

République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département d'Agroalimentaire



Projet de Fin d'Etudes
Dans le cadre de l'arrêté ministériel 1275
« Un diplôme, une startup / micro entreprise ou brevet d'invention »
Pour l'obtention du diplôme de Licence/Master
Filière : Science Alimentaire
Spécialité : Technologie Agroalimentaire et contrôle de qualité

Eau détox d'*Annona Muricata* Linné.

Soutenu le : 05/06/2023

Présenté Par :

1/ Djemai Feryal Wassila

M2 Département
d'Agroalimentaire

Devant le jury composé de :

Dr. **Bennabi Farid (MCA)**
Dr. **Belhacini Fatima (MCA)**
Dr. **Ghorzi Hafida**

Dr. **Bemmoussat Chems eddine (MCB)**

Dr. **Khalfa Ali (MCB)**
Dr. **Chihab Mounir (MCB)**

UAT.B.B (Ain Témouchent) **Président**
UAT.B.B (Ain Témouchent) **Examineur**
CACQE (Ain Témouchent) **Représentant**
socio-économique
UAT.B.B (Ain Témouchent) **Représentant de**
l'incubateur
UAT.B.B (Ain Témouchent) **Encadreur**
UAT.B.B (Ain Témouchent) **Co-Encadreur**

Année Universitaire 2022/2023

Remerciements

Nous adressons une profonde reconnaissance au **Dr. Khalfa Ali**, maitre de conférences à l'université -Belhadj Bouchaib- d'Aïn-Témouchent, pour la formation qu'elle nous a assuré. On le remercie pour ses enseignements pédagogiques et scientifiques.

Nous remercions également **Dr. Chihab Mounir**, maitre de conférences à l'université -Belhadj Bouchaib- d'Aïn-Témouchent, on le remercie pour ses enseignements qui nous ont beaucoup aidés à nous construire intellectuellement.

On souhaite témoigner nos remerciements aussi aux membres de notre jury, **Dr. Bennabi Farid; Dr. Belhacini Fatima ; Dr. Bemmoussat Chems eddine et Dr. Ghorzi Hafida** qui nous a fait l'honneur de siéger dans notre jury, hommages respectueux.

Nous remercions également tous les Enseignants du département d'Alimentaires et particulièrement à ceux du parcours Sciences Alimentaires ainsi que tous les étudiants de la Promotion 2022-2023.

Enfin Nous remercions tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à réaliser ce travail.

DÉDICACE

Je tiens à remercier ALLAH

De m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.

Je tiens à dédier cet humble travail à:

Mes très chers parents, mon papa décédé que dieu garde son âme dans son vaste paradis, et ma tendre mère que dieux la garde, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fier.

Ma sœur Amina, mon alliée de tous les temps qui m'a toujours soutenue dans toutes les phases de ma vie et qui a sacrifié pour nous. Je t'aime mon ange.

Mon âme sœur Rihem, mille mercis pour votre amour et votre soutien durant les moments difficiles j'oublierai jamais notre souvenirs ensemble, je t'aime passionnément.

Mon cher frère Mohamed Amine, mon bras droit

Ma chère tante Badouri, ma deuxième maman que dieux la protège.

Ma grande famille Djemai et Yahiaoui

À mes chers professeurs, notre encadrant dr Khalfa Ali et dr Chihab Mounir, je suis reconnaissante merci pour vos conseils et vos suivis.

Mon Binôme Mekadid Achouak « je t'en remercie jamais assez » et Doukali Zineb Amel « merci ma chérie » je vous aime mes amies.

A mes collègues de promotion Agro-alimentaire 2023.

Doukali Zineb Amel

Résumé

La Graviola (*Annona muricata* Linné.) est une plante originaire d'Amérique du Sud, qui a longtemps été utilisée en médecine traditionnelle pour traiter diverses affections, y compris le cancer.

Les chercheurs ont examiné les composants de la plante et ont découvert que certains d'entre eux, tels que les acétogénines, ont des propriétés antitumorales.

Plusieurs études in vitro et sur des animaux ont montré que la Graviola peut inhiber la croissance de diverses lignées de cellules cancéreuses, y compris celles du sein, de la prostate, du foie et du pancréas. Cependant, peu d'études cliniques ont été menées sur l'efficacité de la Graviola chez l'homme.

En conclusion, bien que la Graviola puisse présenter des propriétés anticancéreuses prometteuses, il est nécessaire de mener davantage de recherches pour déterminer son efficacité et sa sécurité chez l'homme. Les patients atteints de cancer doivent toujours discuter avec leur médecin avant de prendre des suppléments ou de modifier leur régime alimentaire.

Mots clé: *Annona muricata* Linné. Graviola, cancer, traitement, médecine traditionnelle, guérison, prévention.

ملخص

جرافيوولا أو أنونا موريكاتا هو نبات موطنه أمريكا الجنوبية ، يستخدم منذ فترة طويلة في الطب التقليدي لعلاج الأمراض المختلفة ، بما في ذلك السرطان. قام الباحثون بفحص مكونات النبات ووجدوا أن بعضها ، مثل الأسيتوجينين ، لها خصائص مضادة للأورام.

أظهرت العديد من الدراسات المخبرية والحيوانية أن الجرافيوولا يمكن أن يمنع نمو سلالات الخلايا السرطانية المختلفة ، بما في ذلك الثدي والبروستاتا والكبد والبنكرياس. ومع ذلك ، تم إجراء عدد قليل من الدراسات السريرية حول فعالية الجرافيوولا في البشر.

في الختام ، على الرغم من أن الجرافيوولا قد يُظهر خصائص واعدة مضادة للسرطان ، إلا أن هناك حاجة إلى مزيد من البحث لتحديد فعاليته وسلامته لدى البشر. يجب على مرضى السرطان دائمًا التحدث إلى طبيبيهم قبل تناول أي مكملات أو تغيير نظامهم الغذائي.

الكلمات المفتاحية : *Annona muricata* Linné ، جرافيوولا ، السرطان ، العلاج ، الطب التقليدي ، الشفاء ، الوقاية.

Abstract

Graviola *Annona muricata* is a plant native to South America, which has long been used in traditional medicine to treat various ailments, including cancer. Researchers have examined the components of the plant and found that some of them, such as acetogenins, have antitumor properties.

Several in vitro and animal studies have shown that Graviola can inhibit the growth of various cancer cell lines, including those of the breast, prostate, liver, and pancreas. However, few clinical studies have been conducted on the effectiveness of Graviola in humans.

In conclusion, although Graviola may show promising anti-cancer properties, more research is needed to determine its effectiveness and safety in humans. Cancer patients should always talk to their doctor before taking any supplements or changing their diet.

Keywords: *Annona muricata* Linné., Graviola, Cancer, treatment, traditional medicine, healing, prevention.

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Abréviations

Introduction.....	01
-------------------	----

Revue Bibliographique

Chapitre I. *Annona muricata* Linné.

I.1. Historique	04
I.2. Les plantes médicinales en Algérie	04
I.3. La médecine traditionnelle en Algérie	05
I.3.1. L'origine des plantes médicinales	05
I.3.1.1. Les Plantes spontanées	06
I.3.1.2 Les Plantes cultivées	06
I.4. Descriptions botanique.....	06
I.5. Classification	10
I.6. Composition chimique	12
I.6.1. Acétogènes	12
I.6.2. Alcaloïdes.....	13
I.6.3. Autres composés.....	15
I.6.4. Huile essentielle	16
I.7. Valeur nutritionnelle	17
I.8. Intérêt et Importance des plantes médicinales	17
I.9. Propriétés thérapeutiques d' <i>Annona muricata</i> L.....	18
I.9.1. Activité anti-tumorale	18
I.9.2. Activité antidiabétique et antilipidémique	19
I.9.3. Activité anti-inflammatoire et antioxydante.....	20
I.9.4. Activité Gastroprotectrice	20
I.9.5. Activité cicatrisante.....	21
I.9.6. Activité hypotensive	21
I.9.7. Activités antivirales et antibactériennes	21
Chapitre II. <i>Annona muricata</i> Linné. et sa fonctionnalité sur la cellule cancéreuse...	24 25
Chapitre II. <i>Annona muricata</i> Linné. et sa fonctionnalité sur la cellule cancéreuse.....	25
Partie 1 : Le Cancer.....	25

II .1. Définition	25
II .2. Situation Épidémiologique.....	27
II .3. Traitements du cancer.....	28
II .3.1. Chimiothérapie.....	28
II .3.2. Immunothérapie.....	28
II .3.3. Chirurgie.....	29
II .3.4. Radiothérapie	29
II .4. Effets indésirables de traitement du cancer.....	29
II .4.1. Les effets secondaires de la chimiothérapie	29
II .4.2. Les effets secondaires d'une radiothérapie.....	30
II .4.3. Les effets secondaires d'une Immunothérapie.....	30
II .4.4. L'anémie liée au traitement	30
II .4.5. L'asthénie.....	30
II .5. Soutien psychologique.....	31
Partie 2 : La fonctionnalité d' <i>Annona muricata</i> Linné. sur la cellule cancéreuse	31
II .2.1. Phytothérapie et cancer.....	31
II .2.2. Rôle d' <i>Annona muricata</i> contre divers types de cancer.....	31
II .2.2.1. Carcinome pulmonaire.....	31
II .2.2.2. Carcinome de la prostate et du sein.....	32
II .2.2.3. Cancer de l'ovaire, de l'utérus, de la vessie et de la peau.....	32
II .2.2.4. Carcinome du côlon.....	32
II .2.2.5. Malignités hématologiques.....	
II.2.3. Rôle de l'eau détox obtenue à partir d'une infusion des feuilles d' <i>Annona muricata</i> L.....	33
	34
	35
Chapitre III. La culture d'<i>Annona muricata</i> Linné.....	
III. 1. Condition écologiques	35
III. 1.1. Climat	35
III. 1.2. Saison	35
III. 1.3. Sol	36
III. 2. Distribution et culture de la plante	36
III. 2.1. Distribution	37
III. 2.2. Culture	38
III. 2.3. Techniques culturales	38

III. 2.3.1. Préparation du terrain	38
III. 2.3.2. Densité de la plantation	39
III. 2.3.3. Mise en terre des plants	39
III. 2.3.4. Entretien de la plantation	39
III. 2.3.5. Entretien du sol entre les lignes	40
III. 2.3.6. Fertilisation	40
III. 2.3.7. Les tailles	40
III. 2.3.8. Irrigation	40
III. 2.3.9. Récolte	41
III. 3. Plantation	42
III. 4. Entretien	43
III. 5. Rendement.....	43
III. 6. Conservation et exportation	43
III. 7. Maladies et insectes nuisibles	44
Conclusion	46
Références Bibliographiques	56
Annexe	

Liste des tableaux

Tableau 1 : Taxonomie d' <i>Annona muricata</i> . L.....	11
Tableau 2 : Liste des alcaloïdes retrouvés dans <i>Annona muricata</i>	15
Tableau 3 : Concentrations des minéraux dans différentes parties d' <i>A. muricata</i>	16
Tableau 4 : Valeur nutritive pour 100g de fruit.....	17
Tableau 5 : Saisons de récolte du corossol en fonction des régions du Monde.....	38

Liste des figures

Figure 1 : Feuilles d' <i>Annona muricata</i> . L.....	7
Figure2 : Fleur d' <i>Annona muricata</i> . L.....	8
Figure3 : Fruit d' <i>Annona muricata</i> . L.....	8
Figure 4 : Graine et pulpe d' <i>Annona muricata</i> . L.....	9
Figure 5 : Caractéristiques botaniques des différentes parties d' <i>Annona muricata</i> .L....	9
Figure 6 : Composés d'acétogénine chez <i>A. muricata</i> . (a) Structure linéaire, (b) époxy acétogénine, (c) mono THF, (d) mono tétrahydrofurane, mono tétrahydropyrane acétogénine, (e) bis acétogénine non adjacente au THF, (f) et bis acétogénine adjacente au THF.....	13
Figure 7 : Les alcaloïdes les plus abondants chez <i>A. muricata</i> : (a) coreximine et (b) réticuline.....	14
Figure 8: Mécanisme d'action d' <i>A. muricata</i> sur l'effet anti-diabétique.....	19
Figure 9 : Mécanismes antiulcéreux d' <i>A. muricata</i>	20
Figure 10: L'extrait antifongique d' <i>Annona muricata</i> L. (corossol) cible l'enveloppe cellulaire de <i>Candida albicans</i> multirésistant aux médicaments.....	22
Figure 11: Distribution des activités pharmacologiques d' <i>A. Muricata</i>	22
Figure 12: Effets pharmacologiques d' <i>A. muricata</i> avec ses composés bioactifs et son mécanisme.....	23
Figure 13: Classement national du cancer comme cause de décès à moins de 70 ans en 2019. Le nombre de pays représentés dans chaque groupe de classement est inclus dans la légende. Source : Organisation mondiale de la santé.....	26
Figure 14: Les composés contenus dans <i>A. muricata</i> et leur mécanisme pour contre-attaquer les cellules cancéreuses.....	32
Figure 15: Distribution de la carte de l' <i>Annona muricata</i>	36
Figure 16 : Arbre d' <i>Annona muricata</i>	37

Abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

APC : Antigène par des cellules présentatrices d'antigène

ARN : Acide ribonucléique

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

Bak/ Bcl-2 : Proteine pro-apoptotique

BCR-ABL1 : L'anomalie chromosomique la plus fréquente dans les LAL de l'adulte

CB : Breast Cancer

CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle

CVEM : Les tumeurs infiltrantes du muscle

CVSEM : Les tumeurs non infiltrantes

EBM: Evidence-based medicine

FMCHGE : Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie.

