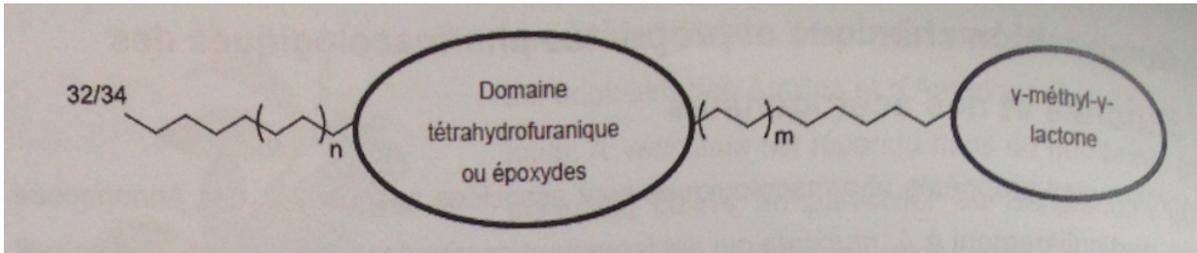


Figure 6 : Structure générale des acétogénines d'*Annonaceae* (AAG)

La structure de la lactone et les substitutions sur la chaîne alkyl permettent une classification respectivement en sous-types et en types. Les AAG à lactone α , β -insaturée, non hydroxylées sont de sous-type 1. Un groupement hydroxyle en position C-4 permet de différencier les AAG du sous-type 1a, par exemple la squamocine (ne présentant pas de groupement hydroxyle en position 4) des molécules du sous-type 1b, par exemple l'annonacine (présentant un groupement hydroxyle en position 4). La Figure 7 représente la structure du groupement γ -méthyl- γ -lactone pour ces sous-types d'AAG. Parmi les AAG, ces deux sous-familles sont majoritaires chez les *Annona* (35).

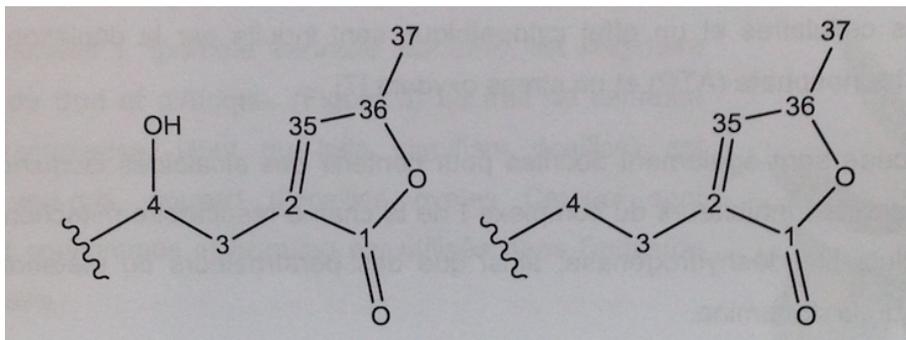


Figure 7 : Lactones d'AAG de sous-type 1b (à gauche) et de sous-type 1a (à droite)

Les structures chimiques des composés majeurs retrouvés au sein d'*Annona muricata* sont regroupées dans l'Annexe 2.

III.8.2: Activités biologiques des acétogénines

L'attention portée à ce groupe de composés depuis quelques années découle du fait qu'ils pourraient se présenter comme une génération de futur antitumoraux. De nombreuses études ont donc été menées, dans le but de découvrir le potentiel cytotoxique des AAG envers diverses lignées cellulaires tumorales.

La première hypothèse concernant le mécanisme d'action des AAG a été émise (Londershausen et coll., 1991) en partant d'un constat de toxicité non spécifique à l'égard des cellules issues d'insectes et des cellules de mammifères. Le mécanisme pressenti impliquait la chaîne respiratoire mitochondriale. La mort d'insectes traités survenait par léthargie et diminution progressive de la mobilité, comme suite à un traitement par la roténone. Les auteurs ont donc investigué la déplétion en ATP parallèlement à la mort des larves d'insectes traitées par différentes acétogénines. L'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire (NADH-ubiquinone-oxydoréductase) a été mise en évidence, expliquant la déplétion en ATP, qui conduit à la mort cellulaire par apoptose ou par nécrose, en fonction de la dose (36)

Cette hypothèse a été étayée par une autre étude (Degli Esposti et coll., 1994) démontrant la puissance de l'activité inhibitrice des acétogénines sur le complexe I, supérieure à celle de la roténone qui possède une forte activité (42). Certaines acétogénines semblent donc être les plus puissants inhibiteurs de NADH-ubiquinone-oxydoréductase connus (36).

Les études phytochimiques et biologiques portant sur différentes parties de la plante ont permis l'identification et la caractérisation biologique de plusieurs molécules d'AAG au sein d'*A. muricata*, comme résumé dans le tableau VI ci-dessous.

Parties de la plante	Molécules	Activités biologiques
Fruit	epomusenine-A	-
Fruit	epomusenine-B	-
Fruit	epomurinine-A	-
Fruit	epomurinine-B	-
Fruit	<i>cis</i> -annoreticuin	-
Fruit	muricinine J	Toxicité contre les cellules cancéreuses de la prostate PC-3
Fruit	muricinine K	Toxicité contre les cellules cancéreuses de la prostate PC-3
Fruit	muricinine L	Toxicité contre les cellules cancéreuses de la prostate PC-3
Feuilles, péricarpe	annomuricine A	Toxicité contre <i>Artemia</i> et contre les cellules cancéreuses de poumon A549, de sein MCF-7 et du colon HT-29
Feuilles	annomuricine B	Toxicité contre <i>Artemia</i> et contre les cellules cancéreuses de

		poumon A549, de sein MCF-7 et du colon HT-29
Feuilles	annomuricine C	Toxicité contre <i>Artemia</i> et contre les cellules cancéreuses de poumon A549, de sein MCF-7 et du colon HT-29
Feuilles	annomuricine E	Toxicité contre les cellules cancéreuses du pancréas MIA PaCa-2 et du colon HT-29
Feuilles	annomutacine	Toxicité contre les cellules cancéreuses de poumon A549
Feuilles	(2,4- <i>cis</i>)-10 <i>R</i> -annonacine-A-one	Toxicité contre les cellules cancéreuses de poumon A549
Feuilles	(2,4- <i>trans</i>)-10 <i>R</i> -annonacine-A-one	Toxicité contre les cellules cancéreuses de poumon A549
Feuilles	annohexocine	Toxicité contre <i>Artemia</i> et contre différentes cellules cancéreuses
Feuilles	muricapentocine	Toxicité contre les cellules cancéreuses du pancréas MIA PaCa-2 et du colon HT-29
Feuilles	(2,4- <i>cis</i>)-isoannonacine	-
Feuilles, graines	(2,4- <i>trans</i>)-isoannonacine	-
Feuilles	muricatocine A	Toxicité contre les cellules cancéreuses de poumon A549
Feuilles	muricatocine B	Toxicité contre les cellules cancéreuses de poumon A549
Feuilles	muricatocine C	Toxicité contre <i>Artemia</i> et contre les cellules cancéreuses de poumon A549, de sein MCF-7 et du colon HT-29
Feuilles, graines	gigantetronenine	-
Feuilles, graines, péricarpe	annonacine A	-
Feuilles	annopentocine A	Toxicité contre les cellules cancéreuses du pancréas MIA PaCa-2
Feuilles	annopentocine B	Toxicité contre les cellules cancéreuses de poumon A549
Feuilles	annopentocine C	Toxicité contre les cellules cancéreuses de poumon A549
Feuilles	<i>cis</i> -annomuricin-D-one	Toxicité contre les cellules cancéreuses de poumon A549, du colon HT-29 et du pancréas MIA PaCa-2
Feuilles	<i>trans</i> -annomuricin-D-one	Toxicité contre les cellules cancéreuses de poumon A549, du colon HT-29 et du pancréas MIA PaCa-2
Feuilles	murihexocine A	Toxicité contre différentes cellules cancéreuses
Feuilles	murihexocine B	Toxicité contre différentes cellules cancéreuses
Feuilles	murihexocine C	Toxicité contre différentes cellules cancéreuses
Feuilles	muricoreacine	Toxicité contre différentes cellules cancéreuses
Feuilles	<i>cis</i> -corossolone	Toxicité contre différentes cellules cancéreuses
Feuilles	annocataline	Toxicité contre différentes cellules cancéreuses
Feuilles	annocatacine B	Toxicité contre différentes cellules cancéreuses
Racines	montecristine	-
Racines	cohibine A	-
Racines	cohibine B	-
Racines	<i>cis</i> -solamine	-
Racines	<i>cis</i> -panatelline	-
Racines	<i>cis</i> -uvariamicine IV	-
Racines	<i>cis</i> -uvariamicine I	-

Racines	<i>cis</i> -reticulatacine	-
Racines	<i>cis</i> -reticulatacin-10-one	-
Racines	chatenaytrienine 1	-
Racines	chatenaytrienine 2	-
Racines	chatenaytrienine 3	-
Racines	muridienine 3	-
Racines	muridienine 4	-
Racines	muricadienine	-
Racines	coronine	-
Racines, fruits	sabadeline	-
Graines	murisoline	-
Graines	muricatacine	Toxicité contre <i>Artemia</i> et contre les cellules cancéreuses de poumon A549, de sein MCF-7 et du colon HT-29
Graines, feuilles, péricarpe	annonacine	Neurotoxique, molluscicide, inhibiteur du complexe I de la chaîne mitochondriale
Graines, feuilles	corossolone	Toxicité contre les cellules cancéreuses orales KB, contre les larves d' <i>Artemia</i> et leishmanicide
Graines	corossoline	Toxicité contre les cellules cancéreuses orales KB et contre les larves d' <i>Artemia</i>
Graines, racines, feuilles	solamine	Toxicité contre les cellules cancéreuses orales KB et contre les cellules rénales de la lignée VERO
Graines	corepoxylone	-
Graines, feuilles	annonacin-10-one	-
Graines	isoannonacine	Molluscicide et cytotoxique
Graines	isoannonacin-10-one	-
Graines, feuilles	goniothalamicine	Molluscicide
Graines	gigantetrocine	-
Graines, feuilles	gigantetrocine A	Toxicité contre les cellules cancéreuses du colon HT-29
Graines	gigantetrocine B	Toxicité contre les cellules cancéreuses du colon HT-29
Graines, feuilles	muricatetrocine A	Toxicité contre les cellules cancéreuses du colon HT-29
Graines, feuilles	muricatetrocine B	Toxicité contre les cellules cancéreuses du colon HT-29
Graines, feuilles	epomuricenine A	-
Graines, feuilles	epomuricenine B	-
Graines	annocatacine A	Toxicité contre des cellules humaines d'hépatome
Graines	<i>cis</i> -annonacine	Inhibition de la tumeur de <i>Crown gall</i> , toxicité contre les larves d' <i>Artemia</i> , et contre les cellules cancéreuses de poumon A549, du sein MCF-7 et du colon HT-29
Graines	<i>cis</i> -annonacin-10-one	Inhibition de la tumeur de <i>Crown gall</i> , toxicité contre les larves d' <i>Artemia</i> , et contre les cellules cancéreuses de poumon A549, du sein MCF-7 et du colon HT-29
Graines	<i>cis</i> -goniothalamicine	Inhibition de la tumeur de <i>Crown gall</i> , toxicité contre les larves d' <i>Artemia</i> , et contre les cellules cancéreuses de poumon A549, du sein MCF-7 et du colon HT-29
Graines	arianacine	Inhibition de la tumeur de <i>Crown gall</i> , toxicité contre les

		larves d' <i>Artemia</i> , et contre les cellules cancéreuses de poumon A549, du sein MCF-7 et du colon HT-29
Graines	javoricine	Inhibition de la tumeur de <i>Crown gall</i> , toxicité contre les larves d' <i>Artemia</i> , et contre les cellules cancéreuses de poumon A549, du sein MCF-7 et du colon HT-29
Graines	murihexol	-
Graines	dohexocine	-
Graines	cohibine C	-
Graines	cohibine D	-
Graines	muricatenol	-
Graines	2,4-cis-gigantetrocinone	-
Graines	2,4-trans-gigantetrocinone	-
Graines	2,4-trans-isoannonacin-10-one	-
Graines	annomontacine	-
Graines	longifolicine	Toxicité contre des cellules humaines d'hépatome
Graines	muricine A	Toxicité contre des cellules humaines d'hépatome
Graines	muricine B	Toxicité contre des cellules humaines d'hépatome
Graines	muricine C	Toxicité contre des cellules humaines d'hépatome
Graines	muricine D	Toxicité contre des cellules humaines d'hépatome
Graines	muricine E	Toxicité contre des cellules humaines d'hépatome
Graines	muricine F	Toxicité contre des cellules humaines d'hépatome
Graines	muricine G	Toxicité contre des cellules humaines d'hépatome
Graines	muricine H	Toxicité contre des cellules humaines d'hépatome
Graines	muricine I	Toxicité contre des cellules humaines d'hépatome
Graines	cis-annomontacine	Toxicité contre des cellules humaines d'hépatome
Graines, feuilles	annonacinone	-
Graines	xylomatacine	-
Graines	annoreticuïn-9-one	-
Écorce	epoxymurine A	-
Écorce	epoxymurine B	-

Tableau VI : Les acétogénines d'*Annonaceae* présentes dans *A. muricata* ainsi que leurs activités biologiques (22)

Il est à noter que les activités biologiques des diverses molécules d'AAG ont été démontrées par des études menées soit *in vitro*, soit sur modèle animal.

PARTIE IV.

PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES D'*ANNONA MURICATA* L.

IV.1. Activité anti-tumorale

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* rapportent un effet anti-prolifératif significatif de différents extraits d'*A. muricata* ainsi que d'AAG isolées, et ce, envers diverses lignées de cellules tumorales, que ce soit du poumon, du sein, du colon, de la prostate, du rein ou encore du pancréas (37–41). Cependant, peu de ces études ont su expliquer le mécanisme d'action sous-jacent. Ces études sont résumées dans le tableau VII ci-dessous (22).

Partie de la plante	Sujet de l'étude	Activité
Extrait acétate éthylique de feuilles	Cellules tumorales de poumon A549	Apoptose médiée par la mitochondrie Arrêt du cycle cellulaire en phase G1
Extrait acétate éthylique de feuilles	Cellules tumorales de colon HT-29 et HCT-116	Apoptose médiée par la mitochondrie Arrêt du cycle cellulaire en phase G1 Suppression de la migration et de l'invasion
Extrait aqueux de feuilles	Prostate de rat	Réduction de la taille de la prostate
Extrait éthanolique de feuilles	Tissus mammaires de souris	Prévention des dommages induit par le DMBA sur l'ADN
Extrait éthanolique de feuilles	Genèse de papillome cutané sur souris	Suppression de l'initiation et de la promotion de la tumeur
Extrait éthanolique de feuilles	Cancer du colon induit par DMH	Réduction de la formation d'ACF
Extrait éthanolique de feuilles	Cellules de leucémie myéloïde chronique K562	Induction de l'apoptose
Infusion aqueuse de feuilles	Cancer mammaire métastatique	Stabilisation de la maladie
Extrait acétate éthylique de feuilles	Cancer du colon induit par azoxymethane	Réduction de la formation d'ACF
Extrait acétate éthylique de feuilles	Cellules tumorales HT-29	Isolement de l'annonuricine E et de son effet pro-apoptotique

DMH : Diméthylhydrazine, DMBA : Diméthylbenzanthracène, ACF : Foyers de cryptes aberrantes

Tableau VII : Études sur les mécanismes d'action antitumorales d'*A. muricata*

IV.1.1. Activité cytotoxique

L'activité cytotoxique des acétogénines d'*Annonaceae* (AAG) est principalement liée au blocage du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale (NADH-ubiquinone oxydoréductase). Ainsi, une diminution des fonctions cellulaires et un effet cytopathique sont induits par la déplétion des stocks d'adénosine triphosphate (ATP) et un stress oxydant (42).

Certaines études ont détaillé le mécanisme cytotoxique en fonction de la lignée cellulaire tumorale étudiée :

- Une étude sur les cellules cancéreuses du sein a soutenu que le corossol favorise l'apoptose dans les voies liées aux récepteurs à œstrogène. De plus, *A. muricata* diminue la croissance

tumorale du MCF-7 (nom de la lignée de cellules tumorales mammaires la plus utilisée dans les laboratoires de recherche sur le cancer du sein) tout en inhibant les expressions des protéines ER-cycline D1 et Bcl-2 chez la souris (43).

- Dans les cellules cancéreuses du côlon, les feuilles de corossol ont également des effets significatifs sur le potentiel de survie des cellules *via* l'apoptose médiée par les mitochondries associée à l'arrêt du cycle cellulaire G1. *A. muricata* induit l'apoptose en générant des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et en régulant à la baisse la protéine anti-apoptotique Bcl-2, tout en régulant à la hausse la protéine Bax pro-apoptotique. Ces processus conduisent ensuite à une atténuation du potentiel membranaire mitochondrial et à la libération du cytochrome c. La libération du cytochrome c active l'apoptosome et la cascade intrinsèque des caspases, ce qui déclenche l'exécution de l'apoptose par fragmentation de l'ADN (44).
- Une étude a également été réalisée sur une lignée cellulaire de leucémie HL-60. Elle a montré des effets anti-prolifératifs sur cellules HL-60 *via* la perte de viabilité cellulaire, la perte du potentiel membranaire mitochondrial, l'arrêt de la cellule en phase G0 / G1 de la réplication et des changements morphologiques apoptotiques. Cette étude a montré qu' *A. muricata* a à la fois une activité cytotoxique et cytostatique sur les cellules HL-60 (45).
- Des études *in vitro* et *in vivo* ont étudié l'effet du corossol sur une lignée cellulaire du cancer de la prostate (PC-3). Ces expériences ont montré que le corossol favorise la nécrose des cellules PC-3 par inhibition de la mobilité tumorale et du métabolisme cellulaire. D'autres études ont montré une régulation négative de l'expression des facteurs liés à l'hypoxie et des facteurs glycolytiques (46).

IV.1.2. Activité cytostatique

Des études ont démontré que le corossol pouvait induire une inhibition sélective des cellules cancéreuses du sein par régulation négative de l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique). Le récepteur de l'EGF est un oncogène fréquemment sur-exprimé dans le cancer du sein, et sa sur-expression a été associée à un mauvais pronostic et à une résistance accrue aux anticancéreux. L'EGFR est donc une cible rationnelle pour le développement de thérapies contre le cancer du sein. Il est à rappeler que les médicaments anti-EGFR font partie des thérapies ciblées, et de la famille des inhibiteurs des voies de transduction du signal.

De plus, certaines expériences ont montré que certains extraits du fruit d'*A. muricata* pourraient inhiber sélectivement la croissance des cellules du cancer du sein sur-exprimant l'EGFR (cellules MDA-MB-468), mais pas les cellules épithéliales mammaires non cancéreuses (MCF-10A) (47). Les auteurs concluent que le corossol pourrait avoir des effets anti-croissance sélectifs entre les cellules cancéreuses et non cancéreuses.

Concernant le cancer de la prostate, des études portant sur des extraits alcooliques de feuilles de corossol ont rapporté une inhibition de la croissance tumorale. De plus, il a été démontré une synergie entre les constituants des extraits de feuilles de corossol par rapport à ses fractions enrichies en flavonoïdes et en acétogénines (48,49).

IV.1.3. Activité chimiopréventive

Dans une étude datant de 2015, des chercheurs ont étudié l'effet chimiopréventif potentiel *in vivo* d'*A. muricata*. Pour cela, ils ont utilisé des rats chez qui ils ont induit une pré-tumeur colo-rectale *via* l'administration d'azoxyméthane. Ce dernier est un cancérigène qui est activé au niveau du foie et gagne l'intestin par le sang ou par la bile sous forme de conjugué à l'acide glucuronique. Il engendre à court terme (dès deux semaines) des foyers de cryptes aberrantes (ACF), considérés comme de bons marqueurs prénéoplasiques, et à plus long terme (6 mois), des tumeurs qui partagent avec les tumeurs humaines de nombreuses similarités histologiques et biologiques, y compris dans les altérations génétiques.

L'administration orale d'extraits alcooliques de feuilles de corossol à deux doses (250 et 500 mg/kg) pendant 60 jours a réduit significativement la formation d'ACF chez les rats (évaluée par la coloration au bleu de méthylène des échantillons colorectaux). L'analyse immunohistochimique a montré que cette activité était accompagnée de la régulation positive de Bax (protéine pro-apoptotique) et de la régulation négative de Bcl-2 (protéine anti-apoptotique).