GC: Gas chromatography

GC-MS: Gas chromatography-mass spectrometry

g/dl: Taux d'hémoglobine

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

HPV: Human Papillomavirus

5-HT1A: Serotonin 1A receptor

INDC: Intended Nationally Determined Contributions

IFN- α : Interféron alfa

INPN : Inventaire National du Patrimoine Naturel

INCa : Institut National Du Cancer

MAC : Médecines alternatives et complémentaires

MAI : Les maladies auto-immunes

MiARN : microARN

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PADN : Plasmidique ADN

PCa : Plan de Continuité d'Activité

PVVIH : personnes vivant avec le VIH

RCC : Rupture conventionnelle collective

RMN : Spectroscopie

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

siARN : Les petits ARN

TEP : Tomographe par Emission de Positrons

TFO : Tumeurs frontières de l'ovaire

THF : Cycle tétrahydrofurannique

VHL: Von Hippel-Lindau

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Introduction

La fonctionnalité d'*Annona muricata* Linné, également connue sous le nom de corossol, a suscité un intérêt croissant en tant que traitement potentiel pour les malades atteints du cancer. Cette plante, qui pousse dans les régions tropicales, est utilisée depuis des siècles pour ses propriétés médicinales.

Ces dernières années, des études ont suggéré que les extraits d'*Annona muricata* Linné pourraient avoir des effets bénéfiques sur les cellules cancéreuses, tout en préservant les cellules saines.

Dans cette mémoire, nous examinerons les résultats de recherches récentes sur la culture et l'utilisation d'*Annona muricata* dans le traitement du cancer. Nous examinerons également les mécanismes d'action possibles de la plante, ainsi que les effets secondaires et les précautions à prendre lors de son utilisation.

Nous discuterons également de la faisabilité d'utiliser *Annona muricata* comme traitement complémentaire ou alternatif pour les patients atteints de cancer.

Enfin, Dans cette mémoire, nous examinerons les résultats de recherches récentes sur l'utilisation de l'eau détox à partir d'une infusion des feuilles d'*Annona muricata* dans le traitement du cancer.

Revue Bibliographique



Chapitre I

Annona muricata Linné.

Chapitre I : *Annona muricata* Linné.

I.1. Historique

Depuis des millénaires, tous les peuples ont élaboré des médecines selon leurs intelligences, leurs génies, leur conception culturelle de la santé, de la maladie et les rapports qu'ils entretenaient avec leur environnement. L'utilisation des plantes médicinales à des fins thérapeutiques est une pratique aussi vieille que l'histoire de l'humanité. Le premier texte connu sur la médecine par les plantes est gravé sur une tablette d'argile, rédigé par les Sumériens en caractères cunéiformes 3000 ans av. J.-C. ; Ils utilisaient des plantes tel le myrte, le chanvre, le thym et le saule en décoctions filtrées.

Ainsi, même actuellement, malgré le progrès de la pharmacologie, l'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement, en l'absence d'un système médical moderne. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, plus de 80% des populations africaines ont recours à la médecine et à la pharmacopée traditionnelle pour faire face aux problèmes de santé. Le continent africain regorge des plantes médicinales très diversifiées.

C'est alors que les chimistes ont réussi à isoler les principes actifs de certaines plantes importantes (la quinine du quinquina, la digitaline de la digitale, etc..). Poursuivant leurs recherches au début du XXe siècle, ils ont fabriqués des molécules synthétiques. Aujourd'hui, les plantes ont montrés leurs efficacités thérapeutiques prouvées et leurs bienfaits incontestables pour notre santé (**Newman *et al*, 2000**).

I.2. Les plantes médicinales en Algérie

L'Algérie couvre une surface de 2.381.741 km² ; c'est le plus grand pays d'Afrique. Deux chaînes montagneuses importantes, l'Atlas Tellien au Nord et l'Atlas Saharien au Sud, séparent le pays en trois types de milieu qui se distinguent par leur relief et leur morphologie, donnant lieu à une importante diversité biologique. Les plantes poussent en abondance dans les régions côtières, montagneuses et également sahariennes. Ces plantes constituent des remèdes naturels potentiels qui peuvent être utilisés en traitement curatif et préventif. En Algérie l'usage de plantes

médicinales est une tradition de loin. Elles ont eu une grande influence et occupe une place importante dans la vie quotidienne des algériens, on peut observer cette influence même sur les timbres postaux (**Abdelaziz, 2016**).

L'Algérie comprend plus de 600 espèces de plantes médicinales et aromatiques, le Hoggar compte une flore de 300 espèces dont plus d'un quart ont un usage médicinal traditionnel qui se trouvent en un état précaire avec les autres plantes suite aux effets de sécheresse excessive accentuée par l'activité mal raisonnée de l'homme.

On peut classer les plantes médicinales comme une ressource naturelle renouvelable, c'est à dire, que l'apparition ou la disparition des plantes, se fait périodiquement et continuellement dans des saisons définies par la nature (**Mokkadem, 1999**).

I.3. La médecine traditionnelle en Algérie

En Algérie, les plantes occupent une place importante dans la médecine traditionnelle; une pharmacie au ciel ouvert, qui elle-même est largement employée dans divers domaines de santé. Des publications anciennes et récentes révèlent qu'un grand nombre de plantes médicinales sont utilisées pour le traitement de nombreuses maladies. L'Algérie bénéficie d'un climat très diversifié; quatre saisons, les plantes poussent en abondance dans les régions côtières, montagneuses et également sahariennes. Ces plantes constituent des remèdes naturels potentiels, qui peuvent être utilisés en traitement curatif et préventif.

Dans les grandes villes, il existe des herboristes, essentiellement au niveau des marchés, la clientèle est attirée par la personnalité du vendeur. En effet, certains herboristes ont l'assurance du thérapeute, n'hésitent pas à faire référence à des ouvrages internationaux (d'Europe, d'Amérique, ou du Moyen-Orient); ils délivrent oralement, de véritables ordonnances, avec posologie, durée de traitement et voie d'administration. Des chiffres recueillis auprès du Centre national du registre de commerce, montrent qu'à la fin de 2009, l'Algérie comptait 1926 vendeurs spécialisés dans la vente d'herbes médicinales, dont 1393 sédentaires et 533 ambulants. La capitale en abritait, à elle seule, le plus grand nombre avec 199 boutiques, suivie de la wilaya de Sétif (107 boutiques), Bechar (100 boutiques) et El Oued avec 60 boutiques (**Boumediou et al., 2017**).

I.3.1. L'origine des plantes médicinales

Elle porte sur deux origines à la fois. En premier lieu les plantes spontanées dites "sauvages" ou "de cueillette", puis en second les plantes cultivées (**Chabrier, 2010**).

I.3.1.1. Les Plantes spontanées

Beaucoup de plantes médicinales importantes se rencontrent encore à l'état sauvage. Les plantes spontanées représentent encore aujourd'hui un pourcentage notable du marché, leur répartition dépend du sol et surtout du biotope (humidité, vent, température et l'intensité de la lumière... etc.). Dans certain cas, certaines plantes se développent dans des conditions éloignées de leur habitat naturel (naturel ou introduite). Dans ce cas leur degré de développement en est modifié, ainsi que leur teneur en principes actifs (**Chabrier, 2010**).

I.3.1.2 Les Plantes cultivées

Pour l'approvisionnement de marché des plantes médicinales et la protection de la biodiversité floristique, le reboisement des plantes médicinales est indispensable:

- Disponibilité des plantes sans besoin d'aller dans la forêt pour détruire les espèces sauvages.
- Apports substantiels de revenus pour les paysans qui les cultivent.
- Disponibilité prévisible des plantes médicinales au moment voulu et en quantité voulue.
- Disponibilité et protection des plantes actuellement rares ou en voie de disparition dans la nature.
- Contrôle plus facile de la qualité, de la sécurité et de la propreté des plantes.

La teneur en principes actifs d'une plante médicinale varie avec l'organe considéré, mais aussi avec l'âge de la plante, l'époque de l'année et l'heure de la journée. Il y a donc une grande variabilité dont il faut tenir compte pour récolter au moment le plus opportun (**Bouacherine et al., 2017**).

I.4. Distribution et descriptions botanique

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. 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 (**Orwa et al., 2009**).

Annona muricata est un arbre fruitier tropical de basse altitude de la famille des Annonacées que l'on trouve dans les forêts tropicales d'Afrique, d'Amérique du Sud et d'Asie du Sud-Est. *A. muricata*, communément appelée corossol, Graviola, guanabana ou papaye brésilienne, a de grandes feuilles brillantes vert foncé, avec des fruits verts comestibles en forme de cœur. Des épines douces et incurvées recouvrent la peau coriace des fruits, chacun pouvant contenir de 55 à 170 graines noires réparties dans une chair blanche crémeuse avec un arôme et une saveur caractéristiques. Toutes les portions (feuilles, péricarpe, fruits, graines et racines) d'*A. muricata* ont été utilisés en médecine traditionnelle, mais les plus largement utilisés dans les préparations de décoctions médicales traditionnelles sont les écorces de tige, les racines, les graines et les feuilles (**Coria-Téllez et al., 2016**). Ont rapporté 212 composés bioactifs dans des extraits d'*A. muricata*. Des rapports dans la littérature indiquent que soixante-quatorze de ces composés bioactifs présentent une variété d'effets anticancéreux dans des cultures cellulaires précliniques et des systèmes de modèles animaux (**Figure1**) (**Rady et al., 2018**)



Figure1 : Feuilles d'*Annona muricata*. L(Le ven, 2012).

Les fleurs du corossolier sont beaucoup plus grandes que celles des autres espèces de la famille des annonées, avec une longueur de 3,2 à 3,8 cm (Pinto *et al.*, 1996). Elles peuvent émerger n'importe où sur le tronc et les branches. De forme triangulaire-conique, elles disposent de trois pétales charnus de couleur jaune-vert, légèrement étalés à l'extérieur et couvrant entre eux trois autres gros pétales de couleur jaune-pâle (**Figure 2**).



Figure2: Fleur d'*Annona muricata. L* (Le ven, 2012).

Les fruits, ovoïdes, verts ou vert-jaunâtres, longs de 15 à 20 cm, peuvent peser plus de 2 kg; ils portent de nombreuses épines charnues, recourbées, non piquantes; renferment une pulpe blanche, crémeuse, fibreuse, agréablement parfumée, d'un goût nettement acide et contenant des graines noires de forme plus ou moins allongée et aplatie (Pinto *et al.*, 2005). Les graines dispersées dans la pulpe sont toxiques. Leur taille varie de 1 à 2 cm de longueur et de 0,33 à 0,59 g en poids, avec une couleur noire peu après la récolte, mais devient brun- foncé plus tard (Figure 3) (Pinto *et al.*, 1996).



Figure3 : Fruit *d'Annona muricata. L* (Le ven, 2012).

Le fruit peut se séparer en carpelles et l'endocarpe, blanc crème, a un aspect granuleux. Dans chaque carpelle fertile on trouve une graine noire ovale, aplatie, dure et lisse, mesurant de 1 à 2 cm de long. Un gros fruit peut contenir de quelques dizaines à 200 graines (**Figure 4 et 5**) (Badrie, 2010).



Figure 4 : Graine et pulpe d'*Annona muricata. L* (Le ven, 2012).

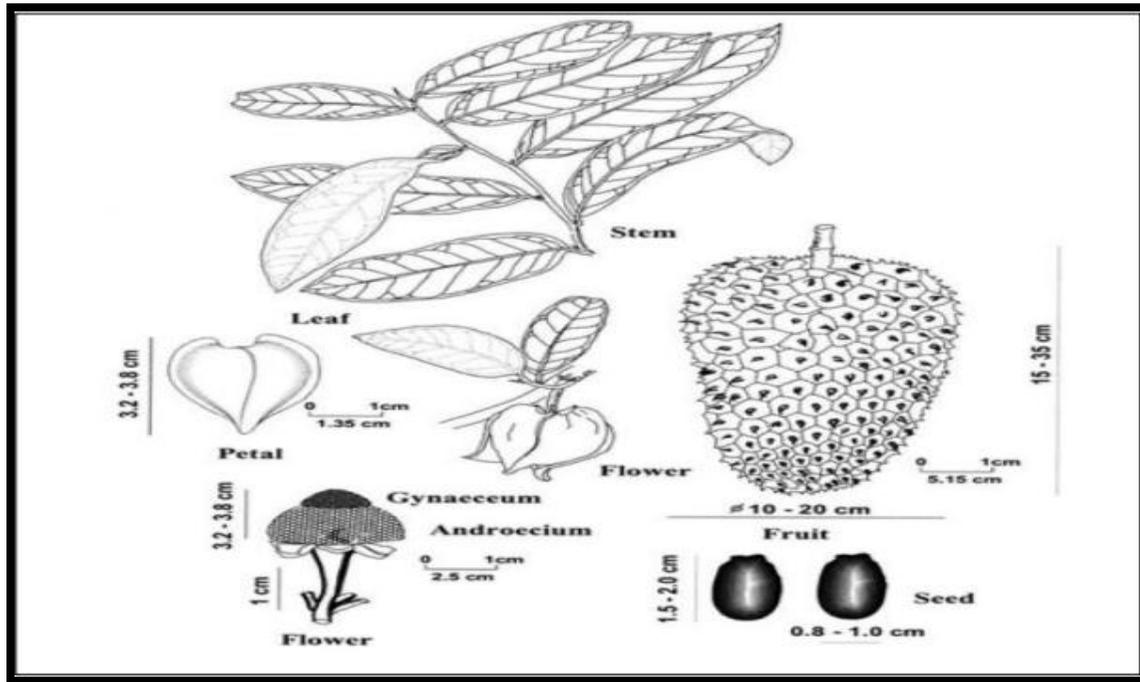


Figure 5 : Caractéristiques botaniques des différentes parties d'*Annona muricata*.L. (Wilkins, 2007).