Cette étude *in vivo* a été suivie d'une étude *in vitro*, qui a permis d'isoler l'annonuricine E comme molécule d'AAG principalement responsable de l'activité apoptotique mitochondriale (39)

Une autre étude a démontré que les extraits alcooliques d'*A. muricata* ont permis, chez un groupe de souris femelles, la diminution de la prolifération de tissus mammaires induite par un agent cancérigène, le diméthylbenzèneanthracène (DMBA). L'électrophorèse sur gel d'agarose a montré que les extraits de plantes ont permis de prévenir dans une certaine mesure, les dommages sur l'ADN provoqués par le DMBA (50).

IV.2. Activité anti-arthritique

A. muricata fait partie des plantes utilisées en ethnopharmacie pour traiter la douleur arthritique.

Une étude *in vivo* utilisant différentes doses (3, 10, 30 et 100 mg/kg) d'extrait alcoolique de feuilles d'*A. muricata* a étudié l'activité antiarthritique dans l'arthrite complète à l'adjuvant de Freund chez le rat (arthrite expérimentale produite chez le rat par l'injection dans les pattes d'adjuvant complet de Freund, un mélange d'huile minérale et d'agents émulsifiants).

D'après les résultats, l'administration orale de l'extrait a réduit l'œdème de manière dose-dépendante après deux semaines d'injection. L'extrait à des doses plus élevées supprime significativement l'expression du TNF- α et de l'IL-1 β dans les tissus locaux, l'activité anti-arthritique des feuilles d'*A. muricata* contribuerait à la suppression des cytokines pro-inflammatoires (51). Par conséquent, le potentiel anti-arthritique de *A. muricata* a été confirmé par les résultats de cette étude *in vivo*.

IV.3. Activité anticonvulsivante

Dans les pays africains, la décoction des feuilles d'*A. muricata* est traditionnellement utilisée pour contrôler la fièvre et les crises convulsives (22). Pour étayer l'activité anticonvulsivante des feuilles, Gouemo et ses collaborateurs ont étudié l'effet de l'extrait alcoolique des feuilles contre les crises tonico-cloniques induites par le pentylénetétrazol chez la souris. Les résultats montrent que l'extrait de plante à des doses de 100 et 300 mg/kg diminuait significativement l'incidence et le taux de mortalité des crises toniques. L'administration de l'extrait à des souris a également allongé le début des crises cloniques (52). Cette étude a prouvé l'effet anticonvulsivant d'*A. muricata*, mais ne s'est pas penché sur l'isolement d'un composé bio-actif pouvant être utilisé comme médicament anticonvulsivant. Ceci pourrait potentiellement être réalisé dans des études ultérieures.

IV.4. Activité antidiabétique et hypolipidémiante

Adeyemi et ses collaborateurs ont étudié *in vivo* les effets antidiabétiques et hypolipidémiants d'extraits alcooliques d'*A. muricata*. Ils ont rapporté que l'injection intrapéritonéale quotidienne d'extraits alcooliques d'*A. muricata* (100 mg/kg) sur des rats diabétiques (induits par la streptozotocine) pendant deux semaines réduisait significativement leur glycémie de 21,64 à 4,22 mmol/L. De plus, l'extrait à la même dose a significativement diminué le cholestérol total sérique, les lipoprotéines de basse densité (LDL) et les triglycérides (53).

Une autre étude similaire a examiné l'extrait aqueux des feuilles d'*A. muricata* contre le diabète induit par la streptozotocine chez le rat et a rapporté les mêmes activités antidiabétiques prometteuses (54).

Un examen histopathologique a montré que l'extrait de feuilles provoquait la régénération des cellules β des îlots du pancréas (55).

L'extrait alcoolique d'écorce de tige a également démontré des activités antidiabétiques et hypolipidémiantes prometteuses chez des rats avec un diabète induit par l'alloxane. Le traitement avec l'extrait (150 et 300 mg/kg) de rats pendant 14 jours a réduit l'augmentation de la glycémie et a été associé à une réduction des taux de cholestérol et de triglycérides (56).

IV.5. Activité antalgique et anti-inflammatoire

Le traitement oral chez le rat avec des extraits alcooliques de feuille d'*A. muricata* (10, 30, 100 et 300 mg/kg) a réduit de façon significative l'œdème induit par la carragénine chez les rats. Cet effet anti-inflammatoire est accompagné d'une réduction de la migration leucocytaire et du volume d'exsudat (57).

L'administration orale chez la souris avec le même extrait de plante a montré une suppression significative des contorsions abdominales induites avec l'acide acétique, ce qui présume une activité anti-nociceptive (58,59). De plus, le test au formol (modèle couramment utilisé de la douleur clinique dans laquelle la première phase semble être liée à une stimulation chimique directe des nocicepteurs alors que la deuxième phase dépend de l'inflammation périphérique) ainsi que les réponses à la plaque chauffante ont également corroboré l'effet analgésique marqué des feuilles d'*A. muricata* (57–59).

L'effet protecteur des feuilles d'*A. muricata* contre l'arthrite induite par l'adjuvant de Freund chez le rat et l'œdème auriculaire induit par le xylène chez la souris sont associés à une atténuation de l'expression des protéines TNF- α et IL-1 β . Ceci pourrait être utilisé contre l'inflammation aiguë et chronique (59). Les mêmes essais ont montré des activités anti-inflammatoires et analgésiques des fruits d'*A. muricata*, ces effets sont induits par la suppression des médiateurs inflammatoires et des interactions avec la voie opioïdérique (60). Ces résultats démontrent des effets anti-nociceptifs et anti-inflammatoires d'*A. muricata* ce qui vient appuyer sa consommation traditionnelle comme analgésique.

IV.6. Activité antioxydante

Les dysfonctionnements du métabolisme de l'oxygène sont à l'origine de la production accrue d'espèces chimiques très réactives appelées « espèces réactives de l'oxygène » (ERO), parmi lesquelles se trouvent des radicaux libres (comme $\cdot\text{OH}$, $\text{O}_2\cdot^-$, $\text{RO}_2\cdot$), ainsi que des produits non radicalaires (comme H_2O_2 , RO_2H). Ces espèces, et en particulier les espèces radicalaires, créent des

dommages oxydatifs au niveau des macromolécules biologiques (ADN, lipides, protéines), qui peuvent considérablement perturber la machinerie cellulaire. Les phénomènes de stress oxydant sont impliqués dans de nombreuses pathologies (athérosclérose, diabète, maladies neurodégénératives, cancer...), ainsi que dans les processus de vieillissement. Les antioxydants ont pour rôle d'inhiber, d'une manière plus ou moins efficace, les dommages oxydatifs générés par les ERO (61). Ces dernières années, l'identification des antioxydants à partir de produits naturels est devenue un sujet de grand intérêt dans les études.

Des tests sur des extraits aqueux et alcooliques de feuilles d'*A. muricata* ont montré des activités antioxydantes des deux extraits, *via* des effets protecteurs de l'ADN contre la toxicité induite par l'oxygène (62).

Un extrait d'écorce de la tige à un dosage de 200 mg/kg a également montré des effets protecteurs contre le stress oxydatif induit par le tétrachlorure de carbone chez des rats (63).

Les graines et les feuilles de la plante possèdent des antioxydants enzymatiques, ce qui comprend la catalase et la superoxyde dismutase, et des antioxydants non enzymatiques, ce qui comprend la vitamine C et E (64). Ces résultats démontrent donc qu'*A. muricata* est une source naturelle d'antioxydants.

IV.7. Activité hypotensive

Une étude a évalué les propriétés hypotensives des feuilles d'*A. muricata*, en administrant un extrait aqueux de feuilles (9,17-48,5 mg / kg) à des rats. Les résultats ont montré une diminution significative de la pression sanguine, et ce de manière dose-dépendante. L'étude suggère que cet effet pourrait être induit par des mécanismes impliquant l'antagonisme de Ca²⁺ (65).

IV.8. Activité antiparasitaire

Le corossol est utilisé comme antiparasitaire de façon traditionnelle dans diverses régions du monde. Certaines études ont donc évalué l'activité antiparasitaire d'*A. muricata*. Dans l'une d'elles, l'extrait alcoolique de feuille d'*A. muricata* a été testé contre trois espèces de *Leishmania* (PH8, M2903 et PP75) et contre *Trypanosoma cruzi*. L'activité antiparasitaire a été rapportée, avec des valeurs de CI50 (concentration inhibitrice médiane) inférieures à 25 µg / mL (66).

IV.8.1. Activité anti-leishmaniale

Le même effet antileishmanial prometteur a été rapporté contre les espèces *L. braziliensis* et *L. panamensis* avec un effet toxique supérieur à celui du Glucantime, traitement de la leishmaniose utilisé comme témoin positif (67).

Une autre étude a analysé la toxicité des graines d'*A. muricata* contre trois espèces de *Leishmania*, à savoir *L. donovani*, *L. mexicana* et *L. major*. Cette étude a conduit à l'isolement de deux AAG en tant que composés bioactifs : l'isolacinone et la corrossolone (68). Ces composés bioactifs ont également été isolés *via* une étude analysant la toxicité des graines d'*A. muricata* contre une autre espèce de *Leishmania*, *L. chagasi* (69).

IV.8.2. Activité antihelminthique

Une étude portant sur l'extrait aqueux de feuille d'*A. muricata* a été réalisée contre *Haemonchus contortus*, un parasite gastro-intestinal. Les résultats, évalués par la motilité larvaire et les tests d'éclosion des œufs, ont montré une toxicité de 89,08 et 84,91 % vis-à-vis des larves et des œufs. L'immobilisation des vers adultes dans les 6 à 8 h d'exposition à différentes doses de l'extrait a donc montré une activité antihelminthique prometteuse (70).

IV.8.3. Activité antipaludique

Un extrait alcoolique de feuilles d'*A. muricata* a été testé contre deux souches de *Plasmodium falciparum*: une souche nigérienne sensible à la chloroquine et une souche camerounaise résistante à la chloroquine (la chloroquine est un antipaludique de la famille des amino-4-quinoléines). Un effet antipaludique a été obtenu avec une valeur de CI_{50} de 16 et 8 $\mu\text{g/mL}$ après 72 h (71). L'extrait de feuille à 20 $\mu\text{g/mL}$, a montré une inhibition de 67 % contre une souche F32 de *P. falciparum* (72). Ces résultats demandent à être approfondis, notamment par la détermination des molécules bio-actives afin de potentiellement arriver à l'élaboration d'un nouvel antipaludique.

IV.9. Activité hépatoprotectrice

A. muricata est traditionnellement utilisée pour traiter la jaunisse au Ghana.

Une étude *in vivo* a été menée pour déterminer si l'extrait aqueux de feuilles d'*A. muricata* pouvait abaisser la bilirubine. Cette étude a été réalisée sur la jaunisse induite par la phénylhydrazine chez des rats, et les taux de bilirubine ont été mesurés chez des rats traités par voie orale avec 50 et 400 mg/kg de l'extrait. L'extrait aux deux doses a entraîné une réduction significative de l'hyperbilirubinémie (73).

Une autre étude a visé à démontrer l'effet hépatoprotecteur d'*A. muricata* en utilisant un prétraitement avec différentes concentrations de d'extrait aqueux de feuilles (50, 100, 200 et 400 mg /kg) pendant 7 jours avant l'atteinte hépatique *via* des substances chimiques (tétrachlorure de carbone et acétaminophène). Les analyses biochimiques et histologiques démontrent une atteinte

hépatique moindre chez les rats ayant reçu de l'extrait d'*A. muricata* versus ceux n'en n'ayant pas reçu (74).

IV.10. Activité insecticide

Plusieurs études sur l'activité insecticide d'*A. muricata* ont été réalisées, sur différents insectes. Une toxicité de contact a été observée lors de l'administration topique d'extraits de graines d'*A. muricata* sur l'insecte *Trichoplusia ni larvae* (75). Dans une autre étude, différents extraits de graines d'*A. muricata* ont été évalués contre *Sitophilus zeamais*, un ravageur nuisible contre les grains stockés en grande quantité.

L'activité anti-moustique des extraits aqueux et huileux des graines d'*A. muricata* contre les larves et les adultes d'*Aedes albopictus* et *Culex quinquefasciatus* a été démontrée avec des valeurs de concentration létale 50 (CL₅₀) allant de 0,5% à 1% pour les larves et 1% à 5% pour les adultes (76).

De plus, les larves du moustique *Aedes aegypti*, transmetteur de la dengue, ont présenté une susceptibilité à l'extrait alcoolique des graines avec une CL₅₀ de 224,27 ppm (77).

Plusieurs autres insectes ont été soumis à des tests de toxicité, les résultats varient en fonction des insectes évalués, en fonction de la forme larvaire ou adulte, ainsi que de l'extrait analysé, des extraits de feuilles ou des extraits de graines d'*A. muricata* (22).

Les diverses études expérimentales soutiennent l'idée que *A. muricata* présente une activité insecticide contre des types d'insectes variés.

IV.11. Activité gastroprotectrice

L'activité gastroprotectrice des feuilles d'*A. muricata* a été analysée dans une étude comparant les lésions gastriques induites par l'éthanol chez des rats ayant eu une administration par voie orale d'extrait alcoolique de la plante (200 et 400 mg/kg). Un potentiel antiulcéreux médié par des effets protecteurs contre les lésions de la muqueuse de la paroi gastrique a été démontré (59).

La coloration immunohistochimique a démontré que l'extrait de feuilles diminuerait l'expression de la protéine Bax (protéine pro-apoptotique) et augmenterait l'expression de la protéine Hsp70 (protéine chaperonne, garante de la bonne conformation des protéines de la cellule). L'effet de l'extrait sur les tissus gastriques s'accompagnait d'une augmentation de l'activité des antioxydants enzymatiques ce qui représente un effet conservateur contre le mucus de la paroi gastrique (78).

IV.12. Activité molluscicide

Une étude a été réalisée en 2001, pour étudier l'effet d' *A. muricata* contre *Biomphalaria glabrata*, une espèce d'escargot pulmoné d'eau, principalement connu pour être l'hôte intermédiaire du trématode *Schistosoma mansoni*, parasite responsable de la schistosomiase intestinale chez l'Homme.

Différentes parties d' *A. muricata* ont été testées contre *Biomphalaria glabrata*, à la fois dans les masses d'œufs et les formes adultes. Il a été démontré que les feuilles de *A. muricata* possèdent une toxicité significative contre les escargots adultes. Une toxicité des feuilles d'*A. muricata* contre les masses d'œufs d'escargots a été notée mais ceci de façon non significative (79).

Une autre étude réalisée en 2006 portant sur la cytotoxicité de l'extrait alcoolique de feuilles d'*A. muricata* contre les larves d'*Artemia salina* et de *Biomphalaria glabrata* a également démontré l'activité molluscicide de cette plante. Cette étude a conduit à l'isolement de trois composés bioactifs: annonacine, goniothalamine et isoannonacine (80).

IV.13. Activité cicatrisante

En 2015, une étude s'est portée sur le potentiel cicatrisant de l'extrait alcoolique d' *A. muricata* sur des rats chez qui l'on infligeait des plaies excisionnelles. L'administration topique de l'extrait pendant 15 jours a révélé un potentiel de cicatrisation des plaies évalué par des analyses macroscopiques et microscopiques. Il a été démontré la mise en œuvre d' effets anti-inflammatoires au cours du processus de guérison, tel que la régulation à la hausse des protéines Hsp70 (mise en évidence *via* analyse immunohistochimique). L'activité antioxydante a également fortifié l'activité cicatrisante des feuilles d'*A. muricata*. La même expérience utilisant l'extrait alcoolique de l'écorce de tige a également montré une réduction significative de la surface de la plaie à partir du 4ème jour après la lésion (81).

PARTIE V.

TOXICITÉ D'*ANNONA MURICATA* L.

V.1. Consommation d'*A. muricata* et neurotoxicité

V.1.1. Syndrome parkinsonien et parkinsonismes

V.1.1.1. Maladie de Parkinson idiopathique

La maladie de Parkinson constitue la deuxième maladie neurodégénérative à l'échelle mondiale (OMS, 2006). Observée pour la première fois en 1817 par Sir James Parkinson (82), cette maladie est décrite comme une maladie du vieillissement car les symptômes sont le plus souvent tardifs et touchent environ 1,5 % de la population âgée de plus de 65 ans. Néanmoins, 5 à 10 % des malades développent la maladie entre 30 et 55 ans. Elle affecte 0,1% de la population mondiale, son importance ne cessant de croître avec le vieillissement de la population des pays industrialisés (incidence estimée à 20 nouveaux cas par an pour 100.000 personnes). En France, environ 10.000 nouveaux cas sont diagnostiqués par an (83).

Cette pathologie dont les manifestations sont principalement motrices, est généralement idiopathique. Les signes visibles les plus courants sont les tremblements de repos, une rigidité, une altération de la posture et une akinésie se traduisant le plus souvent par une lenteur (bradykinésie) et un retard à l'initiation des mouvements. Ces signes sont accompagnés d'une altération de la posture. Dans la maladie de Parkinson, la neurodégénérescence touche essentiellement la voie nigrostriée avec une mort des neurones dopaminergiques de la substance noire (*locus niger, substantia nigra*) et une disparition de leurs projections striatales. La substance noire appartient au circuit de noyaux du tronc cérébral impliqué dans le contrôle du mouvement faisant intervenir les ganglions de la base. On observe chez les malades un déficit de la transmission dopaminergique de la voie touchée. De plus, la maladie se caractérise par la présence de corps de Lewy intraneuronaux, inclusions observables dans les cellules en dégénérescence du *locus niger* (84).

Les symptômes sont généralement atténués, au moins de façon temporaire, par l'administration de L-DOPA, précurseur de la dopamine traversant la barrière hémato-encéphalique.

Les causes de la maladie semblent être multifactorielles. Douze gènes dont les mutations sont responsables des formes familiales de maladie de Parkinson, autosomiques récessives ou dominantes, ont été identifiés (de *PARK 1* à *PARK 11*, et le gène *NURR 1*). Ils sont responsables d'environ 10 % des cas. Dans les formes sporadiques, majoritaires, on admet l'influence de facteurs environnementaux associés à des facteurs génétiques de prédisposition. Ces contributions génétiques et environnementales sont encore très mal comprises. Cependant, plusieurs neurotoxines

environnementales susceptibles d'induire la maladie ont été identifiées, les inhibiteurs du complexe I mitochondrial étant notamment suspectés (Figure 8) (85).

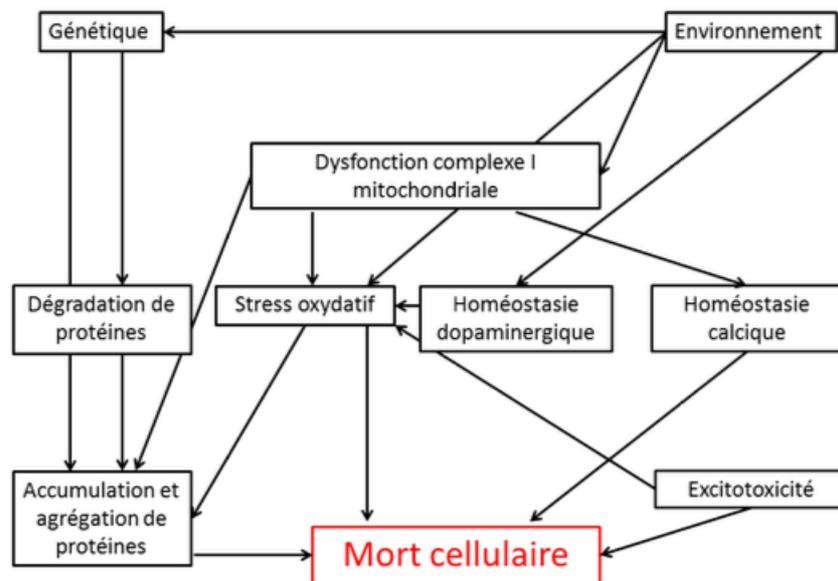


Figure 8: Mécanisme de la maladie de Parkinson idiopathique (86)

V.1.1.2. Parkinsonismes atypiques

Le terme de parkinsonisme atypique (Parkinson « plus ») a été défini pour regrouper des syndromes parkinsoniens différant de la maladie de Parkinson par leur sémiologie différentielle, leurs signes cliniques habituellement atypiques, la pauvreté ou l'absence de réponse au traitement habituel (L-DOPA), leur pronostic et une survie plus défavorable (87).

Le syndrome parkinsonien atypique peut se diviser en trois groupes en fonction de l'étiologie de la maladie :

- les syndromes parkinsoniens héréditaires,
- les parkinsonismes secondaires dus à une cause extérieure identifiée et parfois curable (iatrogène, vasculaire, tumorale...)
- et les syndromes parkinsoniens primaires, sans cause identifiée.