Les préparations dérivées d'*A. muricata* ont été utilisées pour traiter de nombreux maux, faisant de cette plante une espèce ethno médicale importante. Dans les pays tropicaux en développement, dont l'Afrique, différentes parties d'*A. muricata* sont utilisées pour traiter des affections telles que le diabète, la toux, les maladies de la peau et les cancers. De plus, tant en Jamaïque qu'à Trinidad, *A. muricata* est le remède à base de plantes le plus couramment utilisé dans le traitement de la plupart des cancers. Par exemple, en Jamaïque, une grande proportion de patients

atteints de cancer utilisent des plantes médicinales dans des pratiques d'automédication, *A. muricata* étant couramment utilisé (avec *Petiveria alliacea*) pour traiter les cancers du sein et de la prostate respectivement.

Annona muricata a également été utilisé, principalement dans les pays tropicaux en développement, pour le traitement de l'arthrite, de l'hypertension, des morsures de serpent, de la diarrhée, des maux de tête et du paludisme. De plus, il a été mentionné comme antimicrobien, antidiabétique, anti-inflammatoire, antiprotozoaire, antioxydant, insecticide, larvicide et anticancéreux. Bien que ces utilisations d'*A. Muricata* impliquent est lié fortement la présence de composés bioactifs ayant des avantages médicaux, un aperçu complet du potentiel d'*A. muricata* dans le traitement de la maladie nécessitera l'identification de composés bioactifs spécifiques et une démonstration scientifiquement rigoureuse de leur capacité à améliorer les résultats pour la santé (**Rady et al., 2018**).

I.5. Classification

La famille des Annonaceae est une des plus archaïques des angiospermes, avec 2300 espèces et 130 genres. Elle est la plus importante de l'ordre des Annonales qui compte 2620 espèces réparties en 152 genres.

L'importante homogénéité de la famille des Annonaceae rend sa classification interne difficile, ce qui explique les divergences entre botanistes au niveau des tribus et de leurs subdivisions. Les différentes classifications proposées sont basées sur des données morphologiques florales (**Fries, 1959 ; Hutchinson, 1964**) et sur des observations palynologiques ainsi que phytogéographiques (**Le Thomas, 1983 ; Walker, 1971**).

Tous les auteurs admettent la division des Annonaceae en deux sous-familles évoquées précédemment, suivant le degré d'évolution du gynécée :

- La sous-famille des Annonoïdeae (120 genres) : carpelles libres accolés dans la fleur et dans le fruit, avec ovules insérés latéralement à la suture carpellaire, en un ou plusieurs rangs.

- La sous-famille des Monodoroïdeae (2 genres : *Monodora* et *Isolona*) : carpelles soudés en un ovaire uniloculaire avec placentation pariétale des ovules, conduisant à un fruit parasyncarpique. Des études récentes par phylogénie moléculaire ont validé cette classification (**Couvreur, 2008**).

Les divergences entre botanistes ont lieu au sujet des niveaux des tribus de la sous-famille des Annonoïdeae, comportant la majorité des genres et espèces. La classification est basée essentiellement sur la préfloraison des pétales, leur forme et leur taille, divise cette sous famille en trois tribus : Uvarieae (36 genres), Miliuseae (11 genres), Unoneae (2 sous-tribus, 271 genres)(**Hutchinson, 1964**).

Pour sa part, (**Fries, 1959**) subdivise les Annonaceae en trois tribus : les Uvarieae, Unoneae et les Tetramerantheae.

Enfin, (**Walker, 1971**) a proposé une classification « informelle », fondée essentiellement sur les caractères morphologiques du pollen et sur des données phytogéographiques, le degré d'évolution du fruit et la morphologie florale. Elle est subdivisée en 3 sous-familles : Malmeae (3 tribus comprenant 78 genres et 1944 espèces), Fusea (10 genres, 310 espèces) ; *Annona* (4 tribus, 19 genres, 311 espèces, dont 198 pour les 4 genres de la tribu *Annona*) (**Walker, 1971**).

Tableau 1 : Taxonomie d'*Annona muricata*. L (**Queze et al., 1963**).

Taxonomie
Division : Angiospermes
Classe : Dicotylédones
Ordre : Magnoliales
Famille : Annonaceae

Genre : Annona
Espèce : <i>Annona muricata.L</i>

Nom vernaculaire :

- Antakarana : karasôly
- Malgache : karaosoly, koropataka
- Français: anone murique, corossolier, cachiman épineux, corossolier épineux
- Anglais : prickly custard apple, soursop (**Jean-Pierre, 1997**).

Annona muricata L. est une espèce ayant plusieurs synonymes scientifiques 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 (**Jean-Pierre, 1997**).

I.6. Composition chimique

En février 2017, deux cent douze composés bioactifs avaient été signalés chez *A. muricata*. Ces 212 composés bioactifs, leurs structures et les activités biologiques correspondantes ont été enrôlés dans la revue. Les composés prédominants sont les acétogénines suivis des alcaloïdes, des phénols et d'autres composés. Les feuilles et les graines ont été les principaux organes végétaux étudiés, probablement parce qu'ils sont les plus traditionnellement utilisés.

I.6.1. Acétogènes

Plus de 120 acétogénines ont été identifiées dans des extraits éthanoliques, méthanoliques ou d'autres extraits organiques de différents organes et tissus d' *A. muricata* tels que les feuilles, les tiges, l'écorce, les graines , la pulpe et écorce de fruit .

Les acétogénines sont caractérisées par une longue chaîne aliphatique de 35 à 38 carbones liés à un cycle α -lactone, substitué en position terminale par un méthyle β -insaturé (cétolactone), avec un ou deux tétrahydrofuranes (THF) situés le long de la chaîne hydrocarbonée et un nombre déterminé de groupes oxygénés (hydroxyle, acétoxyle, cétones, époxy).

La plupart des acétogénines trouvées dans *A. muricata* contiennent un cycle THF, bien que des acétogénines aient également été signalées avec deux cycles THF adjacents ou non adjacents. Les acétogénines sont linéaires et peuvent avoir un ou deux groupes époxy .

Certaines études suggèrent que sa bioactivité dépend de sa structure. L'anonacine était l'acétogénine la plus abondante signalée dans les feuilles et les fruits d'*A.muricata*, mais a également été signalée dans les graines, la peau et les racines. Les teneurs en acétogénines dans les extraits de feuilles vont de 3,38 à 15,05 mg/g mesurées par RMN.

Les acétogénines sont considérées comme les principaux composés bioactifs de la famille des Annonacées. Certaines études ont montré que les acétogénines sont plus cytotoxiques que les alcaloïdes et la roténone , un composé cytotoxique synthétique.

Les acétogénines et les alcaloïdes sont largement étudiés sous une forme controversée, en raison de leur potentiel thérapeutique par rapport à leur activité neurotoxique (**Figure 6**) (**Gavamukulya et al.,2017**).

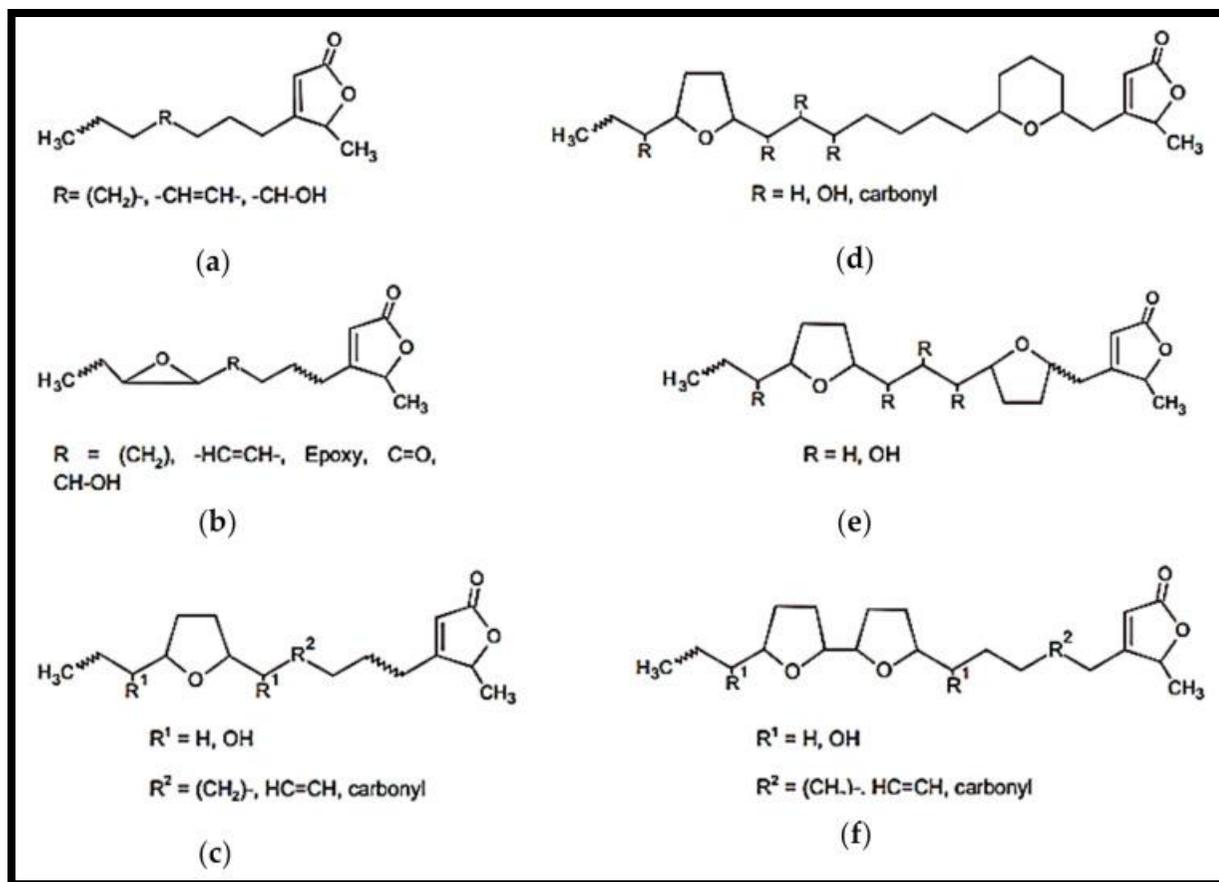


Figure 6 : Composés d'acétogénine chez *A. muricata*. (a) Structure linéaire, (b) époxy acétogénine, (c) mono THF, (d) mono tétrahydrofurane, mono tétrahydropyrane acétogénine, (e) bis acétogénine non adjacente au THF, (f) et bis acétogénine adjacente au THF (Mutakin *et al.*, 2022).

I.6.2. Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des composés naturels contenant des atomes d'azote basiques. Les plus abondants chez *A. muricata* sont la réticuline et la coreximine et les feuilles contiennent la plus forte concentration d'alcaloïdes, bien qu'ils aient également été trouvés dans les racines, les tiges et des fruits. Les alcaloïdes signalés chez *A. muricata* sont principalement de type isoquinoléine, aporphine et protoberbérine. Des études antérieures ont montré que les alcaloïdes isolés des espèces *d'Annona* possèdent une affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} *in vitro* et participent à la biosynthèse de la dopamine. Ainsi, il a été proposé que les alcaloïdes dérivés de l'*Annona* puissent induire des effets de type antidépresseur et une activité cytotoxique. Des effets neurotoxiques ont également été rapportés pour certains alcaloïdes et suggèrent que la mort neuronale s'est produite par apoptose.

Trente-sept composés phénoliques ont été signalés comme étant présents dans *A. muricata*. Les composés phénoliques importants trouvés dans les feuilles *d'A. muricata* comprennent la quercétine et l'acide gallique.

La présence de flavonoïdes et de composés antioxydants lipophiles tels que les tocophérols et les tocotriénols a été signalée dans la pulpe. Dans différentes études, lorsque des extraits organiques ou aqueux ont été utilisés, la quantité de phénols totaux extractibles est considérablement différente.

Ceci est important à mentionner car l'utilisation médicinale la plus courante est l'infusion aqueuse et la majorité des phénols sont solubles dans l'eau. Les composés phénoliques sont considérés comme les principaux composés phytochimiques responsables de l'activité

antioxydante (Figure 7)

(Tableau 2) (Gavamukulya *et al.*, 2017).

Figure 7 : Les alcaloïdes les plus abondants chez *A. muricata* : (a) coreximine et (b) réticuline (Mutakin *et al.*, 2022).