Ces syndromes primaires peuvent se scinder en deux groupes en fonction de la neuropathologie : les maladies à agrégation d' α -synucléine comme l'atrophie multisystématisée (MSA) ou la démence à corps de Lewy (DCL) et les tauopathies comme la paralysie supranucléaire progressive (PSP), la

dégénérescence cortico-basale (DCB) et les syndromes parkinsoniens guadeloupéens (Figure 9) (86).

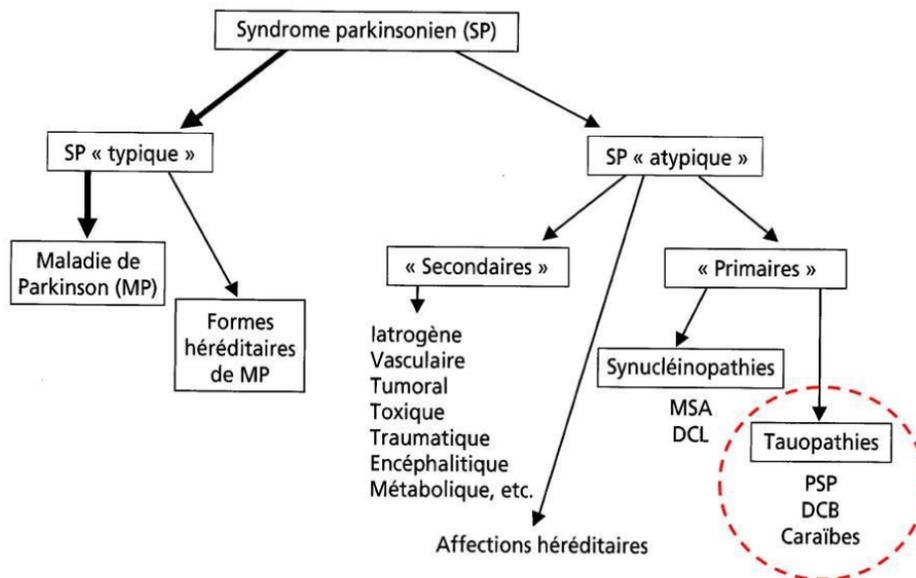


Figure 9: Classification des différents parkinsonismes (86)

V.1.1.3. Les parkinsonismes atypiques guadeloupéens

L'étude des patients accueillis pour une suspicion de maladie de Parkinson au service de neurologie du CHU de Pointe-à-Pitre (Guadeloupe) en 1995 et 1996 a mis en évidence une proportion inhabituellement élevée de syndromes parkinsoniens atypiques résistants à la L-DOPA. Sur un total de 87 patients, 65 présentaient des symptômes de parkinsonismes atypiques (88). Cette constatation était inattendue par rapport aux proportions en Occident (2/3 idiopathique et 1/3 atypique).

Une étude cas-témoin a été menée auprès des personnes admises dans le service, concernant leur exposition à des facteurs de risque variés. Seules les habitudes alimentaires de ces patients les démarquent des parkinsoniens idiopathiques de l'archipel : tous présentent une forte consommation de fruits d'annonnes, *Annona muricata*, *A. squamosa* et *A. reticulata*, ainsi que d'infusions médicinales à base des feuilles de ces espèces. L'hypothèse d'un lien entre la survenue de parkinsonismes atypiques et la consommation d'annonnes a ainsi été soulevée en 1999 par le Dr Caparros- Lefèbvre (88).

V.1.2. Étiologie des symptômes parkinsoniens atypiques guadeloupéens

Comme cela a été vu dans le paragraphe précédent, l'étiologie des parkinsonismes n'est pas résolue et il semblerait que les causes de ces maladies soient d'origine multifactorielle. Lors des études du Dr Caparros-Lefebvre, différentes hypothèses étiologiques ont été évaluées : des facteurs de prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux.

V.1.2.1. Facteurs génétiques

D'après ces études, il n'y avait pas de différence significative entre le nombre de femmes et d'hommes atteints des syndromes parkinsoniens. De plus, même si la majorité des patients examinés étaient afro-caribéens ou métis, des individus d'origine indienne (15 %) et caucasienne (5 %) présentaient également des syndromes parkinsoniens atypiques. Enfin, aucune histoire familiale n'a été caractérisée pour la majorité des patients. L'hypothèse de facteurs génétiques n'a donc pas été initialement privilégiée.

Par la suite, des études scientifiques ont émis l'hypothèse qu'une altération moléculaire du gène *tau* pouvait provoquer une agrégation de la protéine. Certaines études ont montré que l'haplotype H1 à l'état homozygote augmente le risque de paralysie supranucléaire progressive (PSP) d'un facteur 4.

Le gène *tau* a été analysé pour les trois cas autopsiés de PSP et aucune mutation n'a été détectée. Les trois patients se sont révélés être tous porteurs du génotype H1-H1. Mais étant donné le petit nombre d'individus étudiés, aucune conclusion ne peut être tirée de cette observation. Ces résultats incitent à poursuivre les investigations sur le gène *tau* afin de déterminer si les syndromes parkinsoniens atypiques de Guadeloupe sont associés à une surreprésentation de l'haplotype H1 et si ce dernier est un facteur de prédisposition (86).

V.1.2.2. Facteurs environnementaux

Le Dr Caparros-Lefebvre a mis en évidence un facteur étiologique environnemental : la consommation de fruits d'annonces. En effet, une association entre l'apparition des syndromes parkinsoniens atypiques et la consommation de produits d'*Annonaceae* a été mise en évidence lors de différentes études épidémiologiques. La fréquence de la consommation de fruits et de tisanes de ce genre par les patients présentant des syndromes atypiques est en général journalière ou hebdomadaire.

V.1.3. Étude du lien entre *Annona muricata* et syndromes parkinsoniens atypiques

V.1.3.1. Mise en cause des alcaloïdes

Les alcaloïdes de type isoquinoléique et benzyl-isoquinoléique exercent une toxicité dans plusieurs modèles de neurones dopaminergiques *in vitro* et sur cultures primaires mésencéphaliques de rats (86). Une étude plus spécifique des alcaloïdes d'*A. muricata* (totum et alcaloïdes majoritaires extraits des feuilles) a été effectuée sur culture cellulaire mésencéphalique de rat par le Dr Lannuzel en 2002. Comme cela a été vu précédemment, le mésencéphale correspond à la localisation de la substance noire. Cette région dégénère préférentiellement dans la maladie de Parkinson idiopathique mais est également touchée dans les parkinsonismes atypiques. Ce modèle est donc un modèle de choix pour comprendre la neurotoxicité et le lien des alcaloïdes dans la survenue de ce syndrome. Le totum alcaloïdique a induit une perte des neurones dopaminergiques dose dépendante après une incubation de 24h avec une CI_{50} de 18 $\mu\text{g/ml}$. L'exposition des neurones dopaminergiques en culture à deux des alcaloïdes les plus abondants, la réticuline (benzyl-tétra-hydroisoquinoleine) et la coreximine (tétrahydroprotoberbérine), a conduit à une perte des neurones à de faibles doses. La coreximine semble être la plus active avec des CI_{50} et CI_{100} environ 10 fois plus faibles que la réticuline. Ces composés affectent aussi une autre population neuronale : les neurones GABA-ergiques. Cette non sélectivité de mort neuronale est en adéquation avec nos connaissances sur cette pathologie d'un point de vue clinique et histopathologique (29).

D'après de nombreux auteurs, la neurotoxicité exercée par les alcaloïdes isoquinoléiques serait due à une inhibition du complexe I de la chaîne de respiration mitochondriale. Cependant, ces études soulignent une très faible activité inhibitrice de l'enzyme (20 % d'inhibition à 65 μM). Un autre alcaloïde, l'annonaine, montre une inhibition plus forte (CI_{50} à 3,4 μM) (86).

Les alcaloïdes d'*A. muricata* peuvent altérer la transmission dopaminergique et provoquer la mort des cellules mésencéphaliques. Cependant, il n'y a pas encore d'étude approfondie de la biodisponibilité de ces alcaloïdes. Des études *in vivo* seront donc déterminantes. De plus, les métabolites neurotoxiques identifiés ne semblent pas susceptibles d'engendrer à eux seuls les neurodégénérescences sévères observées chez l'être humain (29,91).

C'est la raison pour laquelle une autre piste de neurotoxines environnementales est explorée : les acétogénines, molécules abondantes et spécifiques de la famille des *Annonaceae*.

V.1.3.2. Mise en cause des acétogénines d'*Annonaceae* (AAG)

La quantité d'acétogénines d'*Annonaceae* (AAG) pouvant être extraite de diverses parties de la plante est relativement importante. En 2005, une étude a montré que la quantité d'acétogénines extraites lors de la préparation d'infusions de feuilles d'*Annona muricata* était non négligeable. (quantité d'annonacine estimée par tasse à 0,1 mg). Les fruits se sont révélés contenir encore plus d'annonacine (15 mg). Ces résultats ont permis d'identifier l'alimentation comme étant l'élément prépondérant d'exposition (92).

Fortement cytotoxiques, susceptibles de traverser les membranes biologiques de manière passive, dotées d'un mécanisme d'action commun à celui de plusieurs neurotoxines environnementales responsables de parkinsonismes, les acétogénines d'*Annonaceae* sont apparues comme de bonnes candidates à l'explication étiologique des syndromes parkinsoniens atypiques guadeloupéens. Leur principal mécanisme d'action connu est l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Or ce mécanisme est impliqué dans la mort neuronale dans la maladie de Parkinson idiopathique et dans la paralysie supranucléaire progressive (PSP) (93).

Des études menées sur des cultures primaires embryonnaires mésencéphaliques et corticales de rat ont montré que l'annonacine (concentrations de l'ordre du nM) provoque une déplétion en ATP et une neurodégénérescence non spécifique (94,95). De tels résultats ont été également observés avec d'autres acétogénines (9 composés issus des genres *Annona* et *Dasymaschalon* : isoannonacine, annonacinone, bullatacine, squamocine, solamine, sootepensines -A et -B, tonkinensine-C, tonkinine-C) et avec divers inhibiteurs lipophiles du complexe I (93,96). Les effets observés sont corrélés au potentiel inhibiteur du complexe I mais également à la lipophilie des molécules testées. Ces données sont résumées dans le tableau VIII ci-dessous.

Cultures primaires mésentéphaliques : → annonacine	Mort neuronale (à 24 h) : - neurones dopaminergiques : $CI_{50} = 18 \pm 4$ nM - neurones totaux : $CI_{50} = 27 \pm 5$ nM Mécanisme : - sauvetage des neurones par stimulation de la glycolyse anaérobie / fermentation lactique (glucose) - pas de sauvetage par les antiglutamatergiques ou les antioxydants	(Lannuzel <i>et al.</i> , 2003)																
Cultures primaires striatales : → annonacine	Mort neuronale (à 48 h) : - neurones totaux : $CI_{50} = 50$ nM Tauopathie : - accumulation de tau hyperphosphorylé dans le soma de 60 % des neurones à 100 nM - pas d'augmentation de la transcription de tau - en lien avec l'inhibition du complexe I	(Escobar-Khondiker <i>et al.</i> , 2007)																
Cultures primaires striatales : → annonacine → squamocine → bullatacine → autres AAGs	Tau et mort neuronale vs caractéristiques physicochimiques et du inhibition complexe I * <table border="1"> <thead> <tr> <th>CI_{50} – cplx I (homogénat de cerveau)</th> <th>CE_{50} – ATP (6 h)</th> <th>CI_{50} - mort (48 h)</th> <th>CE_5 Tau (48 h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>54,8 nM</td> <td>134 nM</td> <td>60,8 nM</td> <td>44,1 nM</td> </tr> <tr> <td>1,4 nM</td> <td>2,9 nM</td> <td>1,1 nM</td> <td>0,6 nM</td> </tr> <tr> <td>0,9 nM</td> <td>3,6 nM</td> <td>1,1 nM</td> <td>0,6 nM</td> </tr> </tbody> </table>	CI_{50} – cplx I (homogénat de cerveau)	CE_{50} – ATP (6 h)	CI_{50} - mort (48 h)	CE_5 Tau (48 h)	54,8 nM	134 nM	60,8 nM	44,1 nM	1,4 nM	2,9 nM	1,1 nM	0,6 nM	0,9 nM	3,6 nM	1,1 nM	0,6 nM	(Höllerhage <i>et al.</i> , 2009)
CI_{50} – cplx I (homogénat de cerveau)	CE_{50} – ATP (6 h)	CI_{50} - mort (48 h)	CE_5 Tau (48 h)															
54,8 nM	134 nM	60,8 nM	44,1 nM															
1,4 nM	2,9 nM	1,1 nM	0,6 nM															
0,9 nM	3,6 nM	1,1 nM	0,6 nM															
Cultures primaires corticales : - annonacine - extrait du fruit d' <i>As. triloba</i> **	Mort neuronale (48 h) $CI_{50} = 50$ nM (env. 30 μ g/mL) $CI_{50} = 47.9$ μ g/mL	(Potts <i>et al.</i> , 2012)																
Lignée LUHMES – neurones mésentéphaliques humains : - annonacine	- 25 nM, 48 h : viabilité ~ 60 %, ATP ~ 64 % - \uparrow mRNA de tau, isoforme 4R, mais pas 3R, via \uparrow mRNA du facteur d'épissage SRSF2 - Attribué à l'inhibition du complexe I	(Bruch <i>et al.</i> , 2014)																

* CE_5 Tau : concentration à laquelle 5 % des neurones ont un marquage somatique Tau.

** contre-extrait AcOEt d'un extrait méthanolique de pulpe.

Tableau VIII : Neurotoxicité des acétogénines : principales données expérimentales *in vitro* (84)

En outre, une évaluation de la neurotoxicité de l'annonacine a été réalisée dans plusieurs études *in vivo* chez l'animal. Ces travaux sont résumés dans le tableau IX ci-dessous. Ils indiquent que

l'annonacine est susceptible d'induire une neurodégénérescence étendue, particulièrement marquée au niveau du tronc cérébral chez le rat (97).

Chez des souris transgéniques (gène *tau* humain muté (mutation R406W responsable de la démence frontotemporale avec parkinsonisme), l'annonacine induit une accumulation de protéine tau hyperphosphorylée dans les neurones du cortex, de l'hippocampe et du striatum, avec une augmentation de sa concentration. Ces effets ne sont pas, dans leur majorité, observés chez les souris témoins. Ces résultats soulignent que l'annonacine est susceptible d'aggraver la tauopathie rencontrée dans la lignée transgénique (98). Un travail complémentaire a été réalisé sur cette lignée et chez des souris sauvages dans des conditions beaucoup plus proches de l'exposition humaine : du jus de corossol a remplacé l'eau de boisson des animaux pendant un an, donnant des résultats similaires, mais surtout induisant une accumulation de tau hyperphosphorylé chez les souris sauvages. Bien que moindre par rapport aux souris transgéniques, l'apparition d'une tauopathie dans ce groupe d'animaux constitue un fort argument en faveur de l'implication des annones et des acétogénines d'*Annonaceae* dans les parkinsonismes guadeloupéens (99).

Rat Wistar mâle, subchronique	Annonacine, 1,3 à 7,6 mg/kg/jour, i.v. continu, 28 jours	<ul style="list-style-type: none"> - Comportement et motricité non affectés. - Neurodégénérescence étendue (pertes neuronales). - Astrogliose. - Déplétion en ATP (mesure : cortex). - pas d'accumulation de tau ou d'α-synucléine. 	(Champy, 2004; Champy <i>et al.</i> , 2004)
Souris mâle, subchronique ; transfection tau : - tau humain mutation R406W mutant +/- * - Souris non transfectées	Annonacine 6 et 9 mg/kg/jour, 3 jours, s.c. continu	- Accumulation de tau hyperphosphorylée.	(Yamada <i>et al.</i> , 2014)
Souris mâle, chronique : transfection tau : - Humain, <i>wild type</i> +/- - Humain mutation R406W mutant +/- * - Souris non transfectées	Jus de corossol (teneur en annonacine : 16,2 mg/L ; soit env. 0,5 mg/kg/jour ; annonacine et analogues : env. 0,9 mg/kg/jour), p.o., 1 an.** Contrôle : eau	<ul style="list-style-type: none"> - Motricité normale. - Comportement (peur, anxiété) altéré chez tous les animaux traités. - Pas de mort neuronale. - Accumulation de tau hyperphosphorylé : R406W +/- >> Humain WT > souris WT, induite par le traitement. 	(Rottscholl <i>et al.</i> , 2015)

* La mutation R406W est responsable de parkinsonisme familial avec démence.

** contient également 18 mg/L d'isoquinoléines totales.

WT : *wild type* (souche sauvage)

Tableau IX: Neurotoxicité des acétogénines : principales données expérimentales *in vivo* (84)

Les acétogénines d'*Annonaceae* sont donc neurotoxiques sur de nombreux modèles cellulaires (*in vitro*) et animaux (*in vivo*), et une récente étude (la première portant sur une exposition par voie orale aux acétogénines sur le long terme), rapporte une hyperphosphorylation de la protéine tau, caractéristique des syndromes parkinsoniens. Ces acétogénines sont de fait, les molécules les plus susceptibles d'être responsables des parkinsonismes atypiques, bien que leur contribution s'inscrive très probablement dans un contexte multifactoriel (98).

V.1.4. Activité proconvulsivante

Un extrait alcoolique de feuilles de corossol n'a montré aucune toxicité chez des souris (100 mg/kg par voie intrapéritonéale) Cependant, quand la concentration est de 300 mg/kg, on observe une réduction du comportement d'exploration et des constrictions de l'abdomen (52).

V.2. Autres effets indésirables

Propriétés émétiques : Une étude menée sur des cochons a montré que de fortes concentrations de corossol entraînaient des nausées et des vomissements (100).

Stimulant utérin : Le corossol serait un stimulant utérin, et ne devrait pas être consommé durant une grossesse (13).

Propriétés hypotensives : *Annona muricata* a des propriétés hypotensives, et ne devrait pas être consommée chez les personnes ayant une pression artérielle basse. De plus, elle pourrait potentialiser l'effet antihypertenseur de certaines substances (65).

PARTIE VI.

***ANNONA MURICATA* : UN ALIMENT OU UNE PLANTE
MÉDICINALE ?**

VI.1. Offre commerciale

De nombreux produits à base de corossol sont disponibles dans le commerce, aussi bien dans des applications alimentaires (fruit, jus, purée, nectar, confiture, bonbons) que diététiques et thérapeutiques (gélule, poudre, teinture mère).

Des jus de fruit sont également disponibles sur internet ou dans des boutiques spécialisées associés parfois à des vertus thérapeutiques. (101)

Les réseaux sociaux sont également le support de publicités peu rigoureuses et scrupuleuses comme par exemple la publication ci-dessous extraite d'un réseau social (Figure 11). Nous pouvons relever le nombre de « partages » associés à cette publication. Les relais de l'information au sein des réseaux sociaux sont souvent victimes de mauvaises informations et les idées du public ne sont pas en ligne avec les requis scientifiques et réglementaires.



Figure 11: Publication vantant les mérites du Corossol (102)

Au-delà d'allégations contestables, les distributeurs présentent ces produits comme de véritables traitements médicamenteux en y associant des posologies, comme par exemple dans le cas des gélules, poudre ou feuilles de corossol.

Les posologies recommandées par l'un des principaux distributeurs français de corossol (biologiquement.com) sont répertoriées dans le tableau X ci-dessous.

Présentations	Posologies recommandées
Gélules de feuilles (dosées à 300mg)	2 à 5 gélules/jour
Poudre de feuilles	1 à 2 cuillères à café/jour
Feuilles entières	3 à 5 tasses par jour
Gélules de fruit (dosées à 250 mg)	2 à 5 gélules/jour
Poudre de fruit	1 à 2 cuillères à café/jour
Jus de fruit (pur)	1 à 3 cuillères à soupe

Tableau X : Exemples de dosages de corossol recommandés par un distributeur

Ces posologies ne sont pas justifiées par un rationnel scientifique. Nous pouvons constater que les posologies indiquées pour les poudres de fruit et de feuilles sont similaires. Or, la concentration d'acétogénines est beaucoup plus importante dans les feuilles du corossol.

De plus, il est assez troublant de constater que les posologies indiquées par ce distributeur ne sont pas variables en fonction des allégations thérapeutiques citées, alors même que celles-ci sont aussi diverses, telles que: anti-cancéreux, immunostimulant, anti-bactérien, anti-fongique, anti-parasitaire, anti-hypertenseur et anti-dépresseur.