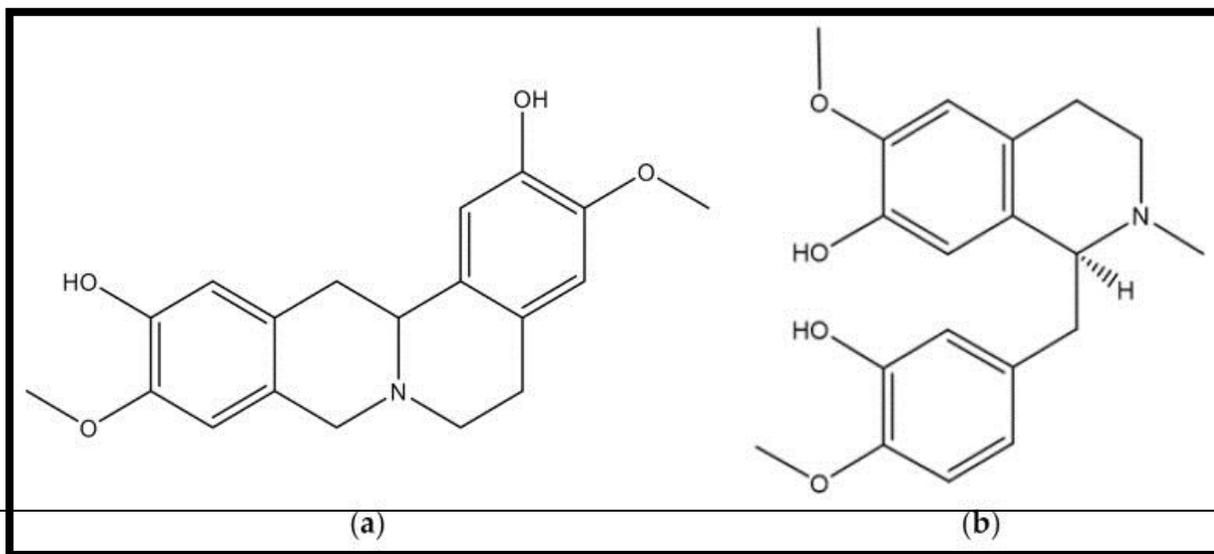


Tableau 2 : Liste des alcaloïdes retrouvés dans *Annona muricata* (Gavamukulya *et al.*,2017).

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)

I.6.3. Autres composés

D'autres composés tels que des minéraux et des vitamines, des caroténoïdes, des amides et des cyclopeptides ont également été identifiés chez *A. Muricata*. Des vitamines et des caroténoïdes ont été trouvés dans les feuilles, les graines et la pulpe des fruits. La présence de l'amide Np-coumaroyl tyramine et de cyclopeptides a été signalée dans les graines et s'est avérée avoir des effets anti-inflammatoires et anti-tumoraux. D'autre part, 37 composés volatils ont été identifiés dans la pulpe du fruit d'*A. Muricata* et la plupart de ces composés sont des esters aromatiques et aliphatiques. De plus, 80 huiles essentielles, principalement des dérivés de sesquiterpènes, ont été identifiées dans la feuille.

L'étude des volatils d'*A. muricata* est prometteuse en raison de leur bioactivité (**Tableau 3**)

(Gavamukulya *et al.*, 2017).

Tableau 3 : Concentrations des minéraux dans différentes parties d'*A. muricata*. (Gavamukulya *et al.*, 2017).

Minéraux	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

I.6.4. Huile essentielle

Les analyses GC et GC-MS sur l'huile de feuille d'*A. muricata* collectée au Cameroun ont montré la présence principalement de sesquiterpènes, le principal composé présent étant le β -caryophyllène. Une autre étude sur *A. muricata* collectée au Vietnam a identifié d'importants constituants pétroliers volatils de β -pinène (20,6%), Germacrène D (18,1%), ρ -mentha-2,4(8)-diène (9,8%), α -pinène (9,4 %) et β - élémène (9,1 %) de l'huile de feuilles.

Les composés de δ -cadinène, épi- α -cadinol et α -cadinol sont également d'autres composés majeurs qui auraient été trouvés dans les extraits d'huile de feuilles. L'huile essentielle de pulpe de fruit s'est avérée contenir des esters d'acides aliphatiques avec des composés majeurs d'ester méthylique d'acide 2-hexénoïque et d'ester éthylique d'acide 2-hexénoïque. Cependant, de fortes concentrations de mono-et sesquiterpènes, dont le β -caryophyllène, le 1,8-cinéole et le linalol, ont également été isolées de la pulpe du fruit (**Moghadamtousi et al.,2015**).

I.7. Valeur nutritionnelle

Le fruit du corossolier est un aliment utile du fait de sa composition en protéines, acides gras, fibres, glucides, minéraux et vitamines (**Lizana et al., 1990**). Aussi, est-il un fruit énergétique ayant une forte teneur en glucides. Il est riche en vitamine C, laquelle facilite l'absorption du fer qu'il renferme. Il contient également des fibres et des minéraux, notamment du potassium, calcium, sodium et magnésium. Les résultats de (**Castro et**

al., 1984) cités par (Pinto *et al.*, 2005) ont montré que le corossol est la seule Annone qui renferme des tanins dans ses graines (Tableau 4) (Castro *et al.*, 1984).

Tableau 4: Valeur nutritive pour 100g de fruit (Kerforne, 2005).

Nutriments et composants Valeur	
Protéines	1 g
Lipides	0,3 g
Glucides	16,84 g
Calories	66 Kcal
Fibres	3,3 g
Eau	81,16 g
Vitamines	
Provitamine A	2 mg
Vitamine C	20,6 mg
Vitamine B1	0,07 mg
Vitamine B2	0,05 mg
Vitamine B3	0,9 mg
Vitamine B5	0,253 mg
Vitamine B6	0,059 mg
Minéraux	
Potassium	278 mg
Phosphore	27 mg
Magnésium	21 mg

Calcium	14 mg
Sodium	14 mg

I.8. Intérêt et importance des plantes médicinales :

Les plantes médicinales sont importantes pour la recherche pharmaceutique et l'élaboration des médicaments, directement comme agents thérapeutiques, mais aussi comme matière première pour la synthèse des médicaments ou comme modèle pour les composés pharmaceutiquement actifs. La tubocurarine, le relaxant musculaire le plus puissant dérive du curane (*Chondrodendron tomentosum*). La morphine, alcaloïde caractéristique des papavères (*Papaver somniferum*) est l'analgésique le plus puissant, utilisé dans la chirurgie lourde et la thérapie anticancéreuse (**Verdrager, 1978 ; Anonyme, 1999**).

Il est difficile d'imaginer le monde sans la quinine (dérivée du genre *Cinchona*) qui est un alcaloïde anti malarique, sans la digoxine (du genre *Digitalis*) qui est cardiotonique, ou encore l'éphédrine (du genre *Ephedra*) que l'on retrouve dans de nombreuses prescriptions contre le rhume stimule l'automatisme cardiaque, elle est bronchodilatatrice et stimulante du centre respiratoire bulbaire (**Verdrage, 1978 ; Anonyme, 1999**).

Il est acquis que les plantes médicinales sont en mesure de soigner des maladies simples comme le rhume, ou d'en prévenir de plus importantes comme l'ulcère, la migraine, l'infarctus en plus de certaines allergies ou affections. Si l'on y ajoute leurs vertus réparatrices, tonifiantes, sédatives, revitalisantes ou immunologiques, on mesure mieux l'aide précieuse qu'elles sont susceptibles de nous apporter au quotidien (**Anonyme, 2005**).

Généralement, les plantes médicinales d'usage courant ne provoquent que très peu, voire aucun effet indésirable, c'est l'un de leurs principaux avantages. De plus, l'action synergique des divers constituants commence à être mieux comprise et acceptée scientifiquement (**Decaux, 2002**). Par contre, les médicaments de synthèses ont souvent une action plus directe et plus spectaculaire puisqu'ils sont formulés pour être

immédiatement assimilés par l'organisme. Il est également plus facile de s'assurer de leur composition exacte, de leurs conditions de conservation (**Simon et al., 2001**).

Certaines plantes sont inoffensives, mais d'autre, comme de nombreuses espèces (digitale, belladone, colchique, etc...), sont toxiques et ne sont utilisées sous des formes bien contrôlées, exclusivement commercialisées en pharmacie. L'emploi inconsidéré de plantes cueillies dans la nature peut aboutir à des intoxications graves et mortelles (**Williamson, 2001**).

I.9. Propriétés thérapeutiques d'*Annona muricata* L.

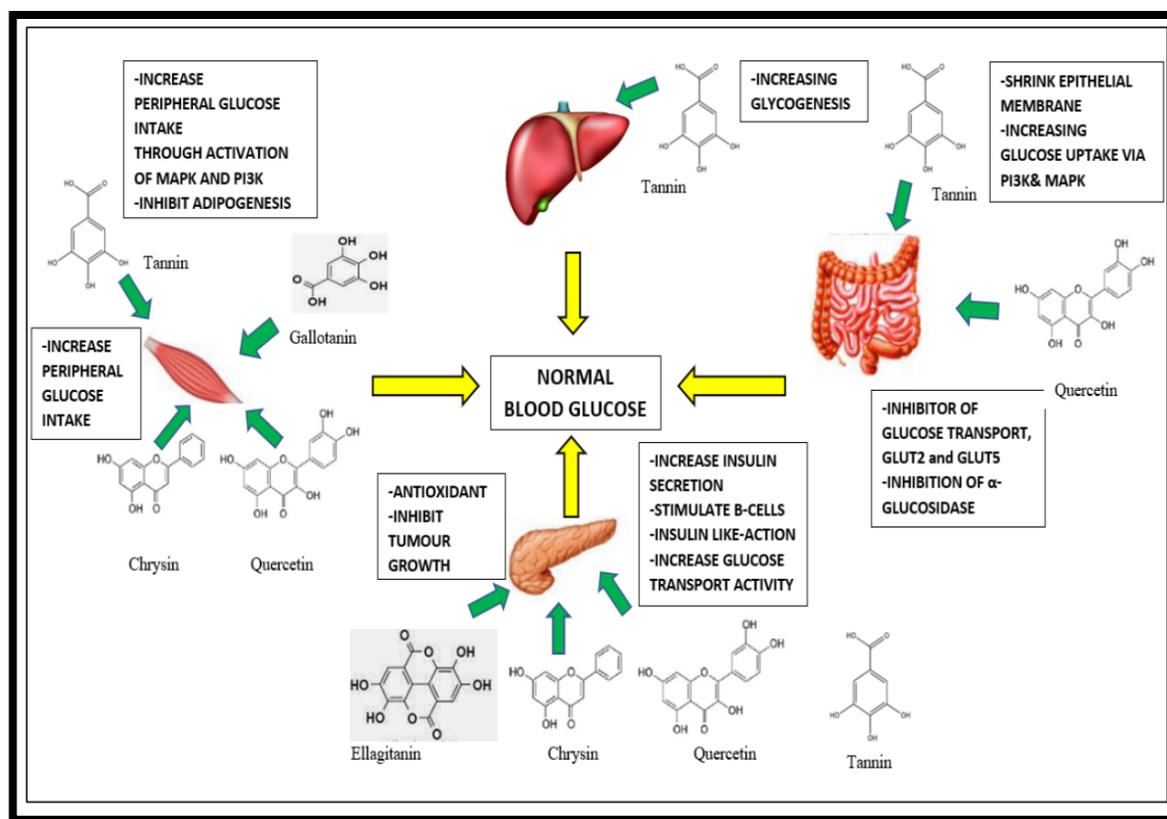
I.9.1. Activité anti-tumorale

Des études sur les activités anticancéreuses ainsi que l'analyse approfondie des résultats et des éléments de preuve à l'appui de leurs effets anti-prolifératifs, d'apoptose, d'arrêt du cycle cellulaire G 1 et cytotoxiques sont décrites. *A. muricata* a affiché un nombre maximal d'activités anticancéreuses révélées par la plupart de ses parties avec les valeurs IC 50 les plus basses contre diverses lignées cellulaires cancéreuses par rapport à *A. cherimola* et *A. squamosa*. Compte tenu des résultats, il est préconisé que d'autres études détaillées sur les explorations anticancéreuses des espèces d'*Annona* pourraient s'avérer fructueuses en ouvrant des méthodologies nouvelles et innovantes pour la découverte et le développement de nouveaux médicaments anticancéreux (**Balkrishna et al., 2023; Kazman et al., 2022 ; Ounaissia et al., 2021**).

I.9.2. Activité antidiabétique et antilipidémique

L'indice glycémique (IG) et la charge glycémique (CG) ont été signalés pour les fruits d'*A. muricata* (Coria-Téllez *et al.*, 2016). Une dose unique de feuilles d'*A. muricata* n'a pas inhibé les niveaux de glucose sanguin chez les rats normaux; cependant, les mêmes doses administrées aux rats diabétiques ont effectivement abaissé la glycémie. L'administration d'un extrait d'extraits d'*A. muricata* a entraîné une réduction du cholestérol total sérique, du cholestérol des lipoprotéines de basse densité et des triglycérides chez les rats diabétiques (Figure 8) (Rady *et al.*, 2018 ; Kazman *et al.*, 2022).

Figure 8: Mécanisme d'action d'*A. muricata* sur l'effet anti-diabétique (Zubaidi *et al.*, 2023).



I.9.3. Activité anti-inflammatoire et antioxydante

Les effets anti-inflammatoires des plantes *Annona* ont été rapportés dans de nombreuses études l'extrait chloroformique des feuilles d'*A. muricata* ont inhibé l'activité de la prostaglandine synthase. De plus, *A. muricata* il a été démontré que le fruit exerce un effet anti-inflammatoire dans un test d'œdème de l'oreille induit par le xylène.

Diverses parties d'*A. muricata*, y compris l'écorce, les feuilles et la tige, ont présenté une activité antioxydante. Par exemple, l'extraction

éthanolique des tiges d'*A. muricata* a démontré une activité antivirale contre le virus de l'herpès simplex (Zubaidi *et al.*, 2023 ; Kazman *et al.*, 2022).

I.9.4. Activité Gastroprotectrice

La diarrhée est un trouble gastro-intestinal courant causé par des infections bactériennes. Elle se caractérise par des douleurs abdominales, des selles liquides et une augmentation de la fréquence des selles. Le fruit d'*A. muricata* montré une activité antidiarrhéique. Les flavonoïdes, triterpénoïdes et saponines d'*A. muricata* joue un rôle dans son activité antidiarrhéique en inhibant la motilité intestinale et les sécrétions qui provoquent la diarrhée (Figure 9) (Coria-Téllez *et al.*, 2016 ; Mutakin *et al.*, 2022).

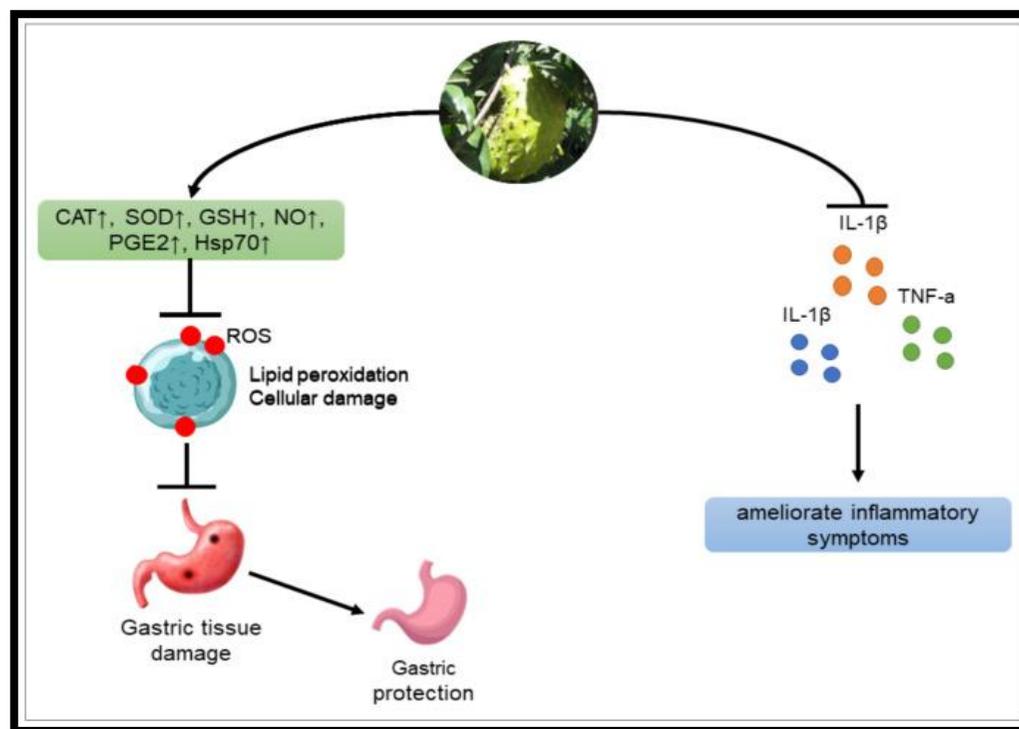


Figure 9 : Mécanismes antiulcéreux d'*A. muricata* (Mutakin *et al.*, 2022).

I.9.5. Activité cicatrisante

A. muricata est également connue par son activité cicatrisante. Le traitement des plaies avec une pommade contenant de l'extrait d'acétate d'éthyle d'*A. muricata* a provoqué une augmentation significative des niveaux d'antioxydants et une diminution du niveau de MDA dans les tissus de la plaie par rapport à ceux du véhicule témoin.

Les extraits d'écorce et de feuilles d'*A. muricata* ont également montré des effets cicatrisants par rapport à ceux des plaies non traitées (Mutakin *et al.*, 2022).

I.9.6. Activité hypotensive

L'étude expérimentale a permis d'observer une baisse de la pression artérielle mais pas de la fréquence cardiaque, une rétention potassique et une diminution de la natrémie (Nguele, 2021).

I.9.7. Activités antivirales et antibactériennes

En ce qui concerne la bioactivité antivirale, les extraits d'*A. muricata* présentent une activité virucide en interférant avec la réplication du VIH-I au début de l'infection.

Les extraits de plantes réduisent le risque de transmission de particules virales en diminuant l'apport d'ARN viral et en interférant avec la fonction des protéines d'enveloppe lors de l'entrée du virus dans la cellule hôte.

La tige et l'écorce de l'extrait éthanolique d'*A. muricata* ont montré des effets antiviraux in vitro contre le virus de l'herpès simplex (Zubaidi *et al.*, 2023).

A. muricata a montré une activité antibactérienne contre les bactéries gram-positives et gram-négatives, comparable à la streptomycine antibiotique standard.

Son efficacité de bioactivité dépend du type de solvant utilisé dans l'extraction, en plus de l'activité antimicrobienne directe, une activité modulatrice a également été rapportée (**Figure 10, 11 et 12**) (**Coria-Téllez *et al.*, 2016**).

Annona muricata L.



- Characterization of the ethanolic extract of *Annona muricata* L. leaves
- Mechanism of action studies
- Metabolic activity and viability
- Mitochondrial membrane potential



Candida albicans

- Reduction in the growth and density of *Candida albicans*;
- Action on the fungal membrane and cell wall integrity;
- Alteration of cell viability;
- Depolarization of the fungal mitochondrial membrane.

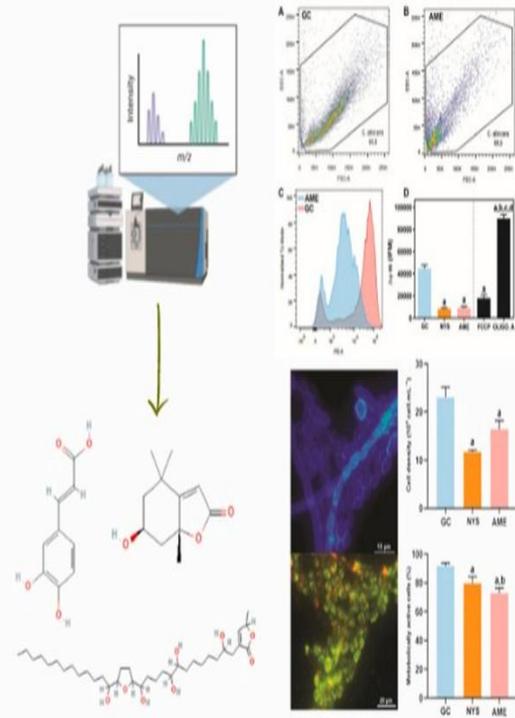


Figure 10: L'extrait antifongique d'*Annona muricata L.* (corossol) cible l'enveloppe cellulaire de *Candida albicans* multirésistant aux médicaments (Mutakin *et al.*, 2022).

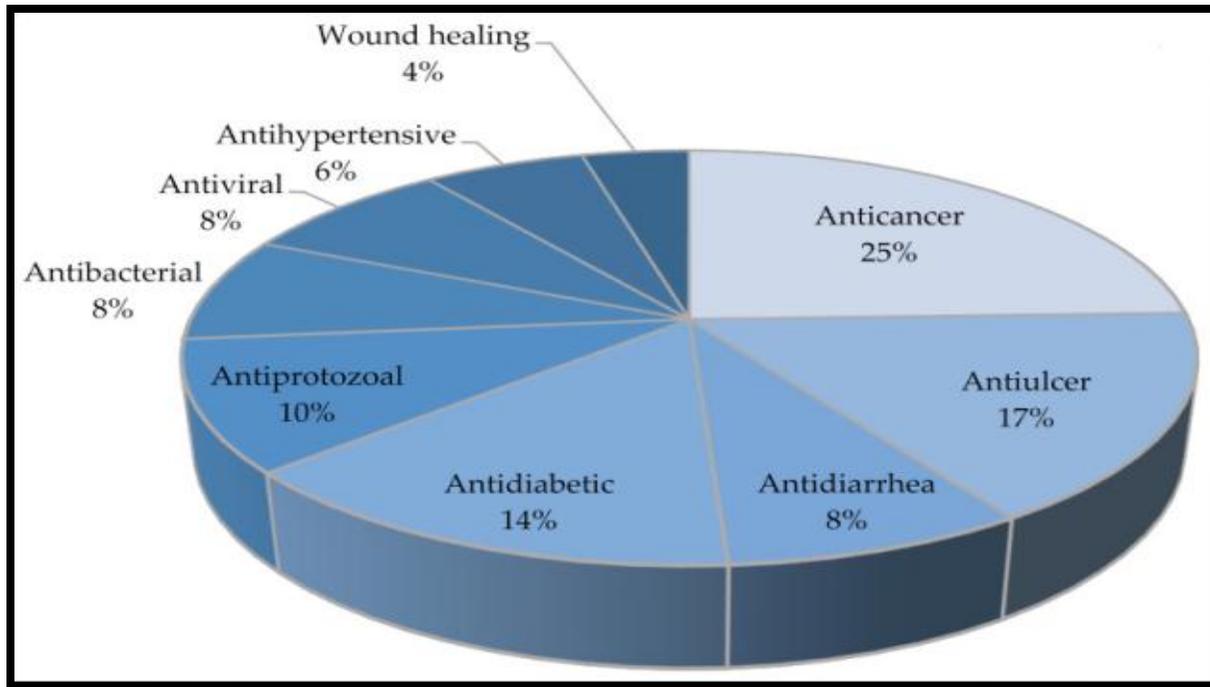


Figure 11: Distribution des activités pharmacologiques d'*A. muricata*. (Mutakin *et al.*, 2022).

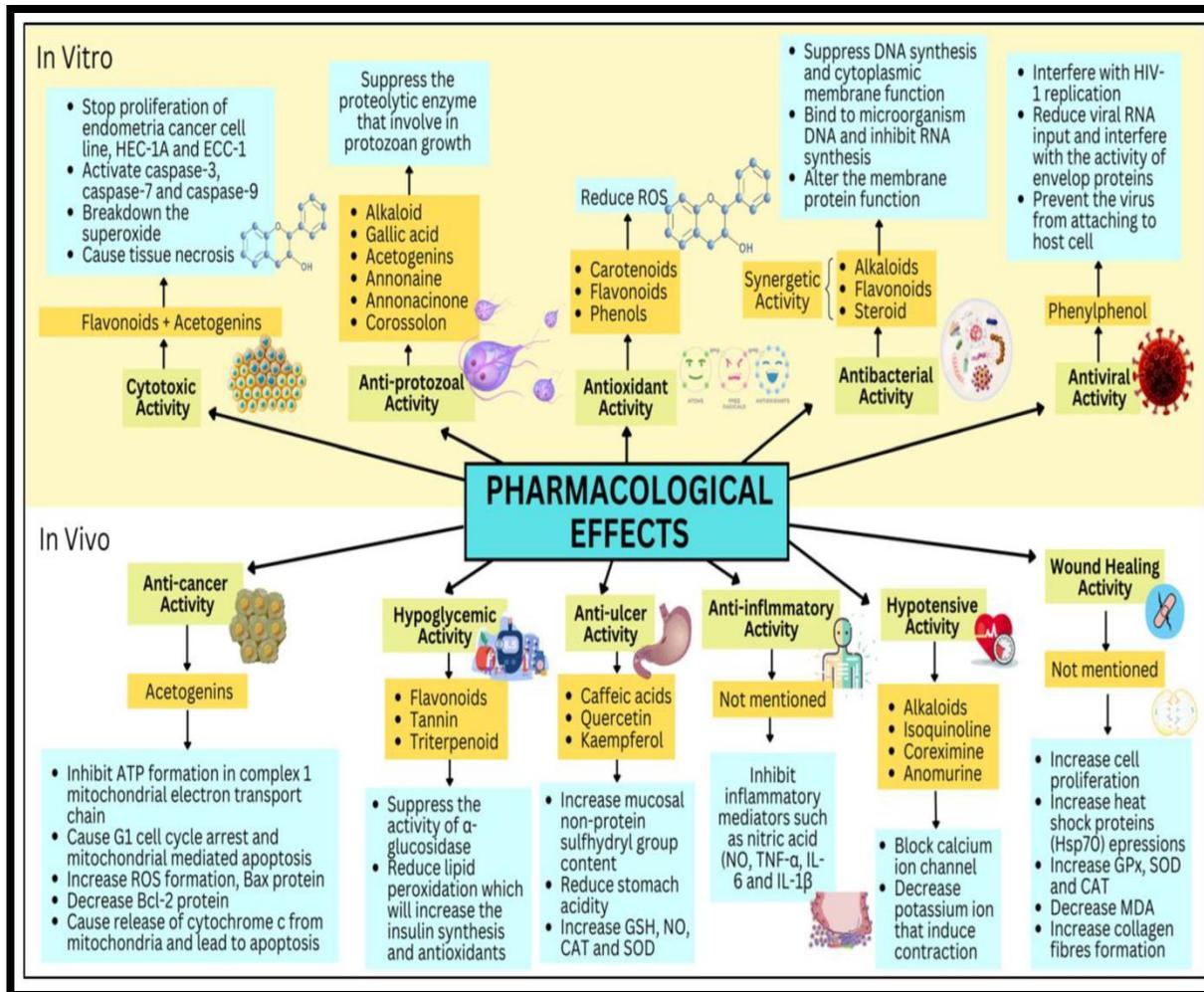


Figure 12: Effets pharmacologiques d'*A. muricata* avec ses composés bioactifs et son mécanisme (Zubaidi *et al.*, 2023).



Chapitre II.

***Annona muricata Linn* et sa fonctionnalité sur la cellule
cancéreuse**

II.1. Le Cancer

II.1.1. Définition

Le terme « cancer » est utilisé pour désigner une formation anormale dans un organe ou un tissu qui a une forme caractéristique de « crabe ». Le terme « tumeur » (ou « néoplasique », du mot grec signifiant « nouvelle formation » ou « nouvelle croissance ») est souvent utilisé comme synonyme de cancer en mandarin. Ce terme descriptif est maintenant confirmé par la biopsie, l'analyse de l'histopathologie des organes endommagés (**Dolgin, 2021 ; Bertolaso, 2016**).

En effet, certains auteurs estiment que le terme général de cancer peut inclure plus de 100 pathologies caractérisées par une croissance anormale non régulée (**Hanahan et Weinberg 2000**).