Un grand nombre de sites proposent des produits à base de corossol en les présentant comme des « alicaments » (contraction de aliment et médicament). Ce terme est un néologisme qui n'a pas de statut réglementaire. Les produits sont parfois présentés comme des compléments alimentaires, des plantes médicinales ou des produits alimentaires; tout en y associant des allégations thérapeutiques fortement discutables. Celles-ci sont souvent basées sur des publications scientifiques sorties de leur contexte, supposant prouver une activité démontrée chez l'être humain, ou bien présentant des résultats non significatifs. Les études *in vitro* et *in vivo* sur des modèles animaux (comme vu dans les parties précédentes) ne constituent pas la base d'une justification de l'activité et de l'innocuité chez l'homme. Malgré le nombre d'études pour caractériser les activités biologiques d'*Annona muricata*, aucune étude clinique n'a été réalisée sur l'être humain, et il n'est pas possible d'extrapoler ces résultats. De plus, certaines allégations associées au corossol ne présentent absolument aucun rationnel scientifique, par exemple : « nettoie l'organisme », « soutien des cellules saines ». Une liste non-exhaustive des allégations thérapeutiques attribuées à des produits à base de corossol par certains distributeurs est représentée dans la figure 12 ci-dessous.

Poudre de feuilles Graviola corossol *annona muricata* anti cancer 100% naturel, sachet de 60 gélules végétales dosées à 300mg

- Propriétés anti-cancer de l'acétogénine, détruit les cellules cancéreuses
- Renforce le système immunitaire
- Prévention du vieillissement des cellules
- Antibactérien naturel
- Excellent antidépresseur naturel contre le stress et les troubles nerveux
- Lutte contre les troubles du sommeil
- Nettoie l'organisme
- Anti-mutagénique (protège les cellules saines du cancer)
- Riche en antioxydants naturels puissants
- Elimine les parasites internes et les vers, action d'agent antimicrobien pour les infections bactériennes et fongiques
- Régule la pression artérielle

Les récentes études ont permis de découvrir la richesse en principes actifs que contient les feuilles de Graviola. Ainsi, la feuille de Graviola Corossol est à présent utilisé pour ses diverses propriétés thérapeutiques, notamment ses principes actifs **anti-cancers naturels**. En effet, il contient des Annonaceous acetogenins, des principes actifs comme l'acétogénine qui ont la particularité de **s'attaquer uniquement aux cellules cancéreuses sans nuire aux cellules saines**.

Figure 12 : Allégations thérapeutiques attribuées à un produit à base de corossol vendu sur internet (101)

Un autre site de vente par internet de divers produits à base de corossol, appuie sa légitimité en prétendant que les propriétés anticancéreuses ont été prouvées par la FAO (*Food and Agriculture Organisation*, organisme des Nations Unies). Or, l'étude mise en lien (non accessible au grand public) n'est pas une étude clinique sur l'être humain.

Les plus d'Herbal D-tox

- Ⓞ Des produits efficaces et garantis de qualité supérieure.
- Ⓞ Livraison Express 24h avec suivi
- Ⓞ Frais de port gratuits
- Ⓞ Longue durée de stockage
- Ⓞ Service client qualifié

i

En 2014, la FAO (Food and Agriculture Organisation, organisme des Nations Unies) publie un rapport ré affirmant les propriétés anti-cancéreuses du corossol. Ce rapport, s'il n'apporte rien de plus sur le plan scientifique apporte la caution morale d'une grande et respectable institution.

<http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201500074843>

DES PRODUITS EFFICACES ET GARANTIS DE QUALITÉ SUPÉRIEURE.

Figure 13: Site de vente par internet appuyant sa légitimité sur une organisation officielle (FAO)

Ce même site se permet de vendre des produits à base de corossol à des prix exorbitants, la bouteille de 500 ml d'extrait liquide de corossol coûtant 119€. Voici ci-dessous, l'étiquette associée à cette bouteille d'extrait liquide de corossol.

Précautions d'emploi :
 Ne pas utiliser pendant la grossesse et la lactation.
 Le corossol est un hypotenseur (réduit la pression artérielle), vasodilatateur (élargit les vaisseaux sanguins) et cardio dépressif (diminue la fréquence et la contractilité cardiaque).
 Ne pas dépasser la dose recommandée (90 ml/6 cuillères à soupe/jour).
 A garder hors de portée des enfants.
 Conserver le produit au sec.
 A consommer avant le 06/2016
CECI N'EST PAS UN MEDICAMENT




8 859073 799579 >

<https://www.herbal-d-tox.com> support@herbal-d-tox.com

100% EXTRAIT DE FEUILLES DE COROSSOL/GRAVIOLA ANNONA MURICATA 500 ML



Valeurs Nutritionnelles: pour 90 ml/6 cuillères à soupe

Calories	7
	AJR *
Lipides	0%
Saturés	0%
+ trans	0%
Glucides	14,3 %
Fibres	0%
Sucres	0%
Protéines	9,28 %
Sodium	0%
Cholestérol	0%
Potassium	2,3 %

Conseils d'utilisation :
 Préventif - 1 cuillère à soupe (15ml), 2 fois par jour diluée dans un peu d'eau.
 Curatif - 2 cuillères à soupe (30ml), 3 fois par jour diluées dans un peu d'eau.

Composition:
 Extrait 100% feuilles et écorces de corossol (Annona Muricata), soigneusement sélectionnées sur des corossoliers en milieu naturel, sans pesticides ni produits chimiques.
 Séchage 100% à l'air libre, pour ne pas altérer leurs propriétés.
 Sans allergènes, ni conservateurs.
 0% nanomatériaux.

* % des Apports Journaliers Recommandés basé sur 2000 calories jour.

Fabriqué en Thaïlande par: Herbal D-tox.Thai.Co.Ltd. Kamala, 83150 Phuket



Figure 14: Étiquette d'une bouteille d'extrait liquide de corossol vendue sur internet(103)

En France, d'un point de vue réglementaire, il est important de rappeler qu'un produit peut être considéré comme un médicament sur la base de sa fonction mais aussi de sa présentation. Ainsi, au titre de l'article 5111-1 du Code de la santé publique (« On entend par médicament toute substance

ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives »), les produits à base de corossol présentés comme ayant des propriétés curatives représentent un défi pour les Autorités réglementaires.

VI.2. Contrôle des allégations

Le désir de traitements alternatifs des patients, associé à la très forte offre commerciale sur internet est un défi pour les Autorités qui doivent contrôler les propos alloués à ces produits. L'offre, vaste, soutenue par des méthodes commerciales agressives, notamment *via* des allégations thérapeutiques non démontrées chez l'être humain, et des commentaires falsifiés de patients satisfaits est très difficile à contrôler.

La DGCCRF (Direction Générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) possède une unité de contrôle spécialisée sur les sites internet. Ainsi, chaque année, ce sont près de 10.000 sites de commerce en ligne qui sont contrôlés par les enquêteurs de la DGCCRF. Les actions menées ciblent notamment des placements atypiques, la tromperie du consommateurs, par exemple *via* de faux avis de consommateurs. Ces faux avis sont ensuite utilisés comme arguments commerciaux. Un exemple de commentaire issu d'un site internet distributeur de produits à base de corossol est illustré dans la figure 15 ci-dessous et laisse peu de doute quant à sa nature.

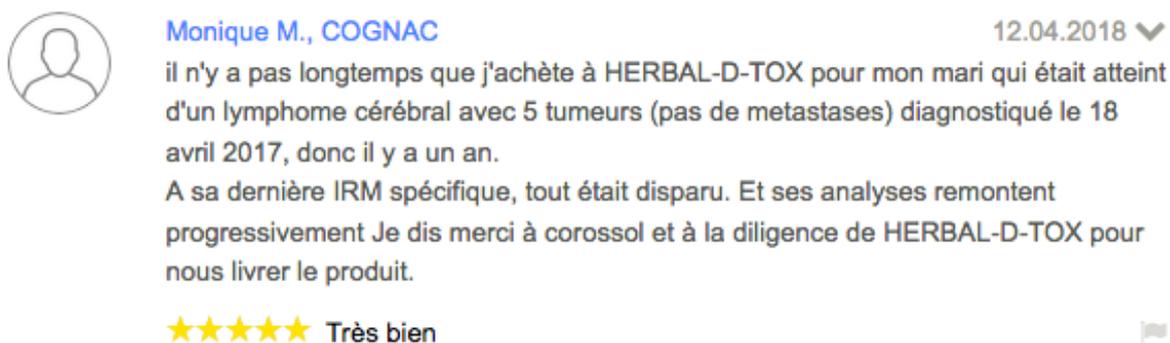


Figure 15 : Avis de consommateur potentiellement faux et utilisé comme argument commercial(104)

Par ailleurs, un système de nutrivigilance a été mis en place en France, par la loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire (HPST) en 2009. Ce dispositif de nutrivigilance est un système de veille sanitaire dont l'objectif est d'améliorer la sécurité du consommateur en identifiant rapidement d'éventuels effets indésirables liés, notamment, à la consommation de compléments alimentaires ou de nouveaux aliments. Il permet une déclaration en ligne de toute réaction nocive se produisant dans

les conditions normales d'emploi ou résultant d'un mésusage. Cette déclaration peut être réalisée par les professionnels de santé ou bien les producteurs et distributeurs des produits concernés.

La mise en place du dispositif de nutrivigilance par l'ANSES a été motivée par :

- L'augmentation régulière de la consommation des compléments alimentaires depuis quelques années,
- La présence d'ingrédients pharmacologiquement actifs dans certains produits,
- L'enregistrement de signalements d'effets indésirables par les systèmes de vigilances non spécifiquement dédiés à l'alimentation (pharmacovigilance, toxicovigilance,...),
- Le contexte déclaratif préalable à la mise sur le marché des compléments alimentaires (105).

Le gouvernement, *via* le site solidarites-sante.gouv.fr, met en garde sur un autre aspect important de l'achat de compléments alimentaires sur internet. En effet, les autorités sanitaires rappellent qu'il existe des risques liés à l'achat sur Internet de produits tels que les compléments alimentaires. Alors que la vente de médicaments sur Internet est désormais encadrée par l'article L5121-5 du Code de la Santé Publique, la provenance des compléments alimentaires proposés sur les sites Internet est inconnue et leur authenticité, leur composition exacte et leur qualité ne sont pas garanties (106).

Il est très difficile pour un particulier d'identifier une contrefaçon lorsqu'il s'agit de médicament ou d'un complément alimentaire. En achetant sur internet en dehors des circuits légaux (comme les sites de pharmacies d'officine agréées par leur Agence Régionale de Santé), les consommateurs s'exposent à recevoir des médicaments dont la qualité n'est pas garantie, dont la provenance et les circuits empruntés sont inconnus et dont le rapport bénéfice/risque n'est pas évalué. Ces produits peuvent contenir des substances actives non mentionnées sur l'étiquetage ou à des teneurs déficitaires, être périmés ou altérés par des conditions de stockage ou de transport inadaptées .

La démocratisation du commerce sur internet a particulièrement touché le monde pharmaceutique et les autorités compétentes semblent souvent dépassées par l'offre. Ainsi, l'offre commerciale de produits à base de corossol, notamment sur internet dépasse largement son cadre réglementaire en France. Cette situation représente un véritable défi de santé publique pour ces produits dont l'activité et la toxicité chez l'homme n'ont pas été démontrées d'un point de vue réglementaire.

VI.3. Cadre réglementaire d'*Annona muricata*

Selon l'organisme officiel qu'est l'INPN (Inventaire National du Patrimoine Naturel), *Annona muricata* est une espèce non réglementée (107). Mais compte-tenu de l'utilisation du corossol en médecine traditionnelle, et des propriétés des molécules bioactives qui la composent, différents statuts pourraient être envisageables pour cette plante et les produits qui en sont issus : aliment,

complément alimentaire ou bien plante médicinale. Les différents statuts impliqueraient des réglementations différentes.

VI.3.1 Le corossol, un aliment ?

Le statut de denrée alimentaire pour le corossol, et notamment pour ses feuilles, n'est pas évident. Un statut pertinent pourrait être celui de *novel food*. Ces nouveaux aliments et ingrédients alimentaires définis dans le règlement européen CE n°258/97 sont « *des aliments ou des ingrédients dont la consommation était négligeable voire inexistante dans les pays de l'Union européenne (UE) avant le 15 mai 1997* » (108). La mise sur le marché européen des *novel food* repose sur un système d'autorisation préalable. Les aliments et ingrédients alimentaires visés par ce règlement font l'objet d'une procédure d'évaluation de l'UE avant leur mise sur le marché. « *La décision adoptée par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) définit la portée de l'autorisation et précise (le cas échéant) les conditions d'utilisation, la dénomination, les spécifications ainsi que les exigences en matière d'étiquetage de l'aliment ou de l'ingrédient alimentaire concerné. Toute décision ou disposition concernant un nouvel aliment ou un ingrédient alimentaire qui est susceptible d'avoir un effet sur la santé publique doit faire l'objet d'une consultation de l'EFSA.* » (109)

Une demande a été déposée auprès de l'EFSA concernant le statut d'*Annona muricata*. Cet organisme différencie clairement son fruit (incluant sa pulpe et son jus) de ses feuilles. En effet, le fruit est considéré par l'EFSA comme un aliment qui n'est pas nouveau et ne peut donc être classifié parmi les *novel food*. En revanche, les feuilles d'*Annona muricata* ne sont pas considérées comme des aliments ou ingrédients alimentaires consommés avant le 15 mai 1997. C'est pour cette raison qu'avant de pouvoir être mis sur le marché dans l'UE en tant qu'aliment ou ingrédient alimentaire, une évaluation de la sécurité au titre du règlement sur les nouveaux aliments est nécessaire. Cette évaluation par l'EFSA n'a pas encore été rendue (110).

Par ailleurs, au niveau européen, les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires sont soumises au règlement européen CE n°1924/2006 (111). La liste des allégations nutritionnelles autorisées est disponible sur le site de la Commission Européenne (112). Le corossol est consommé et utilisé dans l'industrie agro-alimentaire dans plusieurs régions tropicales. Cette consommation, bien que surveillée en France depuis plusieurs années par les Agences sanitaires, n'a pas conduit à la mise en place d'une réglementation spécifique de sa consommation.

VI.3.2 Le corossol, un complément alimentaire ?

La DGCCRF, autorité compétente en matière de compléments alimentaires en France, s'est associée en 2012 à ses collègues belges et italiens dans le cadre du projet BelFrIt pour établir une liste commune de plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires en vue de favoriser les échanges tout en protégeant les consommateurs. Cette liste n'a pas de valeur réglementaire, elle ne donne que des indications et des pistes de réflexion pour des réglementations futures (113).

Parmi les plantes référencées dans le projet BelFrIt, 5 espèces de la famille des *Annonaceae* sont répertoriées dont *Annona muricata*. Le tableau XI résume la composition et les effets biologiques notés par BelFrIt.

Partie de la plante	Composition	Remarques	Considérations particulières
Plante entière	<p>Alcaloïdes (dans les feuilles, les graines, les racines et l'écorce)</p> <p>AAG (en particulier dans les feuilles, les graines et le fruit)</p>	<p>Un parkinsonisme atypique a été associé à la consommation de fruits et d'infusion de feuilles d'<i>A. muricata</i>.</p> <p>Les annonacines sont des inhibiteurs lipophiles du complexe I de la chaîne de respiration mitochondriale. Les fruits et le jus de fruits sont des denrées alimentaires. Les AAG sont particulièrement abondantes dans les graines.</p>	OK pour le fruit, mais pas pour les graines ni aucune autre partie de la plante. La quantité d'acétogénines doit être déterminée.

Tableau XI : Caractéristiques d'*A. muricata* décrites par BelFrIt

En France, l'arrêté du 24 juin 2014 établit la liste des plantes pouvant entrer dans la composition des compléments alimentaires. Ni *Annona muricata*, ni aucune autre plante de la famille des *Annonaceae* ne figurent sur cet arrêté entré en vigueur depuis Janvier 2015 (114).

VI.3.3 Le corossol, une plante médicinale ?

D'après le code de la santé publique, un médicament à base de plantes se définit comme étant un « médicament dont la substance active est exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou

préparation à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes. Il peut se présenter sous la forme d'une spécialité pharmaceutique, d'une préparation pharmaceutique (magistrale ou officinale), ou de drogues végétales. » (115)

En Europe, l'autorisation de mise sur le marché de médicaments à base de plantes est encadrée par la directive 2004/24/EC qui vise à faciliter le placement sur le marché européen de ces produits d'usage traditionnel ou bien établi. La réglementation des parties de plantes issues des produits naturels est évaluée au cas par cas, en fonction de la partie de plante considérée. Ainsi, la concentration d'une molécule bioactive dans une partie de plante peut induire une restriction réglementaire spécifique à cette partie de plante. Dans le cas d'*Annona muricata*, une réglementation et restriction spécifique aux feuilles (plus riches en acétogénines que le fruit) pourrait par exemple être mises en place.

Il est à noter que bien que le cadre réglementaire soit établi sur une base européenne, les répertoires de plantes sont établis par chaque État. La liste des plantes médicinales de la Pharmacopée Française est un répertoire officiel des plantes considérées comme possédant des propriétés médicinales (art. L. 4211-1 du Code de la Santé Publique). Depuis le 1^{er} août 2013, cette liste est scindée en une liste A et une liste B. La liste A correspond aux plantes médicinales utilisées traditionnellement. La liste B correspond aux plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. *Annona muricata* n'est pas référencée dans ces deux listes ; le statut de plante thérapeutique ne lui est donc pas applicable actuellement.

VI.4. Avis des Agences sanitaires

VI.4.1 Avis des Agences sanitaires: *European Food Safety Authority* (EFSA)

L'EFSA est une agence européenne fondée par l'Union européenne. Elle a été créée en 2002 suite à une série de crises alimentaires survenues à la fin des années 1990, afin de constituer une source impartiale de conseils scientifiques et de communication sur les risques associés à la chaîne alimentaire. Un groupe de travail est chargé de vérifier le bien-fondé scientifique des demandes d'allégations.

De plus, l'EFSA a publié un compendium qui est une base de données recensant des plantes signalées pour contenir des substances d'origine naturelle potentiellement préoccupantes pour la santé humaine lorsqu'elles sont présentes dans des aliments (116). Plusieurs plantes de la famille des *Annonaceae* dont *A. muricata* sont présentes dans ce compendium. Néanmoins, l'appartenance

d'une plante ou de parties de plante à cette liste ne préjuge pas d'une interdiction dans l'alimentation ou dans les compléments alimentaires.

VI.4.2 Avis des Agences sanitaires : ANSES

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA)² a été saisie d'une demande d'appui scientifique concernant l'implication de la consommation des *Annonaceae* dans la survenue des syndromes parkinsoniens atypiques en Guadeloupe. L'AFSSA a donc publié un rapport en Avril 2010 relatif aux risques liés à la consommation de corossol et de ses préparations. (voir Annexe 3 Saisine AFSSA).

Sur la base des données concernant la consommation alimentaire de corossol, ce rapport relève la fréquence anormalement élevée de syndromes parkinsoniens atypiques par rapport à la maladie de Parkinson idiopathique observé en Guadeloupe par rapport au nombre de cas observés en métropole. Toutefois, l'AFSSA estime que sur la base des données disponibles, il n'est pas possible d'affirmer ou non avec certitude que les cas de syndromes parkinsoniens atypiques observés sont liés à la consommation d'*Annonaceae* tel qu'*A. muricata*. Cependant, le rapport souligne que des études sur des modèles animaux et cellulaires ont mis en évidence une neurotoxicité avérée de l'annonacine (une AAG) et une cytotoxicité des alcaloïdes isoquinoléiques présents dans le corossol.

Le rapport de l'AFSSA conclut à un renforcement de la veille sanitaire concernant les pratiques de consommation du corossol.

²: L'AFSSA a fusionné en juillet 2010 avec l'AFSSET pour former l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : Salima ZINE

TITRE :

**LE COROSSOL (*ANNONA MURICATA* L.) ET SES PROPRIÉTÉS THERAPEUTIQUES :
ÉTAT DES LIEUX**

CONCLUSION

Le corossol (*Annona muricata* L.) est utilisé depuis des siècles en médecine traditionnelle par les populations autochtones, tout particulièrement dans les Antilles et en Asie du sud-est. Ces populations lui ont attribué, entre autres, des propriétés sédatives, anti-parasitaires, antispasmodiques, antitussives, hypotensives, antipyrétiques et galactogogues.

Et en effet, plusieurs études *in vitro* et *in vivo* sur modèle animal, ont démontré que le corossol pouvait avoir plusieurs activités biologiques telles que des activités antalgiques, anti-convulsivantes, anti-diabétiques, hypotensives, anti-parasitaires. De plus, des propriétés anticancéreuses de cette plante (non incluses dans l'usage traditionnel mais de plus en plus recherchées par les patients comme thérapeutique complémentaire) ont été analysées.

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* soulignent un effet antiprolifératif de différents extraits de corossol, et ce, envers diverses lignées tumorales (poumon, sein, colon, prostate, rein ou encore pancréas). Ces activités biologiques s'expliqueraient par la composition chimique particulière de cette plante, riche en alcaloïdes et en acétogénines d'*Annonaceae* (ces dernières sont exclusivement présentes chez les espèces de cette famille).