Le mot « cancer » est un terme générique désignant un large groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes et de néoplasmes. L'un des traits caractéristiques du cancer est la multiplication rapide de cellules anormales à la croissance inhabituelle, qui peuvent ensuite envahir des parties voisines de l'organisme, puis migrer vers d'autres organes. On parle alors de métastases. La présence de métastases étendues est la principale cause de décès par cancer (**OMS, 2022**).

II.1.2. Situation Épidémiologique

Le cancer est un problème majeur de santé publique et représente la deuxième cause de décès dans le monde. Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2019, le cancer est la deuxième cause de décès avant l'âge de 70 ans dans 112 des 183 pays et se classe troisième dans 23 autres pays (**OMS, 2022**).

Dans le monde, plus de 19 millions nouveaux cas et près de 10 millions de décès ont été enregistrés. Selon ces estimations, 50 millions de personnes vivent avec le cancer en 2020 (**Siegel et al., 2022; Ferlay et al., 2020; Sung et al., 2021; Hanba et al., 2021**).

Les cancers les plus fréquents en 2020 (en termes de nouveaux cas de cancer) pour les deux sexes étaient les suivants : cancer du sein chez la femme (2,26 millions de cas, soit 11,7 %), poumon (2,20 millions de cas, soit 11,4 %), colorectal (1,93 million de cas, soit 10 %), prostate (1,41

million de cas, soit 7,3 %) et estomac (1,08 million de cas, soit 5,6 %) (Figure 13) (Ferlay *et al.*, 2021 ; Sung *et al.*, 2021).

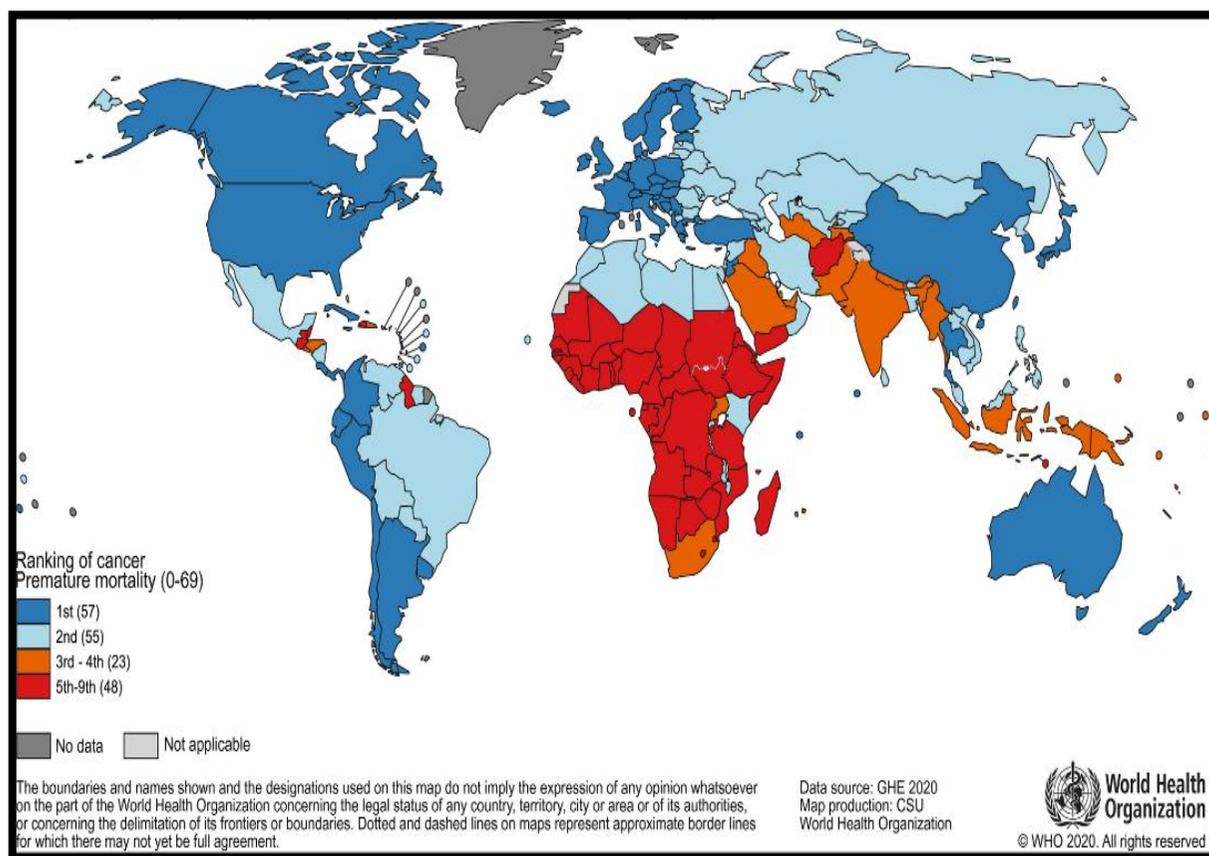


Figure 13: Classement national du cancer comme cause de décès à moins de 70 ans en 2019 (Sung *et al.*, 2021).

Le cancer du poumon entête la liste de taux de décès (1,79 millions, soit 18,0 % du total des décès par cancer) (Sung *et al.*, 2021). En 2022, 1 918 030 nouveaux cas de cancer et 609 360 décès par cancer devraient survenir aux États-Unis, dont environ 350 décès par jour dus au cancer du poumon (Siegel *et al.*, 2022), suivi du cancer colorectal (0,93 millions, soit 9,4 %), du foie (0,83 millions, soit 8,3 %), de l'estomac (0,76

millions, soit 7,7 %) et du sein féminin (0,68 millions, soit 6,9 %).

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent et la principale cause de décès par cancer chez l'homme, suivi du cancer de la prostate (**Siegel et al., 2022 ; Sung et al, 2021**).

L'Asie présente la plus grande proportion mondiale de nouveaux cas (9,5 millions de cas, 49,3 % du total) et de décès (5,8 millions, 58,3 %).

L'Europe est le deuxième continent en termes de nouveaux cas (4,3 millions, 22,8 %) et de décès par cancer (1,9 millions, 19,6 %). L'Afrique est le cinquième continent en termes de nouveaux cas (1,1 millions, 5,7 %) et quatrième des décès (0,7 millions, 7,1 %) (**Sung et al, 2021**).

En 2019, le cancer est un grand problème clinique, social et économique dans le monde. Le fardeau relatif au cancer est légèrement inégale chez les hommes par rapport aux femmes, à l'échelle mondiale, le taux d'incidence de tous les cancers combinés était de 19 % plus élevé chez les hommes (222,0 pour 100 000) que chez les femmes (186 pour 100 000) en 2020, bien que les taux varient considérablement d'une région à l'autre (**Mattiuzzi et Lippi, 2019 ; Sung et al, 2021**).

Les taux du cancer sont plus élevés dans les régions les plus développées, mais le taux de la mortalité est plus élevé dans les pays en développement, faute de diagnostic retardé et d'accès aux traitements. C'est la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme après les maladies cardio-vasculaires (**Hanba et al., 2021**).

L'Algérie représente le sixième pays en termes de nouveaux cas de cancer pour les deux sexes dans le continent Africain avec 58 418 cas, soit un taux de 5,3 % en 2020. Le cancer du sein est la première avec 12 536 nouveaux cas, suivi du cancer colorectal avec 6526 nouveaux cas, des poumons avec 4774 nouveaux cas, le cancer de prostate avec 3597 nouveaux cas et le cancer de la vessie avec 3201 nouveaux cas (**Ferlay et al, 2020**). Le cancer du poumon est la principale cause de décès chez l'homme, suivi du cancer colorectal et du cancer de la prostate. Chez la femme, Le cancer du sein est le plus fréquemment diagnostiqué et point fort du décès, suivi du cancer colorectal et du cancer du col de l'utérus (**Siegel et al., 2022 ; Ferlay et al, 2021**).

II.1.3. Traitements du cancer

Il est essentiel de diagnostiquer correctement un cancer pour le traiter de façon adaptée et efficace, car chaque type de cancer nécessite un protocole de traitement spécifique (OMS, 2022).

Les options actuelles de traitement du cancer comprennent l'intervention chirurgicale, la chimiothérapie et la radiothérapie ou une combinaison de ces options (Senapati *et al*, 2018).

L'immunité contre le cancer se compose de cinq étapes (appelées le cycle de l'immunité contre le cancer):

- 1) Production d'antigènes par les cellules cancéreuses.
- 2) Livraison d'antigène par des cellules présentatrices d'antigène (apc).
- 3) Activation des lymphocytes t par des antigènes.
- 4) Le trafic et l'infiltration des lymphocytes t vers les tumeurs.
- 5) Reconnaissance et destruction des cellules tumorales par les lymphocytes t cytotoxiques (chen et mellman, 2013).

II.1.3.1. Chimiothérapie

Parmi les méthodes qui ont été développées pour traiter le cancer, la chimiothérapie, un élément crucial des traitements, est principalement utilisée pour traiter les cancers métastatiques qui ne peuvent être éradiqués par la chirurgie ou la radiothérapie. La stratégie de son utilisation consiste à utiliser des médicaments toxiques pour tuer les cellules cancéreuses (Sayag, 2023 ; Vendrely *et al*, 2022 ; Wei *et al*, 2021 ; Kim *et al*, 2021).

La thérapie génique, telle que l'ADN plasmidique (pADN), le siARN et le microARN (miARN), a été introduite en association avec la chimiothérapie car elle pourrait réguler à la baisse/remplacer les gènes désordonnés ou faire taire l'expression génique indésirable dans la tumeur (Qin *et al*, 2018).

II.1.3.2. Immunothérapie

La science a permis de mieux comprendre les interactions entre le cancer et le système immunitaire humain. Au fur et à mesure que ces

connaissances se sont développées, des progrès significatifs ont été réalisés dans le développement d'immunothérapies anticancéreuses cliniquement efficaces (**Abbott et al., 2019**). Où les traitements du cancer impliquant l'immunothérapie ont eu un impact majeur sur la survie à long terme, la toxicité et les problèmes de survie (**Denis et al., 2019**).

L'immuno-édition du cancer est le processus par lequel le système immunitaire peut à la fois limiter et favoriser le développement de la tumeur, qui passe par trois phases appelées élimination, équilibre et échappement. Tout au long de ces phases, l'immunogénicité tumorale est modifiée et des mécanismes immunosuppresseurs permettant la progression de la maladie sont acquis donc ces traitements fonctionnent en surmontant ou en soulageant l'immunosuppression induite par la tumeur, permettant ainsi la clairance de la tumeur à médiation immunitaire (**Wankhede et al., 2023**).

Finalement, l'objectif de l'immunomonitoring est d'identifier des bio-marqueurs immunologiques pronostiques mais aussi prédictifs chez les patients.

II.1.3.3. La chirurgie

La chirurgie est le plus ancien des traitements des cancers mais n'est plus le seul depuis l'essor de la radiothérapie, de la régénération, de l'hormonothérapie et des nouveaux traitements basés sur des approches moléculaires comme les traitements ciblés et l'immunothérapie. La chirurgie est bousculée par les nouvelles techniques dites interventionnelles faisant appel à des méthodes d'imagerie ou d'endoscopie. Cependant elle reste indispensable mais ces bouleversements imposent une restructuration fondamentale (**Villet et al., 2022; Akladios et al., 2021**).

II.1.3.4. Radiothérapie

La radiothérapie adjuvante est considérée comme un traitement oncologique principale pour les cancers localisés (**Vendrely et al., 2022 ; Lognos et al., 2021**). Elle est l'une des approches les plus largement utilisées et les plus efficaces pour le traitement du cancer en clinique, par conséquent, la combinaison de la chimiothérapie et de la radiothérapie a également été rapportée (**Wei et al., 2021**).

II.1.4. Effets indésirables de traitement du cancer

II.1.4.1. Les effets secondaires de la chimiothérapie

Malgré que la chimiothérapie agit principalement en interférant avec la synthèse de l'ADN et la mitose, entraînant la mort des cellules cancéreuses qui se développent et se divisent rapidement. Les agents ne sont pas sélectifs et peuvent également endommager les tissus normaux sains, provoquant ainsi de graves effets secondaires involontaires et indésirables (**Senapati *et al*, 2018 ; Anand *et al*, 2022**), Où la chimiothérapie conventionnelle provoque des effets secondaires importants et conduit facilement à l'échec du traitement du cancer. Par conséquent, explorer et développer des méthodes plus efficaces pour améliorer la chimiothérapie anticancéreuse est un problème urgent qui doit être résolu (**Wei *et al.*, 2021**).

II.1.4.2. Les effets secondaires d'une radiothérapie

Les effets secondaires endocriniens de la radiothérapie sont le plus souvent tardifs et nécessitent un suivi prolongé par l'oncologue-radiothérapeute. Les principales glandes endocrines sont réparties au sein de l'organisme et peuvent être incluses dans les faisceaux d'irradiation de nombreuses tumeurs. La symptomatologie pouvant parfois être d'installation insidieuse et peu spécifique, le dépistage de ces effets secondaires s'appuie sur un examen clinique orienté mais aussi sur des dosages hormonaux systématiques (**Lugat *et al.*, 2022; Klausner *et al.*, 2021**).

Autrement, au décours du traitement d'un cancer du sein par radiothérapie peut apparaître une réaction cutanée : la radiodermite. Il existe quatre grades, du simple érythème à la nécrose, qui nécessite une prise en charge spécialisée, ces effets cutanés peuvent apparaître plusieurs années après la radiothérapie (**Francès *et al.*, 2019**).

II.1.4.3. Les effets secondaires d'une Immunothérapie

Les immunothérapies anticancéreuses, y compris les inhibiteurs de points de contrôle et la thérapie cellulaire adoptive, manipulent le système immunitaire pour reconnaître et attaquer les cellules cancéreuses. Ces thérapies ont le potentiel d'induire des réponses durables dans de multiples

tumeurs malignes solides et hématologiques et ont ainsi transformé les algorithmes de traitement pour de nombreux types de tumeurs. Les immunothérapies anticancéreuses conduisent à des profils de toxicité uniques distincts des toxicités des autres thérapies anticancéreuses, en fonction de leur mécanisme d'action. Ces toxicités nécessitent souvent une prise en charge spécifique, qui peut inclure des stéroïdes et un traitement immunomodulateur et pour laquelle des recommandations consensuelles ont été publiées (**Kennedy *et al.*, 2020**).

II.1.4.4. L'anémie liée au traitement

Malgré l'utilisation croissante de thérapies ciblées pour traiter le cancer, l'anémie reste une complication courante du traitement du cancer. Parmi les effets secondaires des traitements anticancéreux, la propagation des anémies est très fréquente pour certains traitements (90%). Elle produit souvent un impact négatif sur la vie des patients. Les facteurs qui influent sur l'anémie associée au cancer sont l'âge, le sexe, le type et le stade de cancer et même le traitement utilisé. On dit d'un patient cancéreux qu'il souffre d'anémie lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur ou égale à 11.9 g/dl pour les femmes, et 12.9 g/dl chez les hommes. Les causes des anémies sont l'un ou les mécanismes suivants : la perte de sang, l'hémolyse, et l'érythropoïèse inefficace (**Gilreath et Rodgers, 2020**).

II.1.4.5. L'asthénie

L'asthénie ou bien la fatigue est la symptomatique la plus fréquente (elle peut dépasser la douleur). Elle se passe au cours de la chimiothérapie et la radiothérapie et persiste même après le traitement chez 37 % des malades (**Guillaume *et al.*, 2020**).

II.1.5. Soutien psychologique

Le cancer est une maladie mettant en jeu, à plus ou moins long terme le pronostic vital du patient, c'est une épreuve physique mais aussi psychologique, qui vient bouleverser sa vie et celle de son entourage dans tous ses aspects. La détresse émotionnelle ressentie, depuis l'annonce de diagnostic jusqu'à la phase après traitement, nécessite une prise en charge psychologique qui vise à prévenir et à réduire autant que possible cette souffrance, permettant ainsi d'améliorer la qualité de vie du patient, ses relations familiales ou amicales et son adhésion traitement.

II.2. La fonctionnalité d'*Annona muricata* Linné. sur les cellules cancéreuses

II.2.1. Phytothérapie et cancer

La phytothérapie est le traitement ou la prévention des maladies par l'usage des plantes. Elle fait partie des médecines parallèles, ou médecines douces. L'emploi des plantes à dessein thérapeutique remonte à la plus haute antiquité et concerne un grand nombre de civilisations (**Castagna et al., 2022**).

En oncologie, la fréquence d'utilisation des médecines alternatives et complémentaires a été remplacée, mais jamais demandée en radiothérapie. En 2017, Berretta et al. ont observé que 49 % des patients utilisaient des médecines alternatives et complémentaires dans sept centres de cancérologie en Italie. Une étude réalisée à l'institut de cancérologie de la Loire a constaté le recours aux coupeurs de feu en cours de radiothérapie par 51 % d'une population traitée pour un cancer du sein ou de la prostate (**Dupin et al., 2018 ; Berretta et al., 2017 ; Zubaidi et al., 2023**).

II.2.2. Rôle d'*Annona muricata* contre divers types de cancer

II.2.2.1. Carcinome pulmonaire

Le traitement de la lignée cellulaire de cancer du poumon avec l'extrait d'acétate d'éthyle de feuilles d'*A. muricata* a induit l'apoptose via la régulation à la hausse de Bax et la régulation à la baisse des expressions de Bcl-2. Il a également été rapporté que l'apoptose induite par l'extrait à l'acétate d'éthyle de la feuille d'*A. muricata* est liée à l'arrêt du cycle cellulaire (**Mutakin et al., 2022**).

II.2.2.2. Carcinome de la prostate et du sein

Il existe un effet inhibiteur significatif de l'extrait de feuilles de Graviola sur la pharmacocinétique de la metformine. Une activité synergique entre la metformine et l'extrait de feuilles de Graviola sur le cancer du sein in vitro est rapportée, tandis que l'extrait de feuilles de Graviola a un effet additif avec la metformine sur le cancer de la prostate (**Hashem et al., 2023; Mutakin et al., 2022**).

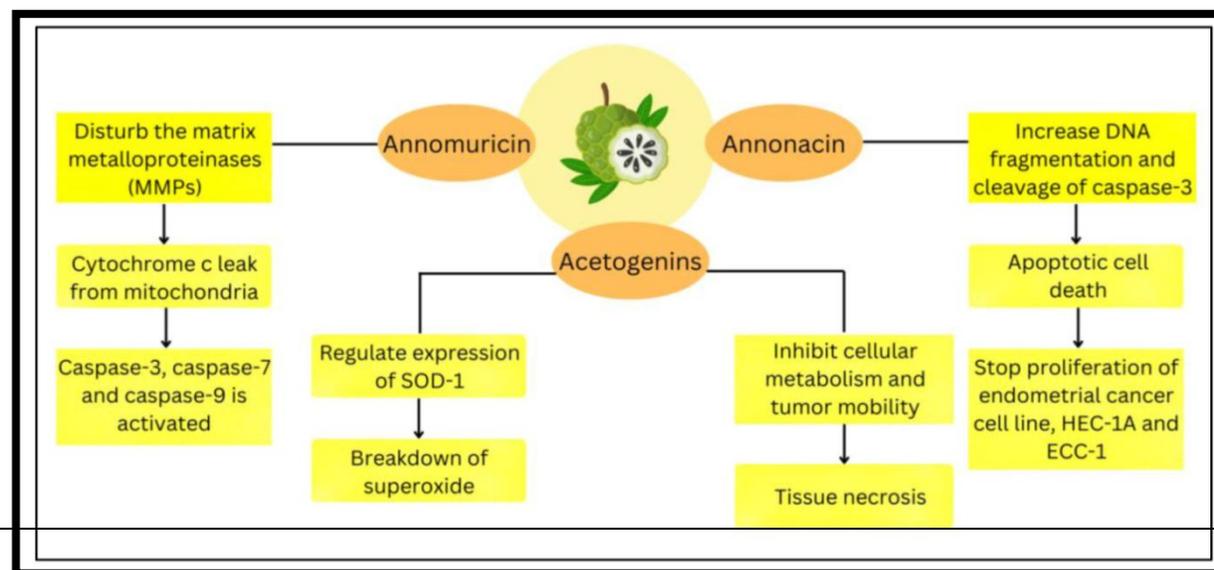
II.2.2.3. Cancer de l'ovaire, de l'utérus, de la vessie et de la peau

Une patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire métastatique a connu une stabilité de la maladie après avoir commencé à prendre un médicament complémentaire contenant *A. muricata* sous forme de comprimé (**Kazman et al., 2022 ; Mutakin et al., 2022**). La cytotoxicité de l'annonacine, trouvée chez de nombreuses espèces d'*Annona*, a été rapportée contre diverses lignées cellulaires dérivées du cancer du col de l'utérus. La cytotoxicité de l'annonacine a également été démontrée contre le cancer de la vessie, le cancer du sein et le cancer de la peau (**Kazman et al., 2022**).

II.2.2.4. Carcinome du côlon

L'effet de l'extrait de feuilles d'*A. muricata* a révélé une cytotoxicité plus élevée dans le groupe supplémenté avec cancer colorectal par rapport au groupe placebo dans un essai contrôlé randomisé (**Kazman et al., 2022; Mutakin et al., 2022**).

II.2.2.5. Malignités hématologiques



Dans des études in vitro, l'extrait éthanolique de feuilles d'*A. muricata* a été rapporté pour sa cytotoxicité contre les cellules leucémiques promonocytaires (**Mutakin et al., 2022 ; Kazman et al., 2022**).

Figure 14: Les composés contenus dans *A. muricata* et leur mécanisme pour contre-

attaquer les cellules cancéreuses (**Zubaidi et al., 2023**).

II.2.3. Rôle de l'eau détox obtenue à partir d'une infusion des feuilles d'*Annona muricata* L

L'eau détox obtenue à partir d'une infusion des feuilles d'*Annona muricata* Linné. peut jouer un rôle important dans le traitement du cancer, en raison de ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antitumorales. Les composés phytochimiques présents dans les feuilles d'*Annona muricata* Linné, tels que les annonacines, ont démontré leur capacité à réduire la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses, tout en protégeant les cellules saines.

De plus, l'eau détox à partir des feuilles d'*Annona muricata* Linné. Peut aider à stimuler le système immunitaire et à renforcer la fonction hépatique, qui est essentielle pour éliminer les toxines du corps. Elle peut également aider à réduire l'inflammation et à améliorer la digestion, ce qui peut améliorer l'efficacité du traitement contre le cancer.

Bien qu'il soit important de noter que l'eau détox à partir des feuilles d'*Annona muricata* Linné. ne doit pas être utilisée comme traitement principal contre le cancer, elle peut être utilisée comme traitement complémentaire ou alternatif pour améliorer la santé globale du patient (**Zubaidi et al., 2023**).



Chapitre III.

La culture d'*Annona muricata* Linné.

III.1. Condition écologiques

III.1.1. Climat

Le corossolier est une plante tropicale (**Nakasone et Paull, 1998**), principalement cultivée dans des régions aux climats chaud et humide, semi-arides (cette dernière avec des précipitations de près de 1.000 mm/an) mais seulement si ces régions semi-arides sont irriguées. Il est cultivé entre 21 et 30°C, elle est sensible aux changements brusques de température, surtout si cette dernière va au-dessous de 12°C (**Pinto et Silva, 1996**). C'est le moins robuste de toutes les Annonées. De part ces conditions, c'est une espèce complètement domestiquée et qui pourrait pousser dans presque toutes les régions tropicales du monde (**Pinto et al, 2005**).

Dans l'hémisphère Sud, le corossolier fructifie deux fois par an, tout d'abord d'avril à juin, au moment de la période de floraison de la deuxième production et ensuite d'octobre à décembre. Dans l'hémisphère Nord Tropical, il alterne floraisons et fructifications quasiment toute l'année (**Pinto et al, 2005**).

III.1.2. Saison

Le corossol a tendance à fleurir et à fructifier plus ou moins continuellement, mais dans chaque zone de culture, il y a une saison principale de murissement. À Porto Rico, elle s'étend de mois Mars au mois de juin ou septembre, dans le sud de l'Inde, au Mexique et aux Bahamas, il continue jusqu'en octobre, à Hawaii, les premières récoltes ont lieu de janvier à avril et les cultures de mi-saison, de juin à août, avec un pic en juillet et il y a un retard en octobre ou novembre (**Morton, 1987**).

III. 1.3. Sol

La meilleure croissance est obtenue dans un sol semi-sec profond, riche, bien drainé, mais notre espèce peut être cultivée également dans un sol acide et sableux, ainsi que dans le calcaire oolithique poreux du sud de la Floride et des îles Bahamas (**Morton, 1987**).

Les caractéristiques des sols sont extrêmement importantes pour la culture des Annonées dont le drainage est le facteur le plus important car aucune Annonée ne pousse bien dans des sols mal drainés. Une teneur élevée en eau dans les sols provoque des maladies aux racines (**Nakasone et Paull, 1998**). Quant au corossol, il préfère un sol fertile, bien aéré et drainé, profond et riche en matières organiques, le pH du sol doit se situer entre 5.5 et 6,5 (**Ledo, 1992**).

III.2. Distribution et culture de la plante

III.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 (**Figure 15**).

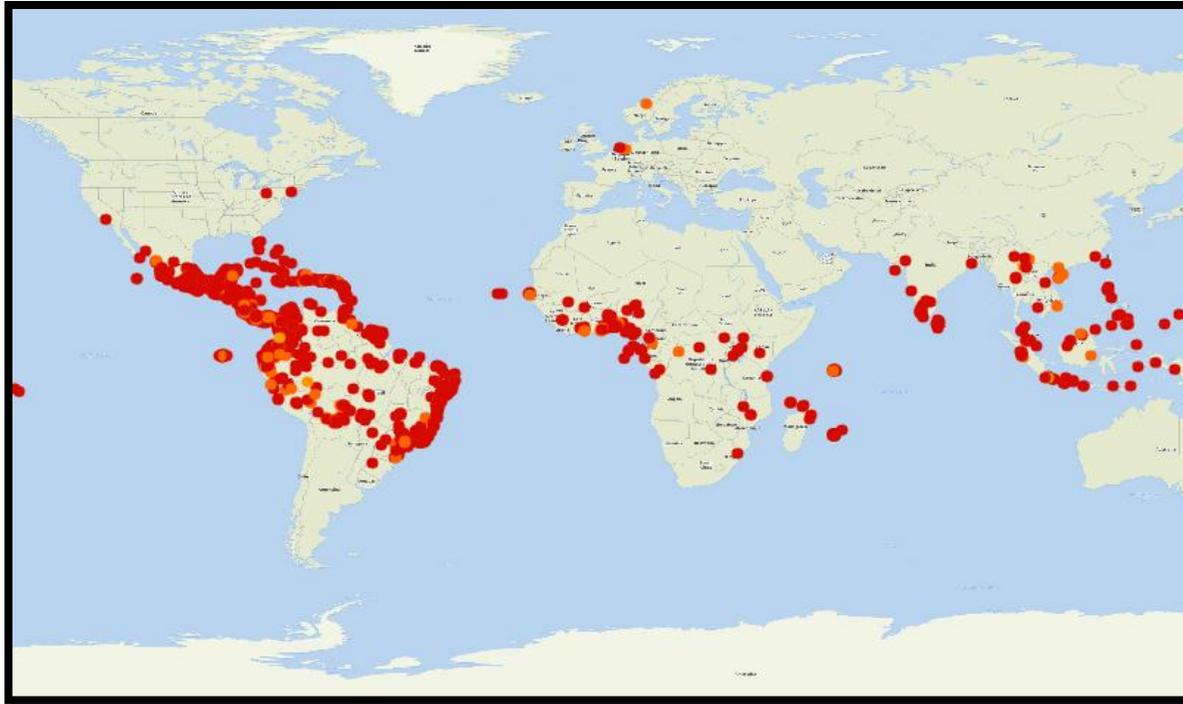


Figure 15: Distribution de la carte de *Annona muricata* (INPN, 2023).