L'attention portée aux acétogénines d'*Annonaceae* (AAG) depuis quelques années découle du fait qu'elles pourraient potentiellement être responsables de la majorité des activités biologiques associées à la consommation de corossol, mais également se présenter comme une génération de futurs antitumoraux. De nombreuses études ont donc été menées dans le but de découvrir le potentiel cytotoxique des AAG vis-à-vis de lignées tumorales. En 2005, l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale par les AAG a été mise en évidence, expliquant la déplétion en ATP conduisant à la mort cellulaire.

Malheureusement l'engouement provoqué par les diverses activités biologiques du corossol se voit fortement limité par sa neurotoxicité. En effet, la consommation de corossol a été associée à un risque accru de syndromes parkinsoniens atypiques. Il a été démontré dans de nombreux modèles cellulaires (*in vitro*) et animaux (*in vivo*), que certaines acétogénines d'*Annonaceae*, notamment l'annonacine, pouvaient être neurotoxiques.

A ce jour, aucune étude clinique sur l'être humain n'a été réalisée en vue de confirmer ou non les résultats obtenus sur les modèles cellulaires et animaux. Mais cela n'a pas empêché le développement d'une forte offre commerciale sur internet de produits dérivés du corossol, auxquels diverses allégations thérapeutiques sont associées, et cela sans mise en garde.

Les Agences sanitaires ont commencé à se prononcer sur la classification de cette plante, mais le commerce de cette plante, et plus généralement des plantes contenant des AAG, n'est pas réglementé. Ainsi, au niveau européen, *Annona muricata* figure dans des listes visant, d'une part, à envisager son utilisation pour des propriétés bioactives bénéfiques (coopération BelFrIt), et d'autre part, à souligner sa potentielle toxicité (EFSA). La classification de cette plante semble donc paradoxale. Au niveau national, l'AFSSA avait simplement conclu à un renforcement de la veille sanitaire concernant les pratiques de consommation du corossol.

Face à ces divers constats, on en conclut que des investigations supplémentaires sont nécessaires et indispensables afin d'envisager une possible utilisation médicale de cette plante. Une étude plus approfondie des relations structure-activité des acétogénines permettra d'évaluer les modifications à apporter aux molécules naturelles afin d'optimiser l'activité thérapeutique et de réduire la toxicité. Ainsi, au vu des diverses activités biologiques du corossol, dans l'avenir, l'hémisynthèse des acétogénines pourrait intéresser l'industrie pharmaceutique en vue de développer de nouveaux médicaments.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 29/05/2018

LE DOYEN



Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Dr Serge KRIVOBOK

Bibliographie

1. *Annonaceae* — The Plant List [Internet]. [cité 17 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Annonaceae/>
2. ITIS Standard Report Page: *Annonaceae* [Internet]. [cité 30 mars 2017]. Disponible sur: https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRptsearch_topic=TSN&search_value=18092#null
3. Culture du *graviola* corossol bio [Internet]. [cité 30 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.graviola-corossol.biologique.bio/category/culture/>
4. *Annona muricata* L. — The Plant List [Internet]. [cité 30 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-2640944>
5. *Annona muricata* : Orwa C, A Mutua, Kindt R , Jamnadass R, S Anthony. 2009 Agroforestry Database: a tree reference and selection guide version 4.0.
6. Caribfruits - Corossol / Fruits Tropicaux [Internet]. [cité 8 nov 2017]. Disponible sur: http://caribfruits.cirad.fr/fruits_tropicaux/corossol
7. vente de corossol - Accueil [Internet]. SiteW.com. [cité 8 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.ventedecorossol.sitew.fr>
8. Bienfaits Du *Graviola* Corossol Bio [Internet]. [cité 8 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.graviola-corossol.biologique.bio/category/bienfaits/>
9. Fouqué A. Espèces fruitières d'Amérique tropicale : famille des Annonacées. *Fruits*. 1972;27:62-72.
10. *ANNONA* : sens de ce mot latin dans le dictionnaire [Internet]. [cité 10 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.dicolatin.net/fr/lak/0/annona/index.htm>
11. *Graviola* corossol cancer [Internet]. [cité 8 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.graviola-corossol.biologique.bio/>
12. Focho DA, Newu MC, Anjah MG, Nwana FA, Ambo FB. Ethnobotanical survey of trees in Fundong, Northwest Region, Cameroon. *J Ethnobiol Ethnomedicine*. 2009;5:17.
13. Maignien E. Le corosol: *Annona muricata* L. [Thèse d'exercice]. [1970-2013, France]: Université de Bordeaux II; 2005 ;128pp.
14. Le corossol, un remède contre le cancer et un fruit aux multiples bienfaits [Internet]. [cité 8 nov 2017]. Disponible sur: http://www.leral.net/Le-corossol-un-remede-contre-le-cancer-et-un-fruit-aux-multiples-bienfaits_a191891.html#
15. Pour prévenir et diminuer l'accélération des cellules cancéreuses, consommez du corossol - Blog de alimentaire bio [Internet]. [cité 8 nov 2017]. Disponible sur: <http://blog.alimentaire-bio.com/pour-prevenir-diminuer-lacceleration-des-cellules-cancereuses-consommez-du-corossol/>

16. Wilkins R. Fruits for the Future 5. *Annona* Species. By A. C. de Q. Pinto, M. C. R. Cordeiro, S. R. M. de Andrade, F. R. Ferreira, H. A. de C. Filgueiras, R. E. Alves and D. I. Kinpara. Southampton: Centre for Underutilised Crops: (2005), pp. 263, free on request to national scientists of developing countries. ISBN 0854327651. *Exp. Agric.* 2007; **43**:261.
17. Diaz Robledo J. Descubre los frutos exóticos. Norma-Capitel. ISBN 9788484510161. 2004; 454pp.
18. The *soursop*, or *guanabana* (*Annona muricata* Linn.) - 355-366 (Morton).pdf [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: [http://fshs.org/proceedings-o/1966-vol-79/355-366%20\(Morton\).pdf](http://fshs.org/proceedings-o/1966-vol-79/355-366%20(Morton).pdf)
19. Reddy C. All About *Guanabana* (*Soursop*) [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <http://theindianvegan.blogspot.com/2013/02/all-about-guanabana.html>
20. Fruit d'hier, fruit d'aujourd'hui: Le corossol (*Annona muricata* L.) [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.caraibe-agricole.com/fr/decouverte/produits-pays/item/229-fruit-d-hier-fruit-d-aujourd-hui-le-corossol-annonna-muricata-l>
21. Under utilized fruits of thailand [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.fao.org/3/a-ab777e.pdf>
22. Moghadamtousi S, Fadaeinasab M, Nikzad S, Mohan G, Ali H, Kadir H. *Annona muricata* (*Annonaceae*): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *Int. J. Mol. Sci.* 2015 ;**16**:15625-58.
23. Gyamfi K, Sarfo D, Nyarko BJB, Akaho E, Serfor-Armah Y, Ampomah-Amoako E. Assessment of elemental content in the fruit of *graviola* plant, *Annona muricata*, from some selected communities in Ghana by instrumental neutron activation analysis. *Elixir Food Sci.* 2011 ; **41**: 5671-5.
24. Leboeuf M, Legueut C, Cavé A, Desconclois JF, Forgacs P, Jacquemin H. Alcaloïdes des Annonacées XXIX: Alcaloïdes de l'*Annona muricata* L. *Planta Med.* 1981; **42**:37-44.
25. Fofana S, Keita A, Balde S, Ziyaev R, Aripova SF. Alkaloids from leaves of *Annona muricata*. *Chem Nat Compd.* 1 sept 2012;**48**:714-714.
26. Hasrat JA, Pieters L, De Backer JP, Vauquelin G, Vlietinck AJ. Screening of medicinal plants from Suriname for 5-HT(1A) ligands: Bioactive isoquinoline alkaloids from the fruit of *Annona muricata*. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* 1997 ;**4**: 133-40.
27. Hasrat JA, De Bruyne T, De Backer JP, Vauquelin G, Vlietinck AJ. Isoquinoline derivatives isolated from the fruit of *Annona muricata* as 5-HTergic 5-HT1A receptor agonists in rats: unexploited antidepressive (lead) products. *J Pharm Pharmacol.* 1997;**49**:1145-9.
28. Matsushige A, Kotake Y, Matsunami K, Otsuka H, Ohta S, Takeda Y. Annonamine, a New Aporphine Alkaloid from the Leaves of *Annona muricata*. *Chem Pharm Bull.* 2012 ;**60**:257-9.
29. Lannuzel Annie, Michel Patrick P., Caparros-Lefebvre Dominique, Abaul Jacqueline, Hocquemiller Reynald, Ruberg Merle. Toxicity of *Annonaceae* for dopaminergic neurons: Potential role in atypical parkinsonism in Guadeloupe. *Mov Disord.* 2002;**17**:84-90.

30. Li DY, Yu JG, Zhu JX, Yu DL, Luo XZ, Sun L, et al. Annonaceous acetogenins of the seeds from *Annona muricata*. *J Asian Nat Prod Res*. 2001;**3**:267-76.
31. Matsushige A, Matsunami K, Kotake Y, Otsuka H, Ohta S. Three new megastigmanes from the leaves of *Annona muricata*. *J Nat Med*. 2012; **66**:284-91.
32. Patel MS, Patel DJK. A review on a miracle fruits of *Annona muricata*. *J Pharmacogn Phytochem*. 2016;**5**:137-48.
33. Jiménez VM, Gruschwitz M, Schweiggert RM, Carle R, Esquivel P. Identification of phenolic compounds in soursop (*Annona muricata*) pulp by high-performance liquid chromatography with diode array and electrospray ionization mass spectrometric detection. *Food Res Int*. 2014;**65**:42-6.
34. Bermejo A, Figadere B, Zafra-Polo M-C, Barrachina I, Estornell E, Cortes D. Acetogenins from *Annonaceae*: recent progress in isolation, synthesis and mechanisms of action. *Nat Prod Rep*. 2005;**22**:269-303.
35. Cynober T. Consommation, activités et dosage des acétogénines d'*Annonaceae*: un problème de santé publique [Thèse d'exercice]. [Châtenay-Malabry, Hauts-de-Seine, France]: Université de Paris-Sud. Faculté de pharmacie, 2015 ; 119pp.
36. Bonneau N. Acétogénines d'*Annonaceae* et parkinsonismes atypiques: de la biodisponibilité de l'annonacine à l'exposition alimentaire. [Thèse de doctorat]. [France]: Université Paris-Saclay; 2015 ; 256pp.
37. Mishra S, Ahmad S, Kumar N, Sharma BK. *Annona muricata* (the cancer killer): a review. *Glob J Pharma Res*. 2013;**2**:1613–1618.
38. Deep G, Kumar R, Jain AK, Dhar D, Panigrahi GK, Hussain A, et al. *Graviola* inhibits hypoxia-induced NADPH oxidase activity in prostate cancer cells reducing their proliferation and clonogenicity. *Sci Rep*. 2016;**6**:23135.
39. Zorofchian Moghadamtousi S, Rouhollahi E, Karimian H, Fadaeinasab M, Firoozinia M, Ameen Abdulla M, et al. The Chemopotential Effect of *Annona muricata* Leaves against Azoxymethane-Induced Colonic Aberrant Crypt Foci in Rats and the Apoptotic Effect of Acetogenin Annomuricin E in HT-29 Cells: A Bioassay-Guided Approach. Mandal M, éditeur. *PLOS ONE*. 2015;**10**:e0122288.
40. Deep G, Kumar R, Jain AK, Dhar D, Panigrahi GK, Hussain A, et al. *Graviola* inhibits hypoxia-induced NADPH oxidase activity in prostate cancer cells reducing their proliferation and clonogenicity. *Sci Rep*. 2016;**6**:23135.
41. Ioannis P, Anastasis S, Andreas Y. *Graviola*: A Systematic Review on Its Anticancer Properties. *Am J Cancer Prev*. 2016;**3**:128-31.
42. Degli Esposti M, Ghelli A, Ratta M, Cortes D, Estornell E. Natural substances (acetogenins) from the family *Annonaceae* are powerful inhibitors of mitochondrial NADH dehydrogenase (Complex I). *Biochem J*. 1994;**301**:161-7.

43. Ko Y-M, Wu T-Y, Wu Y-C, Chang F-R, Guh J-Y, Chuang L-Y. Annonacin induces cell cycle-dependent growth arrest and apoptosis in estrogen receptor- α -related pathways in MCF-7 cells. *J Ethnopharmacol.* 2011;**137**:1283-90.
44. Zorofchian Moghadamtousi S, Karimian H, Rouhollahi E, Paydar M, Fadaeinasab M, Abdul Kadir H. *Annona muricata* leaves induce G₁ cell cycle arrest and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in human HCT-116 and HT-29 colon cancer cells. *J Ethnopharmacol.* 2014;**156** :277-89.
45. Pieme CA, Kumar SG, Dongmo MS, Moukette BM, Boyoum FF, Ngogang JY, et al. Antiproliferative activity and induction of apoptosis by *Annona muricata* (*Annonaceae*) extract on human cancer cells. *BMC Complement Altern Med.* 2014;**14**:516.
46. Torres MP, Rachagani S, Purohit V, Pandey P, Joshi S, Moore ED, et al. *Graviola*: a novel promising natural-derived drug that inhibits tumorigenicity and metastasis of pancreatic cancer cells *in vitro* and *in vivo* through altering cell metabolism. *Cancer Lett.* 2012;**323**:29-40.
47. Dai Y, Hogan S, Schmelz EM, Ju YH, Canning C, Zhou K. Selective growth inhibition of human breast cancer cells by *graviola* fruit extract *in vitro* and *in vivo* involving downregulation of EGFR expression. *Nutr Cancer.* 2011;**63**:795-801.
48. Yang C, Gundala SR, Mukkavilli R, Vangala S, Reid MD, Aneja R. Synergistic interactions among flavonoids and acetogenins in *Graviola* (*Annona muricata*) leaves confer protection against prostate cancer. *Carcinogenesis.* 2015;**36**:656-65.
49. Paul J, Gnanam R, Jayadeepa RM, Arul L. Anti cancer activity on *Graviola*, an exciting medicinal plant extract vs various cancer cell lines and a detailed computational study on its potent anti-cancerous leads. *Curr Top Med Chem.* 2013;**13**:1666-73.
50. Minari JB, Okeke U. Chemopreventive effect of *Annona muricata* on DMBA-induced cell proliferation in the breast tissues of female albino mice. *Egypt J Med Hum Genet.* 2014;**15**:327-34.
51. Chan P, Ah R, Mh K, A Z. Anti-arthritic activities of *Annona muricata* L. leaves extract on complete Freund's adjuvant (CFA) – induced arthritis in rats. *Planta Med.* 2010;**76**:166pp.
52. N'Gouemo P, Koudogbo B, Tchivounda HP, Akono-Nguema C, Etoua MM. Effects of ethanol extract of *Annona muricata* on pentylenetetrazol-induced convulsive seizures in mice. *Phytother Res.* 1997;**11**:243-5.
53. Adeyemi DO, Komolafe OA, Adewole OS, Obuotor EM, Adenowo TK. Anti Hyperglycemic Activities of *Annona Muricata* (Linn). *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2008;**6**:62-9.
54. Florence NT, Benoit MZ, Jonas K, Alexandra T, Désiré DDP, Pierre K, et al. Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (*Annonaceae*), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 2014;**151**:784-90.
55. Adeyemi DO, Komolafe OA, Adewole OS, Obuotor EM, Abiodun AA, Adenowo TK. Histomorphological and morphometric studies of the pancreatic islet cells of diabetic rats treated with extracts of *Annona muricata*. *Folia Morphol.* 2010;**69**:92-100.

56. Exploration of anti-hyperglycemic and hypolipidemic... [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/287412813_Exploration_of_anti-hyperglycemic_and_hypolipidemic_activities_of_ethanolic_extract_of_Annona_muricata_bark_in_alloxan_induced_diabetic_rats
57. De Sousa OV, Vieira GD-V, de Jesus R G de Pinho J, Yamamoto CH, Alves MS. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the ethanol extract of *Annona muricata* L. leaves in animal models. *Int J Mol Sci.* 2010;**11**:2067-78.
58. Roslida AH, Tay CE, Zuraini A, Chan PF. Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of the ethanolic extract of *Annona muricata* leaf. *J Nat Remedies.* 2010;**10**:97-104.
59. Hamid RA, Foong CP, Ahmad Z, Hussain MK. Antinociceptive and anti-ulcerogenic activities of the ethanolic extract of *Annona muricata* leaf. *Rev Bras Farmacogn.* 2012;**22**:630-41.
60. Ishola IO, Awodele O, Olusayero AM, Ochieng CO. Mechanisms of analgesic and anti-inflammatory properties of *Annona muricata* Linn. (*Annonaceae*) fruit extract in rodents. *J Med Food.* 2014;**17**:1375-82.
61. Espèces réactives de l'oxygène : comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? - L'Actualité Chimique [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.lactualitechimique.org/Especies-reactives-de-l-oxygene-comment-l-oxygene-peut-il-devenir-toxique>
62. George VC, Kumar DRN, Suresh PK, Kumar RA. Antioxidant, DNA protective efficacy and HPLC analysis of *Annona muricata* (soursop) extracts. *J Food Sci Technol.* 2015;**52**:2328-35.
63. Olakunle S, Onyechi O, James O. Toxicity, anti-lipid peroxidation, *in vitro* and *in vivo* evaluation of antioxidant activity of *Annona muricata* ethanol stem bark extract. *Am J Life Sci.* 2014;**2**:271-7.
64. Phytochemical screening and assessment of... [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/234076924_Phytochemical_screening_and_assessment_of_antibacterial_activity_for_the_bioactive_compounds_in_Annona_muricata
65. Nwokocha CR, Owu DU, Gordon A, Thaxter K, McCalla G, Ozolua RI, et al. Possible mechanisms of action of the hypotensive effect of *Annona muricata* (soursop) in normotensive Sprague-Dawley rats. *Pharm Biol.* 2012;**50**:1436-41.
66. Osorio E, Arango GJ, Jiménez N, Alzate F, Ruiz G, Gutiérrez D, et al. Antiprotozoal and cytotoxic activities *in vitro* of Colombian *Annonaceae*. *J Ethnopharmacol.* 2007;**111**:630-5.
67. Jaramillo MC, Arango GJ, González MC, Robledo SM, Velez ID. Cytotoxicity and antileishmanial activity of *Annona muricata* pericarp. *Fitoterapia.* 2000;**71**:183-6.
68. Vila-Nova NS, de Moraes SM, Falcão MJC, Alcantara TTN, Ferreira PAT, Cavalcanti ESB, et al. Different susceptibilities of *Leishmania* spp. promastigotes to the *Annona muricata* acetogenins annonacinone and corosolone, and the *Platymiscium floribundum* coumarin scoparone. *Exp Parasitol.* 2013;**133**:334-8.

69. Vila-Nova NS, Morais SM, Falcão MJC, Machado LKA, Beviláqua CML, Costa IRS, et al. Leishmanicidal activity and cytotoxicity of compounds from two *Annonaceae* species cultivated in Northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;**44**:567-71.
70. Ferreira LE, Castro PMN, Chagas ACS, França SC, Beleboni RO. In vitro anthelmintic activity of aqueous leaf extract of *Annona muricata* L. (*Annonaceae*) against *Haemonchus contortus* from sheep. *Exp Parasitol.* 2013;**134**:327-32.
71. Ménan H, Banzouzi J-T, Hocquette A, Péliissier Y, Blache Y, Koné M, et al. Antiplasmodial activity and cytotoxicity of plants used in West African traditional medicine for the treatment of malaria. *J Ethnopharmacol.* 2006;**105**:131-6.
72. Bidla G, Titanji VPK, Joko B, El-Ghazali G, Bolad A, Berzins K. Antiplasmodial activity of seven plants used in African folk medicine. *Indian J Pharmacol.* 2004;**36**:245-6.
73. Arthur FKN, Woode E, Terlabi EO, Larbie C, Arthur FKN, Woode E, et al. Bilirubin Lowering Potential of *Annona muricata* (Linn.) In Temporary Jaundiced Rats. *Am J Pharmacol Toxicol.* 2012;**7**:33-40.
74. Evaluation of hepatoprotective effect of...[Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/225280333_Evaluation_of_hepatoprotective_effect_of_aqueous_extract_of_Annona_muricata_Linn_leaf_against_carbon_tetrachloride_andacetaminophen-induced_liver_damage
75. Ribeiro LP, Akhtar Y, Vendramim JD, Isman MB. Comparative bioactivity of selected seed extracts from Brazilian *Annona* species and an acetogenin-based commercial bioinsecticide against *Trichoplusia ni* and *Myzus persicae*. *Crop Prot.* 2014;**62**:100-6.
76. Efficacy of seed extracts of *Annona squamosa* and *Annona muricata* (*Annonaceae*) for the control of *Aedes albopictus* and *Culex quinquefasciatus* (*Culicidae*) - *ScienceDirect* [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2221169115300204>
77. Isolation and identification of biolarvicide from soursop... [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/284088354_Isolation_and_identification_of_biolarvicide_from_soursop_Annona_muricata_Linn_seeds_to_mosquito_Aedes_aegypti_larvae
78. Gastroprotective activity of *Annona muricata* leaves against ethanol-induced gastric injury in rats via Hsp70/Bax involvement. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25378912>
79. Dos Santos AF, Sant'Ana AE. Molluscicidal properties of some species of *Annona*. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* 2001;**8**:115-20.
80. Luna JDS, De Carvalho JM, De Lima MRF, Bieber LW, Bento EDS, Franck X, et al. Acetogenins in *Annona muricata* L. (*annonaceae*) leaves are potent molluscicides. *Nat Prod Res.* 2006;**20**:253-7.
81. Wound Healing Activity of *Annona muricata* extract [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur:

https://www.researchgate.net/publication/284292891_Wound_Healing_Activity_of_Annona_muricata_extract

82. Historique de la maladie de Parkinson — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 23 mai 2018]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/parkinson/historique>
83. Richard D. Maladie de Parkinson, le traitement pharmacologique. *Monit. Hosp.*, 2006, 186,10-20.
84. Bonneau N. Acétogénines d'*Annonaceae* et parkinsonismes atypiques : de la biodisponibilité de l'annonacine à l'exposition alimentaire. [Internet] [phdthesis]. Université Paris-Saclay; 2015 [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01459289/document>
85. Spatola M, Wider C. Genetics of Parkinson's disease: the yield. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;**20**:S35-38.
86. Le Ven J. Contribution à l'étude du lien entre *Annonaceae* et parkinsonisme: identification et quantification d'acétogénines par dérégulation; métabolisation de phase I et approche de la distribution de l'annonacine [Thèse de doctorat]. [Châtenay-Malabry, France]: BioCIS; 2012: 353pp.
87. Les syndromes parkinsoniens atypiques et secondaires - 9782294079467 | Elsevier Masson - Livres, ebooks, revues et traités EMC pour toutes spécialités médicales et paramédicales [Internet]. [cité 23 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/les-syndromes-parkinsoniens-atypiques-et-secondaires-9782294079467.html>
88. Caparros-Lefebvre D, Elbaz A. Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case-control study. Caribbean Parkinsonism Study Group. *Lancet Lond Engl.* 1999;**354**:281-6.
89. Lannuzel A, Höglinger GU, Verhaeghe S, Gire L, Belson S, Escobar-Khondiker M, et al. Atypical parkinsonism in Guadeloupe: a common risk factor for two closely related phenotypes? *Brain J Neurol.* 2007;**130**:816-27.
90. Chaudhuri KR, Hu MT, Brooks DJ. Atypical parkinsonism in Afro-Caribbean and Indian origin immigrants to the UK. *Mov Disord.* 2000;**15**:18-23.
91. Collins MA. Atypical parkinsonism in the French West Indies. *The Lancet.* 1999;**354**:1473-4.
92. Champy P, Melot A, Eng VG, Gleye C, Fall D, Höglinger GU, et al. Quantification of acetogenins in *Annona muricata* linked to atypical parkinsonism in guadeloupe. *Mov Disord.* 2005;**20**:1629-33.
93. Schapira AHV, Tolosa E. Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: implications for treatment. *Nat Rev Neurol.* 2010;**6**:309-17.
94. Lannuzel A, Michel PP, Höglinger GU, Champy P, Jousset A, Medja F, et al. The mitochondrial complex I inhibitor annonacin is toxic to mesencephalic dopaminergic neurons by impairment of energy metabolism. *Neuroscience.* 2003;**121**:287-96.

95. Potts LF, Luzzio FA, Smith SC, Hetman M, Champy P, Litvan I. Annonacin in *Asimina triloba* fruit: Implication for neurotoxicity. *NeuroToxicology*. 2012;**33**:53-8.
96. Höllerhage M, Matusch A, Champy P, Lombès A, Ruberg M, Oertel WH, et al. Natural lipophilic inhibitors of mitochondrial complex I are candidate toxins for sporadic neurodegenerative tau pathologies. *Exp Neurol*. 2009;**220**:133-42.
97. Champy P, Höglinger GU, Féger J, Gleye C, Hocquemiller R, Laurens A, et al. Annonacin, a lipophilic inhibitor of mitochondrial complex I, induces nigral and striatal neurodegeneration in rats: possible relevance for atypical parkinsonism in Guadeloupe. *J Neurochem*. 2004;**88**:63-9.
98. Yamada K, Holth JK, Liao F, Stewart FR, Mahan TE, Jiang H, et al. Neuronal activity regulates extracellular tau in vivo. *J Exp Med*. 2014;**211**:387-93.
99. Rottscholl R, Haegele M, Jainsch B, Xu H, Respondek G, Höllerhage M, et al. Chronic consumption of *Annona muricata* juice triggers and aggravates cerebral tau phosphorylation in wild-type and MAPT transgenic mice. *J Neurochem*. 2016;**139**:624-39.
100. Annonaceous Acetogenins: Recent Progress [Internet]. [cité 23 mai 2018]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/np980406d>
101. Poudre de feuilles *graviola* corossol *Annona muricata* bio cancer gélule bio [Internet]. [cité 8 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.biologiquement.com/biologique/graviola-corossol-feuille-gelule/>
102. Aliments « anti-cancer »: les croyances ont la vie dure [Internet]. [cité 8 nov 2017]. Disponible sur: http://www.huffingtonpost.fr/2014/02/03/aliments-anti-cancer-croyances-science_n_4636454.html
103. Extrait liquide PUR de feuilles de Corossol 500 ml - Herbal D-tox t ! [Internet]. [cité 23 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.herbal-d-tox.com/fr/products/3>
104. GmbH TS. herbal-d-tox.com/fr Avis clients | Trusted Shops [Internet]. herbal-d-tox.com/fr Trusted Shops Review Profile. [cité 23 mai 2018]. Disponible sur: https://www.trustedshops.fr/evaluation/info_X0FDC03AF905873C5937B05EA8F12B6E9.html
105. Dispositif national de nutrivigilance | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 24 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/dispositif-national-de-nutrivigilance>
106. Code de la santé publique - Article L5121-5. Code de la santé publique.
107. *Annona muricata* L., 1753 [Internet]. Inventaire National du Patrimoine Naturel. [cité 24 mai 2018]. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/446899
108. Nouveaux aliments et ingrédients alimentaires (*novel food*) | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 24 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/nouveaux-aliments-et-ingr%C3%A9dients-alimentaires-novel-food>
109. EUR-Lex - l21119 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 24 mai 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM%3Al21119>

110. Food - European Commission [Internet]. [cité 24 mai 2018]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/index.cfm#
111. EUR-Lex - 32006R1924 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 24 mai 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A32006R1924>
112. Nutrition claims - Food Safety - European Commission [Internet]. Food Safety. [cité 24 mai 2018]. Disponible sur: /food/safety/labelling_nutrition/claims/nutrition_claims_en
113. Le projet BelFrît, une coopération réussie au sein de l'Union européenne [Internet]. Le portail des ministères économiques et financiers. [cité 24 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/projet-belfrit-cooperation-reussie-au-sein-lunion-europeenne?language=fr>
114. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.
115. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
116. Compendium des espèces végétales | Autorité européenne de sécurité des aliments [Internet]. European Food Safety Authority. [cité 24 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/data/compendium-botanicals>

Annexe 1: *Annona muricata* L. : utilisation en médecine traditionnelle

Annona muricata L. : Utilisation en médecine traditionnelle

Niveaux d'action	Propriétés	Localisations	Fe	Fl	Fr	Gr	Bg	Ec	Ec Rac	Rac	Types de préparation	Voies d'administration		
SNC	Sédatif	Amérique du Sud : Brésil Guyane Pérou Surinam Antilles : Barbade, Marie Galante, Iles Vierges, Tobago, Martinique, Guadeloupe, Trinidad, Dominique, Curaçao Jamaïque, Haïti Asie du Sud-Est	+					+	+	+	infusion décoction	orale		
			+									décoction infusion	orale externe (bain)	
			+										infusion	
			+		+					+			Décoction infusion fruit frais	orale externe (bain)
			+		+								décoction	orale
Appareil digestif	Aérophagie	Marie Galante					+				infusion [§]	orale		
	Ulcère d'estomac	Panama			+						pulpe de fruit	orale		
	Douleurs d'estomac	Haïti		+							infusion [¶]	orale		

Fe : Feuille, Fl : Fleur, Fr : Fruit, Gr : Graine, Bg : Bourgeon, Ec : Ecorce, Rac : Racine

Niveaux d'action	Propriétés	Localisations	Fe	Fl	Fr	Gr	Bg	Ec	Ec Rac	Rac	Types de préparation	Voies d'administration	
Appareil digestif	Anti-diarrhéique	Amérique Latine : Colombie, Brésil, Pérou, Venezuela	+								décoction	orale	
		Antilles, Malaisie Mexique, Panama	+					+			infusion		
		Antilles : Haïti, Jamaïque			+							fruit mature	orale
	Anti-dysentérique	Guadeloupe Asie du Sud-Est Côte d'Ivoire			+							jeune fruit frais pulvérisé avant maturité	orale
		Brésil Guadeloupe Haïti Jamaïque Pérou Venezuela	+		+					+		décoction infusion fruit mature	orale
	Action au niveau du foie	Brésil, Pérou Madagascar	+						+			infusion	orale
		Curaçao	+									décoction infusion	orale
	Emétique	Antilles Amérique latine Côte d'Ivoire				+							
						+							
						+							

Niveaux d'action	Propriétés	Localisations	Fe	Fl	Fr	Gr	Bg	Ec	Ec Rac	Rac	Types de préparation	Voies d'administration	
Infections	Antiparasitaire	Antilles Pérou			+			+			infusion fruit mature décoction	orale orale	
	Antipaludique	Madagascar Togo	+								infusion décoction	orale	
	Vermifuge	Asie du Sud-Est Amérique Latine : Brésil, Guatemala, Panama	+								infusion décoction	orale	
	Antiparasitaire externe : gale, poux, moustiques, puces	Antilles ⁱⁱⁱ Antilles : Jamaïque, Tobago, Dominique Asie du Sud-Est Pérou	+										externe
	Action sur les abcès, éruption, maladie de la peau, infections, ulcère, plaies	Amérique Latine : Brésil, Pérou Pérou Asie du Sud-Est Afrique : Côte d'Ivoire, Sénégal Iles Cook Malaisie Guatemala	+									macération ^{vii} macération décoction feuille pulvérisée avec du sel décoction feuilles écrasées lotion ^{vi} emplâtre ^{viii} décoction (bain) feuille fraîche infusion	externe externe externe externe externe externe externe
	Teignes		+										externe

Niveaux d'action	Propriétés	Localisations	Fe	Fl	Fr	Gr	Bg	Ec	Ec Rac	Rac	Types de préparation	Voies d'administration	
Système ORL	Antitussif	Asie du Sud-Est	+								Lotion de feuilles écrasées	externe	
		Brésil	+										
		Haïti, Jamaïque	+									infusion	
		Sénégal	+									décoction	
		Antilles		+									
	Côte d'Ivoire						+						
	Haïti							+			décoction	orale	
	Pérou, Brésil	+									infusion	orale	
	Tobago										décoction	orale	
	Antilles			+	+		+					orale	
Système cardiovasculaire	Antiasthmatique	Micronésie : Guam	+										
		Antilles	+										
		Amérique Latine : Brésil	+									infusion	orale
	Jamaïque						+						
	Guyane							+			infusion	orale	
	Antilles							+			infusion	orale	
	Pérou, Malaisie										décoction	orale	
	Jamaïque										fruit	orale	
	Jamaïque								+		infusion	orale	
	Vertiges		Marie Galante	+							feuille à frotter sur le visage	externe	
Oedème		Iles Cook	+								feuille broyée	inhalation	
		Brésil	+								macération	externe	

Niveaux d'action	Propriétés	Localisations	Fe	Fl	Fr	Gr	Bg	Ec	Ec Rac	Rac	Types de préparation	Voies d'administration	
Système endocrinien	Antidiabétique	Pérou Brésil	+					+	+	+	décoction infusion	orale	
	Galactogogue	Antilles, Colombie Antilles	+								infusion fruit mature	orale orale externe ^{viii}	
	Antigrippal	Antilles : Haïti, Jamaïque	+					+			décoction infusion	orale	
Fièvre	Antipyrétique	Antilles : Dominique, Tobago	+										
		Amérique Latine : Surinam, Pérou	+								décoction infusion	orale	
		Afrique : Côte d'Ivoire, Sénégal	+										
		Malaisie : Bornéo Afrique : Côte d'Ivoire, Nigéria Antilles : Haïti, Jamaïque	+									feuille Fruit mature ou jus de fruit	externe orale

Niveaux d'action	Propriétés	Localisations	Fe	Fl	Fr	Gr	Bg	Ec	Ec Rac	Rac	Types de préparation	Voies d'administration	
Femmes parturientes	Durant la grossesse	Brésil	+								infusion	orale	
	Antispasmodique	Antilles	+								infusion ¹⁸ bain ¹⁸	orale externe	
	Pour les naissances difficiles	Jamaïque						+			infusion	orale	
Usages externes divers	Apaie les coups de soleil	Guadeloupe	+								macération	externe	
	Astringent Hémostatique	Asie du Sud-Est						+				écorce verte à frotter sur les plaies	externe
		Antilles Nigéria			+				+			jus de fruit	externe
	Action sur les lymphangites	Brésil				+						fruit ¹⁸	externe
		Guadeloupe Martinique			+								
	Action sur la rate	Bornéo										feuille	externe
Divers	Antiphlogistique	Indes	+										
		Venezuela			+							infusion fruit frais	orale
	Antilles			+									
	Antiscorbutique	Guadeloupe			+						fruit frais	orale	
	Antalgique	Brésil	+								infusion	orale	
Antidote d'un empoisonnement par stupéfiant	Guadeloupe Côte d'Ivoire									+	décoction	orale	

- i Infusion : 3 bourgeons + Feuilles d'*Annona squamosa* + *Priva lappulacea* « Kolan » + *Unenopodium ambrosioides* « semen contra »
- ii Infusions : avec des fleurs de *citrus aurantium*, du sucre de cannes et de l'amidon
- iii Infusion avec de l'huile de ricin
- iv Feuilles écrasées ou poudre de feuilles séchées et fraîches
- v Macération : graines et huile de graines écrasées
- vi Lotions mélangées avec des feuilles de citronniers
- vii Emplâtre de feuilles pilées (Dans certaines tribus de Casamance pour favoriser la cicatrisation des plaies de circoncision)
- viii En application sur la poitrine
- ix Facilite l'accouchement
- x Dominique : Pour apaiser les douleurs
- xi Fruit mûr écrasé mélangé à de l'alcool de camphre

Annexe 2: Structures chimiques des composés majeurs retrouvés au sein d'*Annona muricata*

Int. J. Mol. Sci. 2015, 16

15633

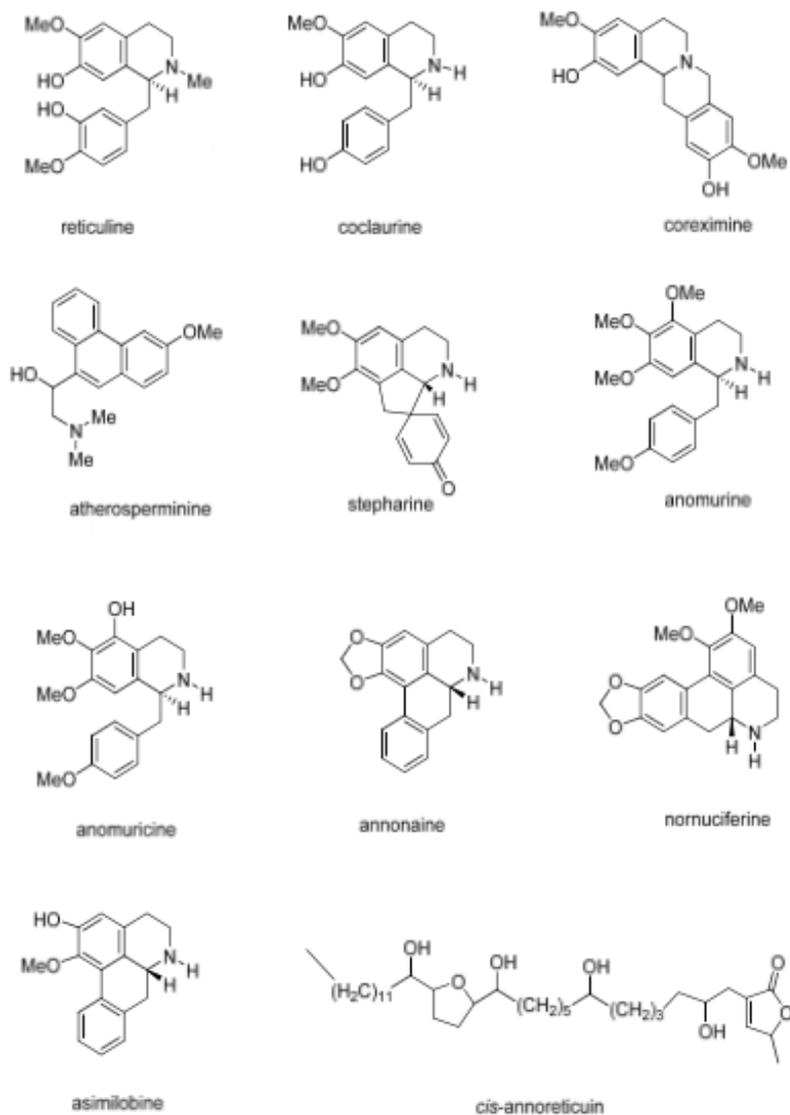


Figure 2. Cont.

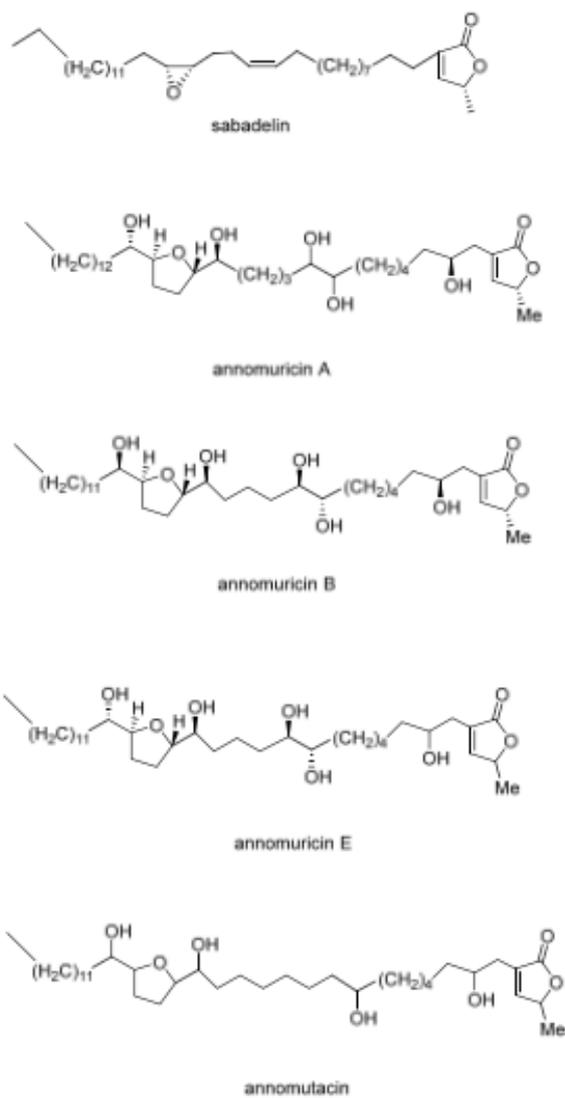


Figure 2. Cont.

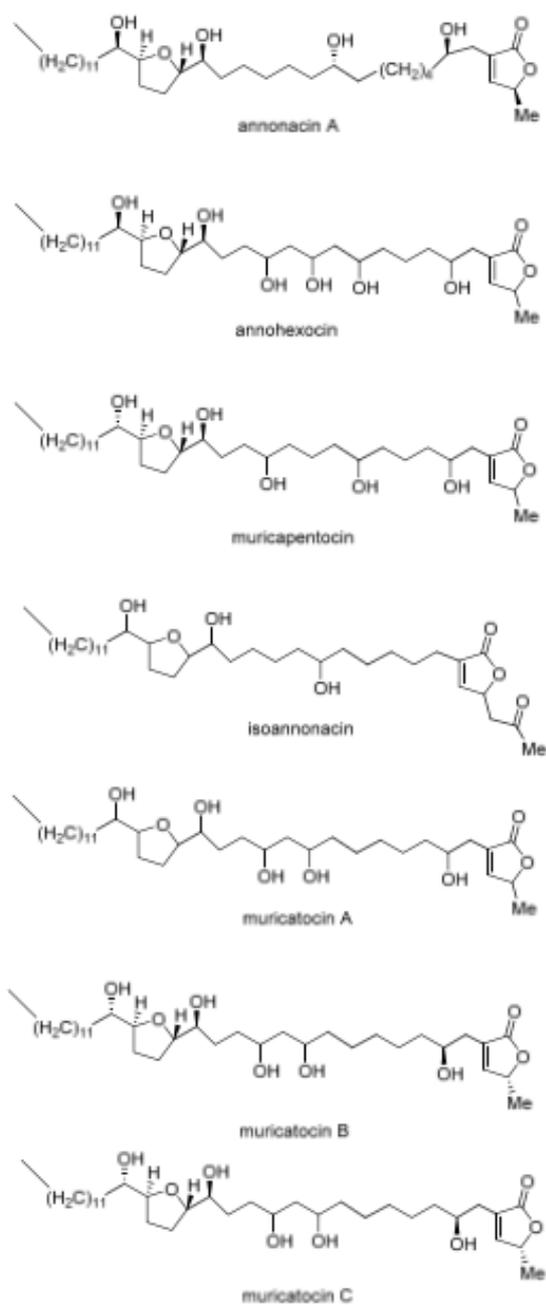
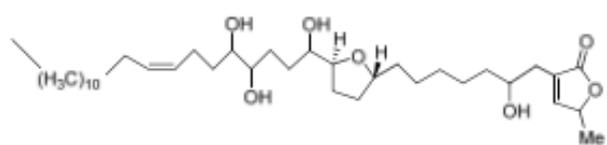
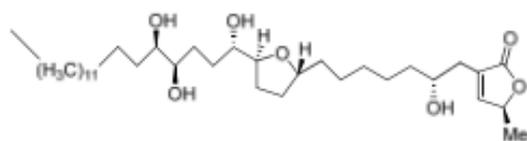


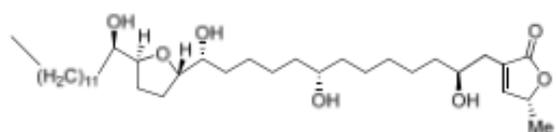
Figure 2. Cont.



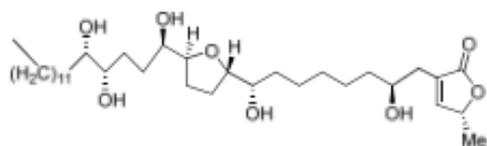
gigantetronenin



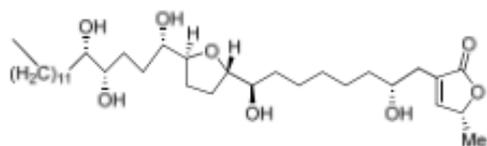
gigantetrocin A



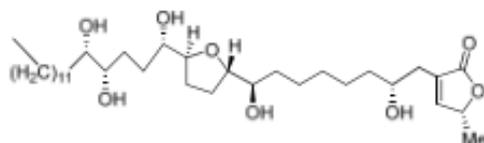
annonacin A



annopentocin A



annopentocin B



annopentocin C

Figure 2. Cont.

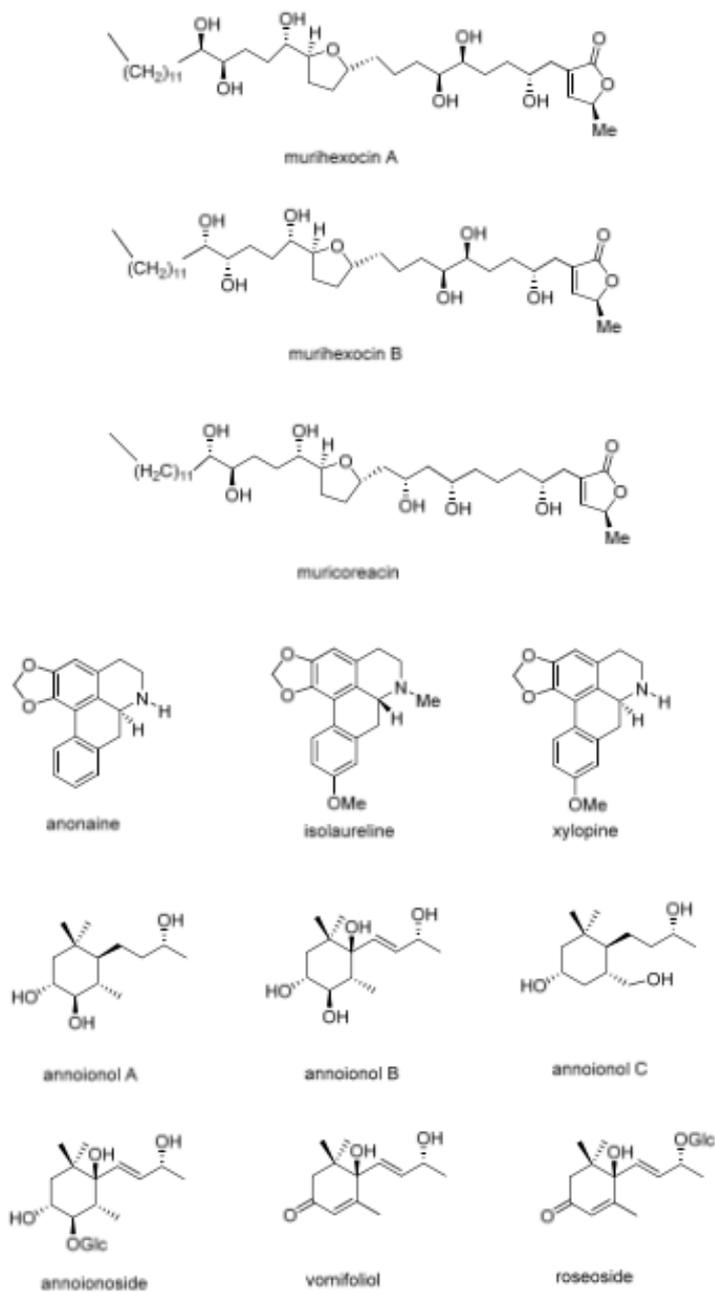


Figure 2. Cont.

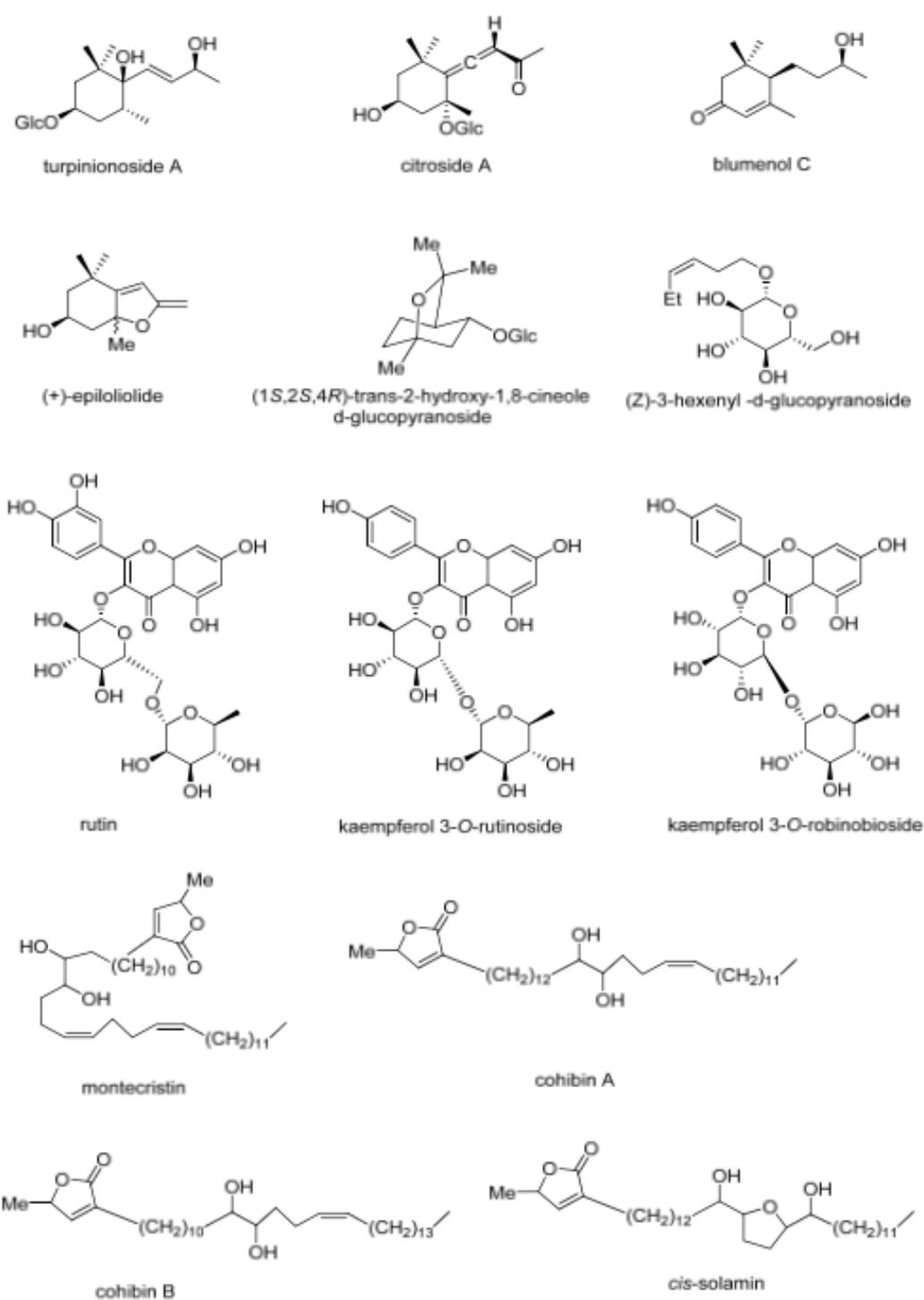


Figure 2. Cont.

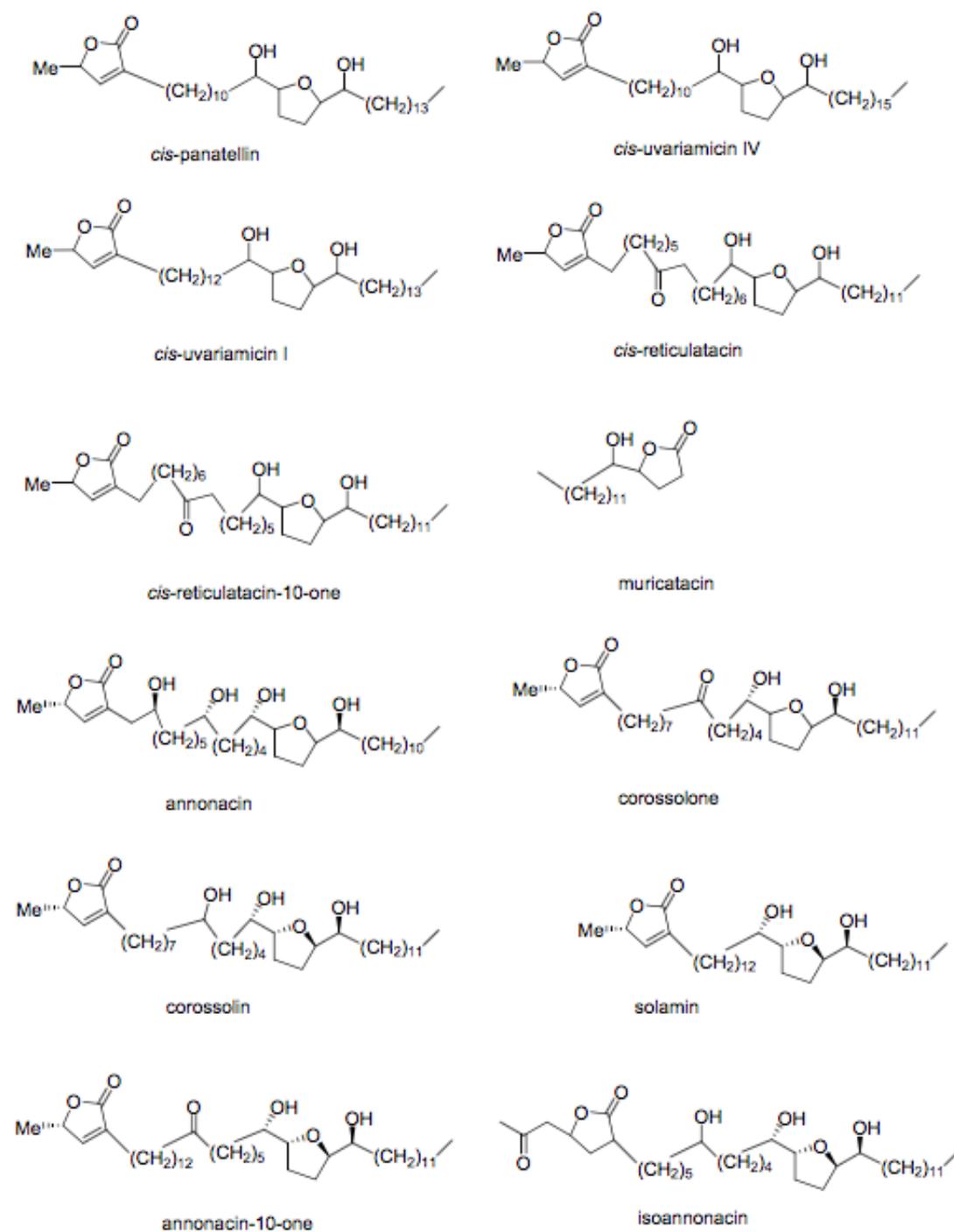


Figure 2. Cont.

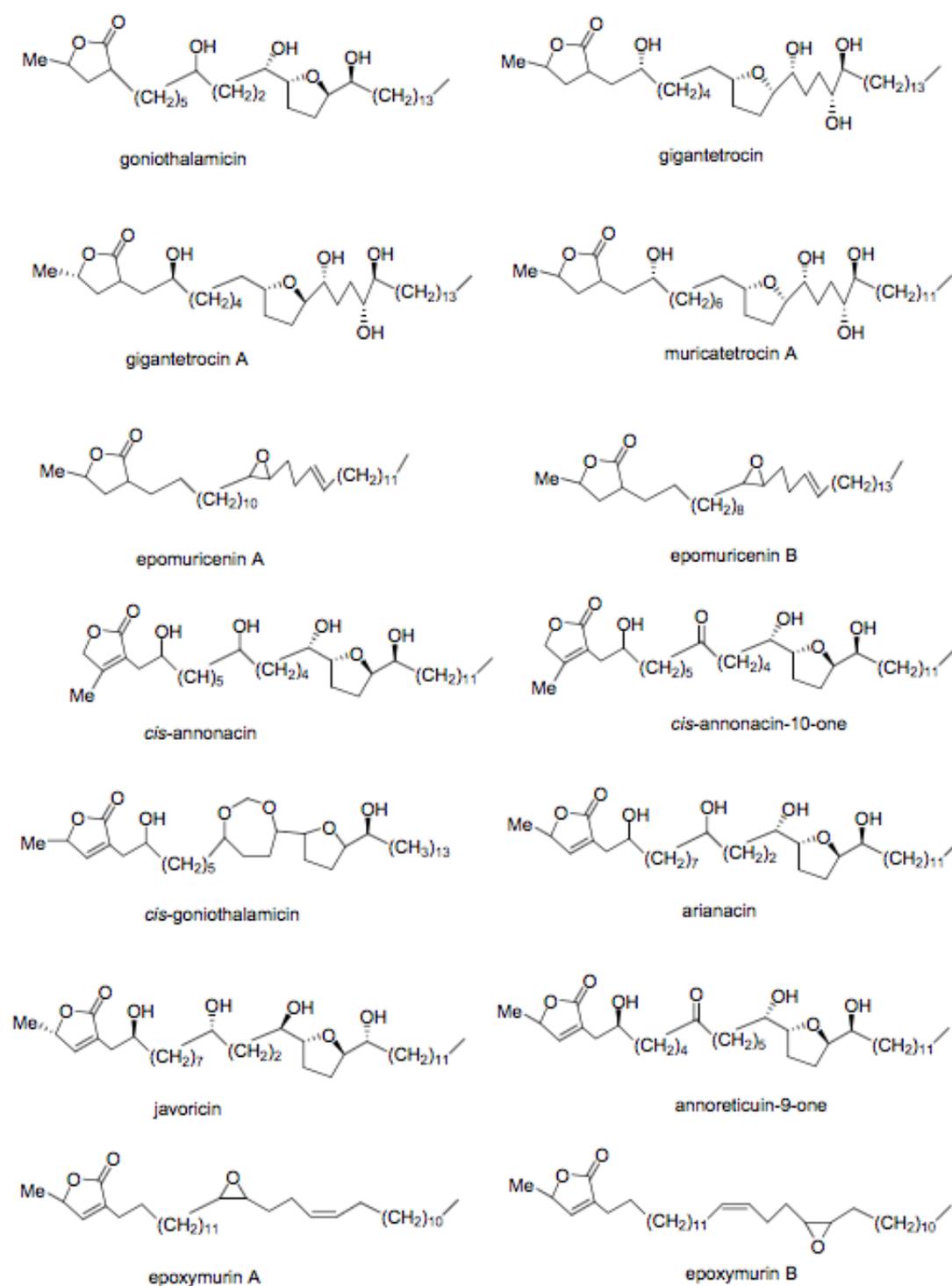


Figure 2. Chemical structures of the major compounds isolated from *Annona muricata*.

Annexe 3: Avis de l'AFSSA relatif aux risques liés à la consommation de corossol et ses préparations



LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

AFSSA – saisine n° 2008-SA-0171

Maisons-Alfort, le 28 avril 2010

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif aux risques liés à la consommation de corossol et de ses préparations

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 2 juin 2008 par la Direction générale de la santé d'une demande d'appui scientifique et technique relative au risque lié à la consommation de corossol (*Annona muricata* L.) et de ses préparations.

2. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisés (CES) « Nutrition humaine » réuni le 23 avril 2009, le 28 mai 2009, le 25 juin 2009 et le 9 juillet 2009, les éléments d'éclairage suivants peuvent être dégagés.

3. ARGUMENTAIRE

L'argumentaire de l'Afssa est fondé sur l'avis du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » dont les éléments sont présentés ci-dessous :

Contexte

Depuis 1999, sur la base d'observations menées au CHU de Pointe-à-Pitre, un lien entre la consommation de certaines plantes tropicales et la surreprésentation de syndromes parkinsoniens atypiques a été suggéré. Le CHU de Pointe-à-Pitre a observé une fréquence de l'ordre de 70 % de syndromes parkinsoniens atypiques en Guadeloupe contre 30 % pour la maladie de Parkinson, alors que ce rapport est inversé en Europe.

Le CHU de Pointe-à-Pitre a étudié plus particulièrement l'hypothèse de l'implication de la consommation d'Annonaceae dans cette pathologie et notamment la consommation de nectar, jus et infusions de corossol (*Annona muricata* L.).

L'Afssa, dans le contexte d'une approche concertée avec l'Afssaps, suggérait alors de conduire des études chez l'animal, avec diverses préparations traditionnelles de *Annona muricata* L.

Cette demande d'appui scientifique et technique repose notamment sur les travaux et publications de l'équipe du CHU de Pointe-à-Pitre et sur une thèse de Pharmacie (Champy, 2004b) étudiant les neurotoxines d'*Annona muricata* L. et leurs possibles implications dans la survenue des syndromes parkinsoniens atypiques en Guadeloupe. Trois périodes successives peuvent être distinguées dans le recueil et le traitement des informations :

- entre 1995 et 2001 : observations de cas cliniques en Guadeloupe et premières hypothèses proposées par l'équipe du CHU de Pointe-à-Pitre ;
- entre 2001 et 2005 : étude phytochimique et toxicologique de *Annona muricata* et poursuite des études épidémiologiques ;

27-31, avenue
du Général Leclerc
94701
Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 26 13
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE

1/7

- entre 2005 et 2009 : étude des mécanismes d'action de l'annonacine et implication possible de ce composé dans les syndromes parkinsoniens atypiques.

Mise en évidence d'un lien potentiel entre syndromes parkinsoniens atypiques et consommations d'annonacées

En 1999, une publication de Caparros-Lefebvre et collaborateurs a évoqué l'association de la consommation de plantes tropicales en Guadeloupe à une fréquence anormalement élevée de syndromes parkinsoniens atypiques. Sur l'ensemble des 87 cas observés dans cette publication, 65 patients présentaient ce type de syndrome.

Caparros-Lefebvre et son équipe (1999) ont noté que la majorité (94 %) des patients souffrant de PSP, 100% de ceux présentant d'autres syndromes parkinsoniens atypiques, 60% des témoins (personnes atteintes de symptômes bénins sans troubles neuro-dégénératifs) et ceux atteints de la maladie de Parkinson avaient l'habitude de consommer des fruits d'Annonaceae. Les auteurs suggéraient alors le rôle possible des Annonaceae dans ces dégénérescences.

Les Annonaceae sont des plantes à alcaloïdes isoquinoléiques, utilisées dans les Caraïbes dans l'alimentation et en médecine traditionnelle comme par exemple:

- *Asimina triloba* (L.) Dunal (asiminier ou « pawpaw »);
- *Annona squamosa* L. ou attier ou pomme cannelle : les infusions de feuilles sont consommées comme purgatif et réputées aphrodisiaques;
- *Annona muricata* L. corossolier : consommé sous forme de fruit et/ou de tisanes de feuilles considérées sédatives, somnifères et relaxantes.

A l'appui de cette hypothèse, Lannuzel et ses collaborateurs (2001) ont montré que les alcaloïdes isoquinoléiques de *Annona muricata* L., peuvent diffuser passivement dans le milieu intracellulaire et sont des inhibiteurs du transporteur de la dopamine.

En l'absence de données précises sur les habitudes de consommation des patients atteints de syndromes parkinsoniens, l'AFSSA considère que la responsabilité d'autres causes, aussi bien environnementales que génétiques, ne peut être exclue (Angibaud et al. 2004, Caparros et al. 2006, Aubeneau et al. 2008).

Données botaniques relatives à *Annona muricata* L.

Le corossol, fruit du corossolier *Annona muricata*, présente une peau vert sombre hérissée d'épines souples. L'intérieur du péricarpe, granuleux et de couleur crème, se sépare en carpelles (fruit pseudosyncarpique) avec une chair blanche riche en sucs. Un fruit peut contenir jusqu'à 200 graines (une graine par carpelle). La pulpe du fruit, peu fibreuse, peut être consommée crue ; elle peut être pressée pour en extraire un jus ou être incorporée à des sorbets. Cette pulpe peut aussi être fermentée aux Antilles, donnant une boisson rappelant le cidre.

Si plusieurs Annonaceae ont des utilisations en médecine traditionnelle, d'autres sont connues pour être toxiques et sont parfois utilisées comme insecticides naturels et ichtyotoxiques. Il est rapporté en médecine traditionnelle des utilisations de tisanes de feuilles de corossolier à des fins sédatives et antidiarrhéiques et des utilisations de graines à des fins pédiculicides et insecticides. Comme pour la plupart des Annonaceae, on trouve des alcaloïdes isoquinoléiques dans la plupart des organes de *Annona muricata* (feuilles, écorce, racines et à un moindre degré dans le fruit et les graines).

Caractéristiques chimiques et effets biologiques de différentes substances présentes dans *Annona muricata* L.

Des études phytochimiques et toxicologiques (Champy et al. 2004a, Champy, 2004b) confirment la présence d'alcaloïdes et d'acétogénines dans *Annona muricata* L.

1- Les alcaloïdes isoquinoléiques

Les estimations quantitatives et qualitatives ont montré que : (i) la teneur en alcaloïdes de la pulpe du fruit peut atteindre 0,1% ; (ii) celle du nectar est infime (15 ppm) ; (iii) les alcaloïdes présents dans les feuilles passent à 90% dans les préparations traditionnelles ; (iiii) la réticuline est la plus abondante.

Etant donné que certaines isoquinoléines sont des inhibiteurs du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale et de l' α -cétoglutarate deshydrogénase, ainsi que des perturbateurs du métabolisme et du transporteur de la dopamine. Des études *in vitro* ont appuyé cette hypothèse en montrant notamment que les alcaloïdes isoquinoléiques de *Annona muricata* L., pouvaient diffuser passivement dans le milieu intracellulaire et étaient des inhibiteurs du transporteur de la dopamine (Lannuzel et al., 2001).

Les alcaloïdes isoquinoléiques extraits des feuilles sont toxiques (apoptose) pour les cellules PC12, modèles de neurones catécholaminergiques, et inhibent la respiration mitochondriale (Champy, 2004b).

Si la cytotoxicité des alcaloïdes isoquinoléiques a été démontrée *in vitro*, les études de toxicité des alcaloïdes isoquinoléiques *in vivo* fournissent des résultats contradictoires. Le mode d'administration le plus souvent employé, à savoir des injections sous-cutanées ou intrapéritonéales, n'est pas le plus pertinent pour tester l'hypothèse d'une toxicité des alcaloïdes d'Annonaceae dans ses usages traditionnels et alimentaires (Champy, 2004b).

L'Afssa estime que ces modèles, très ciblés, ne peuvent refléter les conditions d'exposition de la population par voie orale

2- Les acétogénines

Ce sont des composés lipophiles à longues chaînes qui dérivent d'acides gras (polyacétates issus de la voie des acétates d'où cette appellation « acétogénines »). Ce sont des métabolites secondaires, caractéristiques des Annonaceae, découverts initialement dans les graines dont certaines sont connues depuis longtemps comme insecticides ou antiparasitaires. Ces composés ont la propriété d'inhiber le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale (NADH-ubiquinone oxydoréductase). A ce jour, 400 acétogénines sont répertoriées et plus d'une centaine d'acétogénines d'*A. muricata* sont connues (57 dans les graines, 34 dans les feuilles et 28 dans les racines). L'annonacine est relativement abondante dans les graines et les racines, à hauteur de 72 % du *totum* des acétogénines.

Une première étude (Lannuzel et al. 2003) a été réalisée sur des embryons de rat Wistar dont les neurones mésencéphaliques ont été isolés et mis en culture. Il a été montré une inhibition spécifique de l'activité du complexe I mitochondrial pour une concentration de 100 nM d'annonacine. La CI_{50} est estimée à environ 30 nM. Une atteinte des neurones dopaminergiques est visible pour des concentrations supérieures à 20 nM. Une comparaison sur la toxicité neuronale est réalisée avec 2 témoins positifs : la roténone¹ et le MPTP². Cette mesure d'activité cytotoxique à 24h a révélé que l'annonacine est deux fois plus toxique que la roténone (CI_{50} de 18 nM contre 34 nM) et 100 fois plus que le MPP+, métabolite du MPTP.

En 2007, des travaux plus spécifiques ont été réalisés *in vitro/vivo* (Escobar-Khondiker, 2007). Il a été montré que l'annonacine induit la mort cellulaire des neurones du striatum ainsi qu'une augmentation et une redistribution de la protéine tau pour des concentrations comprises entre 25 et 100 nM. Cette redistribution de la protéine tau résulte de l'inhibition du complexe I mitochondrial. Des effets similaires sur la protéine tau peuvent être assimilés aux observations

¹ insecticide d'origine végétal

² Le 1-méthyl-4-phénylpyridinium est utilisée comme substance de référence pour induire pharmacologiquement une pathologie de type maladie de Parkinson chez l'animal.

faites après examens anatomo-pathologiques de sujets guadeloupéens décédés de syndromes parkinsoniens atypiques (Caparros-Lefebvre et al. 2002). Il est également observé une fragmentation des microtubules qui jouent un rôle dans le transport intracellulaire des vésicules de dopamine.

L'Afssa estime que ces données in vitro confirment le mécanisme d'action de l'annonacine mais estime que ces modèles, très ciblés, qui ne peuvent pas être extrapolés aux conditions d'exposition de la population.

Différentes études *in vivo* chez l'animal ont envisagé la toxicité neurologique de l'annonacine. Le passage de la barrière intestinale par les acétogénines (lipophiles) avait déjà été démontré (Duret, 1997). Des essais d'intoxication sub-chronique sur 28 jours (injections chez le rat, dans la veine fémorale, d'annonacine à des doses de 1,26 et 7,6 mg/kg/j), ont été réalisés afin de vérifier à la fois le passage de la barrière encéphalique et ses effets (Champy et al. 2004 ; Champy, 2004b). Le comportement, la masse corporelle, la locomotion spontanée, l'instabilité posturale, l'adaptation des membres antérieurs à une translation forcée ainsi que l'apparence des différents organes (cœur, poumons, rate, reins...) n'ont pas été altérés. Les principales observations portent sur une pénétration et une accumulation d'annonacine dans le parenchyme, une baisse très significative d'ATP au niveau du cortex cérébral, une inhibition de l'activité du complexe I de même intensité (50%) que celle exercée par la roténone avec diminution de la phosphorylation oxydative. Une dégénérescence neuronale des aires dopaminergiques du mésencéphale est également observée. D'autres régions cérébrales sont modérément touchées : une perte de neurones au niveau de la zone striatale et nigrée, une vacuolisation cytoplasmique et neuronique, une perte des neurones dopaminergiques, une réduction du nombre des neurones dopaminergiques du striatum, ainsi qu'une vacuolisation cytoplasmique des interneurons cholinergiques ont été observées (Champy, 2004b).

L'Afssa considère que ces résultats expérimentaux mettent en évidence une neurotoxicité de l'annonacine in vivo.

Cependant, les résultats de l'étude d'intoxication sub-chronique à l'annonacine sur modèle animal peuvent difficilement être extrapolés à l'homme : la voie d'administration choisie (intraveineuse) diffère de la voie d'exposition humaine et les données de cinétique (biodisponibilité, métabolisme de la molécule) sont absentes.

D'autre part, l'Afssa considère que l'absence de mise en évidence chez l'animal d'un effet-dose et de définition d'une dose sans effet rend très difficile l'interprétation de cette neurotoxicité.

Données de consommation

D'après les estimations quantitatives, un consommateur de tisanes, à raison d'une tasse par jour (2 mg/tasse), peut ingérer 700 mg d'alcaloïdes totaux en un an, ce qui représente un apport de 10 mg/kg/an. Cet apport cumulé d'alcaloïdes totaux (10 mg/kg/an) peut également être atteint par un consommateur de nectar, à raison de 1 litre par semaine (Champy, 2004b).

En ce qui concerne l'annonacine, sa concentration dans le nectar commercial est de l'ordre de 100 mg/litre. Il a été montré que les acétogénines des feuilles passent dans une infusion, sans altération, à raison de 0,14 mg par tasse pour les feuilles froissées (rendement d'extraction d'environ 15%) et 0,4 mg/tasse pour les feuilles broyées (rendement d'extraction d'environ 50 %).

En 2007, un questionnaire d'enquête alimentaire *a posteriori*, concernant la consommation cumulée de *Annona muricata* L. (fruits et infusions de feuilles) pendant les 10 années précédentes a été soumis à 69 sujets malades ainsi qu'à 88 sujets non malades (Lannuzel et

al. 2007). Les consommateurs ont été classés en deux groupes : consommateurs occasionnels (consommation annuelle inférieure à 10 fruits) et forts consommateurs (consommation annuelle supérieure ou égale à 10 fruits).

Dans cette publication, les auteurs ont estimé qu'un fruit de taille moyenne ou un verre de jus de fruits apporte 15 mg d'annonacine et une tasse d'infusion 0,14 mg. La consommation déclarée a été traduite en apport d'annonacine pour une masse corporelle de 70 kg et extrapolée selon l'ancienneté de l'habitude de consommation³. Les apports cumulés, sur toute la vie écoulée, ont été estimés par les auteurs à 150 g d'annonacine chez des sujets atteints de syndromes parkinsoniens atypiques contre 20-30 g chez des sujets atteints de maladie de Parkinson ou chez les témoins sains.

Concernant les apports alimentaires en annonacine présentés ici, l'Afssa considère que leur estimation mériterait, pour en déduire les effets chez l'homme, d'être précisée par des enquêtes rigoureuses de consommation, tenant compte des teneurs présentes dans les différentes parties du végétal et dans les préparations consommées.

Éléments nécessaires à prendre en compte pour envisager des recommandations nutritionnelles

Afin de pouvoir procéder à une évaluation plus précise des risques liés à la consommation de ce type de végétal qu'encourt la population, les informations suivantes s'avèreraient nécessaires :

- une évaluation précise des teneurs en annonacine et des dérivés présents dans les végétaux concernés ainsi que des données pertinentes sur le niveau de leur consommation par la population ;
- des données de toxicité complémentaires sur l'annonacine, notamment une étude à long terme (13 semaines par voie orale).

4. CONCLUSION

Un lien entre la consommation des Annonaceae et la surreprésentation de syndromes parkinsoniens atypiques en Guadeloupe a été suggéré par l'équipe du CHU de Pointe-à-Pitre. Des études sur modèles animaux et cellulaires ont mis en évidence une neurotoxicité avérée de l'annonacine (acétogénine), et une cytotoxicité des alcaloïdes isoquinoléiques présents dans le corossol (*Annona muricata* L.).

Cependant, à ce jour, sur la base des données expérimentales disponibles, il n'est pas possible d'affirmer que les cas de syndromes parkinsoniens atypiques observés en Guadeloupe sont liés à la consommation d'Annonaceae telles que *Annona muricata* L.

Dans l'état actuel des connaissances, il n'est donc pas possible de proposer des recommandations quantitatives précises de consommation du corossol dans la population, mais les préparations à base de corossol devraient faire l'objet d'une attention particulière au regard du risque d'extraction de composés toxiques.

Compte tenu du risque neurologique potentiel de ces composés végétaux chez l'Homme, l'Afssa estime que des recherches sur l'annonacine sont nécessaires pour mieux caractériser le risque lié à la consommation de corossol, portant notamment sur :

³ Le recueil des données s'est effectué pendant des périodes de 10 années successives. Il est à noter que les auteurs ont considéré que la consommation de 2 fruits/an pendant 10 ans, la consommation de 1 fruit/an pendant 20 ans ou la consommation de 4 fruits/an pendant 5 ans sont toutes équivalentes à la consommation de 20 « fruits-année ».

- les propriétés cinétiques de la molécule (biodisponibilité orale, métabolisme...);
- sa toxicité à long terme afin de pouvoir évaluer le risque de l'exposition du consommateur à ces composés végétaux ;
- une quantification précise des apports quotidiens en annonacine.

L'AFSSA recommande de poursuivre la surveillance épidémiologique des syndromes parkinsoniens atypiques en Guadeloupe, déjà engagée, et de mettre en place, dès à présent, un suivi de toxicovigilance relatif à la consommation de corossol et d'extraits de corossol.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

MALADIE DE PARKINSON, *ANNONA MURICATA* L., COROSSOL, ANNONACINE, PLANTES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Angibaud G, Gaultier C, Rascol O (2004) Atypical parkinsonism and Annonaceae consumption in New Caledonia, *Mov Disord* 19, 603-4.
- Aubeneau L, Bohu PA, Hannequin D, Maltête D (2008) Syndrome parkinsonien chronique chez un homme exposé pendant 10 ans à des pulvérisation d'insecticides, *Rev Neurol*, 164, 374-6.
- Caparros-Lefebvre D, Elbaz A (1999) Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case-control study. Caribbean Parkinsonism Study Group, *Lancet*, 354, 281-6.
- Caparros-Lefebvre D, Sergeant N, Lees A, Camuzat A, Daniel S, Lannuzel A, Brice A, Tolosa E, Delacourte A, Duyckaerts C (2002) Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy, *Brain*, 1215, 801-11.

- Caparros-Lefebvre D, Steele J, Kotake Y, Ohta S (2006) Geographic isolates of atypical Parkinsonism and tauopathy in the tropics: possible synergy of neurotoxins, *Mov Disord.*, 21, 1769-71.
- Champy P, Höglinger G U, Féger J, Gleye C, Hocquemiler R, Laurens A, Guérineau V, Laprévotte O, Medja F, Lombès A, Michel P, Lannuzel A, Hirsch E C, Ruberg M (2004a) Annonacin, a lipophilic inhibitor of mitochondrial complex I, induces nigral and striatal neurodegeneration in rats: possible relevance for atypical parkinsonism in Guadeloupe, *J Neurochem*, 88, 63-9.
- Champy P (2004b) "Etude chimique et biologique des neurotoxines d'*Annona muricata* L.(Annonaceae) pouvant être impliquées dans la survenue des parkinsonismes atypiques en Guadeloupe", Thèse de Doctorat de l'Université Paris XI, 30 novembre 2004.
- Duret P (1997) Etude chimique et biologique des acétogénines des racines d'*Annona cherimolla* et des graines d'*Annona Atemoya* (Annonaceae), Thèse de Doctorat de l'Université Paris XI, Chatenay Malabry, 1997.
- Escobar-Khondiker M, Höllerhage M, Muriel M P, Champy P, Bach A, Depienne C, Respondek G, Yamada E S, Lannuzel A, Yagi A, Yagi T, Hirsch E C, Oertel W, Jacob R, Michel P P, Ruberg M, Höglinger G U (2007) Annonacin, a Natural Mitochondrial complex I Inhibitor, Causes Tau Pathology in cultured Neurons, *The J Neurosci*, 27, 7827-37.
- Hirano A, Malamud N, Kurland LT (1961) Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. II : pathological features, *Brain*, 84, 662-79.
- Lannuzel A, Michel PP, Caparros-Lefebvre D, Abaul J, Hocquemiller R, Ruberg M (2001) Toxicity of Annonaceae for dopaminergic neurons : potential role in atypical parkinsonism in Guadeloupe, *Mov Disord*, 15 (Suppl.3), 28-35.
- Lannuzel A, Michel PP, Höglinger G U, Champy P, Jousset A, Medja F, Lombès A, Darios F, Gleye C, Laurens A, Hocquemiler R, Hirsch E C, Ruberg M (2003) The mitochondrial complex I inhibitor annonacin is toxic to mesencephalic dopaminergic neurons by impairment of energy metabolism, *Neurosciences*, 121, 287-96.
- Lannuzel A, Höglinger G U, Verhaeghe S, Gire L, Belson S, Escobar-Khondiker M, Poullain P, Oertel W H, Hirsch E C, Dubois B, Ruberg M (2007) Atypical parkinsonism in Guadeloupe: a common risk factor for two closely related phenotypes? *Brain*, 130, 816-27.

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Salima ZINE

LE COROSSOL (*ANNONA MURICATA* L.) ET SES PROPRIÉTÉS THERAPEUTIQUES : ÉTAT DES LIEUX

Résumé

Les patients confrontés au diagnostic de cancer recherchent souvent des thérapeutiques complémentaires en plus des traitements médicaux conventionnels. Les options thérapeutiques naturelles sont en vogue et représentent pour les patients, des alternatives séduisantes. Le corossol (*Annona muricata* L.), déjà largement utilisé en médecine traditionnelle dans les régions tropicales, est de plus en plus vendu sur internet (feuilles, poudre, gélules et autres) principalement en raison des propriétés anticancéreuses qui lui seraient attribuées. Dans ce mémoire de thèse, nous faisons un état des lieux des connaissances scientifiques concernant le corossol. En effet, des études scientifiques portant sur les diverses propriétés thérapeutiques d'*Annona muricata*, ont été réalisées, afin de confirmer ou d'infirmer son utilisation en médecine traditionnelle. De plus, le potentiel cytotoxique de cette plante est analysé, à travers plusieurs études, que ce soit *in vitro* ou *in vivo* sur modèle animal. Cette plante présente une composition chimique particulière, car elle est riche en acétogénines d'*Annonaceae*. Ces composés phytochimiques, exclusivement présents chez les espèces de la famille des *Annonaceae*, pourraient être en grande partie responsables des activités biologiques conférées à cette plante. Mais les acétogénines pourraient également être responsables de neurotoxicité, le corossol ayant été associé à une prévalence élevée de syndromes parkinsoniens atypiques. Au vu de l'offre commerciale, des propriétés bioactives de cette plante mais également de sa toxicité, nous avons abordé sa réglementation et étudié l'avis des Agences sanitaires.

Mots Clés : Corossol, *Annona muricata*, *Annonaceae*, acétogénines, cytotoxicité, neurotoxicité, syndrome parkinsonien atypique

Composition du jury :

Docteur Serge KRIVOBOK, Docteur en Pharmacie et Maître de Conférences en Botanique et Biologie Végétale (Directeur de thèse)

Dr Nathalie FOUILHE, Docteur en pharmacie, Pharmacien hospitalier

Dr Gilles CORJON, Docteur en pharmacie

Dr Maria RAOOF AL NAASAN, Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine

Adresse : [Données à caractère personnel]

Filière : Officine