Les colonisateurs espagnols auraient ensuite participé à sa propagation vers les autres régions tropicales du Monde (exoticos, 2004). Le corossolier fut l'un des premiers arbres fruitiers à être exporté d'Amérique vers les zones tropicales, 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.

Malgré sa répartition géographique dans de larges zones tropicales, le corossol n'est cultivé à des fins commerciales que dans peu de régions (Reddy, 2017).

Les pays regroupant la majeure partie de la production mondiale de corossol étant le Venezuela, le Brésil, la Colombie et le Mexique. 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 (**Reddy, 2017**).

III.2.2. Culture

Le corossolier, arbre typiquement tropical, peut pousser jusqu'à 1.000 mètres d'altitude. 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 (**Orwa et al., 2009**). Le corossolier nécessite également un bon ensoleillement (**Figure16**), 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. Peu exigeant, il tolère les sols pauvres, cependant, un sol très alcalin provoquerait des carences nutritionnelles (**Maignien, 2005**).

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 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 (**Tableau 5**), il existe une saison principale pour la récolte (**Maignien, 2005 ; Orwa et al., 2009**).



Figure 16 : Arbre d'*Annona muricata* (Maignien, 2005).

Tableau 5: Saisons de récolte du corossol en fonction des régions du monde.

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

III.2.3. Techniques culturales

Pour une culture de grande envergure, voici une technique culturale appropriée pour l'espèce *Annona muricata*.

III.2.3.1. Préparation du terrain :

Si la plantation est réalisée sur une défriche de terrain boisé ou après arrachage d'un ancien verger, le terrain devra être soigneusement débarrassé de tous débris de racines ou de souches. En effet, ces débris permettent aux pourridiés de se propager dans le sol et de détruire progressivement la plantation.

Si la mécanisation est possible et si la nature du sol s'y prête, un sous-solage profond (60-80 cm) est nécessaire afin d'incorporer 30-40 tonnes de fumier bien décomposées par hectare.

Labourer ensuite l'ensemble de la parcelle en formant des ados centrés sur l'emplacement des rangs, régulariser les surfaces aux pulvérisateurs à disque.

Pour un sol très caillouteux ou très accidenté, toutes les étapes citées ci-dessus ne pourront pas être effectuées. Dans ce cas, il faudra planter au trou de 1 m³ qu'il faut fumer avec 10-15 kg de fumier à mélanger avec la terre de surface pour enrichir le trou, au moins 2 mois avant la plantation (Maignien, 2005).

III. 2.3.2. Densité de la plantation

Les rolliniers sont plantés avec un espacement de 7x7 mètres de côté. On obtient de ce fait 204 pieds par hectare.

III. 2.3.3. Mise en terre des plants

Pour mettre en place les jeunes plants dans un sol travaillé ou fertilisé, on creuse une cavité de la grosseur de la motte. On enlève ensuite le sac plastique qui l'entoure et on place la motte sans casser le trou. On remplit le trou de bonne terre fine en tassant bien avec le talon autour de la motte. Il est important d'apporter 30 litres d'eau par arbre juste après mise en place afin de tasser correctement la terre et de supprimer les poches d'air. Pour une plantation au trou, on creuse un trou de 1 m³ comme décrit dans le paragraphe et la mise en terre est identique au précédent.

III. 2.3.4. Entretien de la plantation

Le désherbage : Les sols sous chaque arbre doivent rester propres pour que l'irrigation et les apports d'engrais puissent profiter entièrement à la culture. Plusieurs techniques permettent d'effectuer ce désherbage à savoir :

- **Le binage :** C'est une excellente méthode de désherbage car il ne présente aucun risque de phytotoxicité ou de pollution. De plus, le travail superficiel du sol limite les phénomènes d'évapotranspiration du sol.

- **Le paillage** : Il consiste à épandre une couche suffisante épaisse de matières végétales (herbes sèches, pailles, végétaux broyés) sous les arbres pour empêcher la pousse des herbes.

III. 2.3.5. Entretien du sol entre les lignes

Entre les lignes de plantation, il est recommandé de couvrir le sol avec des matières végétales pour diverses raisons :

- Protéger le sol contre l'érosion.
- Diminuer le tassement du sol.
- Favoriser la porosité du sol.
- Maintenir les matières organiques dans le sol.

III. 2.3.6. Fertilisation

Les fertilisations organique et minérale peuvent être utilisées. La fertilisation organique provient de la transformation des déchets végétaux et animaux (composts, fumier,...). Elle est complémentaire de la fertilisation minérale car elle assure l'apport de la plupart des oligo-éléments nécessaires à l'équilibre nutritionnel des arbres et améliore la structure du sol. La fertilisation minérale fait appel aux engrais minéraux solubles.

III. 2.3.7. Les tailles

Le corossolier a une tendance très marquée à se développer verticalement (acrodynie) au détriment de la fructification qui s'effectue majoritairement sur les rameaux latéraux d'un an. Il est important de limiter cette tendance en pratiquant une taille régulière.

- **Taille de formation** : Elle se pratique dès le jour de la plantation où il est nécessaire de rabattre les jeunes plants à une hauteur de 60 cm ainsi que leurs branches latérales afin de favoriser le départ d'une bonne charpente.

- **Taille de fructification** : Dès l'entrée en production, il est indispensable de pratiquer une taille une fois par an après les récoltes afin de renouveler les rameaux fructifères et de réduire le volume de l'arbre.
- **Taille pendant le grossissement des fruits** : Eliminer les rameaux trop verticaux ou trop vigoureux gênant la pénétration de la lumière au niveau des fruits.

III. 2.3.8. Irrigation

Le corossolier nécessite une irrigation importante. Il faut une meilleure répartition de l'eau autour des racines et favoriser un microclimat humide qui est très favorable à la pollinisation naturelle. Cependant, dès le début de la récolte il est nécessaire de diminuer progressivement les apports en eau afin de favoriser la défoliation des arbres et d'améliorer la qualité gustative des fruits (**Maignien, 2005**).

III. 2.3.9. Récolte

- **Période de récolte** : En Amazonie, l'arbre peut fleurir et porter des fruits pendant l'année mais la période de pleine fructification s'étale de janvier à juin. Les fruits mûrissent en février et mars à Rio de Janeiro. En Floride, les fruits sont mûris en novembre et décembre. A la Réunion, la fructification a lieu de mai à novembre. A Madagascar, la récolte se fait durant les mois de février à juin. Cependant, on observe encore des fruits (quantité réduite) surtout dans la partie sud de Toamasina pendant l'hiver jusqu'au mois de novembre mais de qualité médiocre c'est à dire ne présentant aucun ou, à la limite peu de goût et de saveur de Graviola.

-**Récolte proprement dite** : Le corossolier étant des fruits climactériques et que ce sont des fruits très fragiles, il est important de les cueillir à maturité physiologique afin qu'ils puissent continuer à mûrir pendant leur conservation ou leur acheminement vers les marchés. De plus, les fruits cueillis à maturité physiologique sont plus fermes et résistent mieux aux différentes manipulations de conditionnement et de transport.

Plusieurs facteurs permettent d'apprécier avec plus ou moins de précision l'état de maturité des fruits, en l'occurrence le changement de couleur de l'épiderme (le bout commence à virer en jaune) et la fermeté des fruits. Les fruits sont récoltés un à un. Le pédoncule doit être ensuite raccourci le plus près possible de la cavité pédonculaire pour réduire les risques de blessures au cours de conditionnement.

Comme les *Annona muricata* sont des fruits extrêmement fragiles, très sensibles aux chocs et aux meurtrissures, ils doivent être coupés avec le plus grand soin puis conditionnés dans des emballages appropriés car chaque frottement ou léger choc peut occasionner l'apparition des tâches noires sur l'épiderme des fruits.

III.3.Plantation

En pot ou bac de bon volume, pour bénéficier d'un beau développement de l'arbre et de pouvoir ainsi profiter de ses fruits. L'exposition hivernale doit être très lumineuse, l'arbre est à sortir dès les premiers beaux jours.

Le corossolier supporte la transition directe entre l'hivernage lumineux sans soleil direct et le plein soleil de printemps.

À pleine maturité d'âge, soit après 4 à 5 ans, il est possible de la planter en pleine terre dans le sud-est de la France (**Maignien, 2005**).

Le corossolier se multiplie par semis, suite au bon choix des semences qui sont sous forme de graines. La culture se fait soit par semis direct, soit par la pépinière ou soit par semis en sacs/panier.

-Le semis direct consiste à semer les graines d'arbre directement sur le site choisi. Cette méthode demande moins de travail que les autres. Il suffit de collecter les graines et de préparer le sol du site ; le repiquage n'est pas nécessaire.

- La pépinière des graines nécessite un sol riche en humus dont l'apport d'eau régulier et d'une bonne surveillance sont des facteurs indispensables.

- Une autre manière de la culture est de semer les graines dans des sacs en plastique troués, dans des bambous ou dans des petits paniers. En saison sèche l'apport d'eau est nécessaire.

Quelques mois après la pépinière, on procède de trois façons différentes à la plantation au début de la saison des pluies à savoir : soit à racine nue, soit en mottes et en paniers ou soit en sacs de plastique.

La production se fait d'une manière personnelle : on découvre souvent quelques pieds de corossolier à certains endroits, dans les plantations tout comme dans certaines concessions pour son ombre et aussi pour bénéficier de ses fruits.

III.4. Entretien

Pour une floraison et une fructification maximale, cet arbre a besoin d'eau en apports réguliers toute l'année, surtout s'il passe l'hiver au chaud. Durant cette période, brumiez un peu son feuillage pour éviter qu'il ne se dessèche trop, ce qui en causerait la chute.

Un paillage au pied est le bienvenu pour conserver fraîcheur et humidité en été, cela permet aussi de conserver une légère acidité au sol et protège du froid hivernal.

Toujours dans un souci de productivité, après 3 à 4 ans, fertilisez toute l'année avec un engrais en granulés pour fruitiers une fois par mois ou une nutrition liquide chaque semaine.

Avant ce nombre d'années, un engrais pour plante verte fait l'affaire, car n'étant pas productif, l'arbre aura surtout besoin d'azote et de phosphore pour se développer.

Un tuteurage n'a pas lieu d'être sauf dans le cas d'une exposition ventée en extérieur à la belle saison (**Maignien, 2005**).

III.5.Rendement

Le corossol, malheureusement, est un porteur timide, la récolte habituelle étant de 12 à 20 ou 24 fruits par arbre. À Porto Rico, une production de 5 000 à 8 000lb par acre (à peu près égale kg / ha) est considérée comme un bon rendement d'arbres bien entretenus.

Une étude de la première récolte de 35 arbres de 5 ans à Hawaii a révélé une moyenne de 93,5 kg (42,5 kg) de fruits par arbre.

III.6.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. La fragilité et la faible conservation de ce fruit représentent un facteur limitant pour sa culture industrielle en vue de l'exportation.

III.7.Maladies et insectes nuisibles

Durant les saisons humides, on observe souvent des arbres avec peu de fruits de mauvaise qualité. La plupart des jeunes fruits et fleurs tombent à cause du développement d'un champignon (anthracnose) : *Colletotrichum gloeosporioides*, celui-ci colonise les feuilles, les jeunes tiges et les fruits. Il est responsable de 90 % des pertes avant récolte (Maignien, 2005). Beaucoup d'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) (**Maignien, 2005**).

Conclusion

Conclusion

Après avoir effectué une revue approfondie de la littérature scientifique sur l'effet du Graviola sur le cancer, il est clair que cette plante a montré des propriétés anticancéreuses potentielles in vitro. Cependant, il y a encore peu d'études cliniques sur l'homme pour déterminer son efficacité et sa sécurité chez les patients atteints de cancer.

Il est important de souligner que le traitement du cancer est complexe et multifactoriel et que les approches conventionnelles telles que la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie restent les piliers du traitement. Le Graviola, s'il s'avère efficace, pourrait être utilisé en complément de ces traitements conventionnels.

L'eau détox à partir des feuilles d'*Annona muricata* Linné, est une boisson populaire dans les régions tropicales où la plante est cultivée. Les feuilles de l'*Annona muricata* Linné. sont riches en nutriments et en composés phytochimiques bénéfiques pour la santé, tels que les acétogénines annonacines, qui ont démontré leur potentiel dans le traitement de diverses affections, y compris le cancer. Les extraits de feuilles d'*Annona muricata* Linné. ont été étudiés pour leur effet sur la prolifération des cellules cancéreuses, ainsi que pour leur capacité à préserver les cellules saines. Ils sont également connus pour leur capacité à stimuler le système immunitaire, à améliorer la digestion et à réduire l'inflammation.

L'eau détox à partir des feuilles d'*Annona Muricata* Linn. est facile à préparer et peut être consommée régulièrement pour aider à détoxifier le corps et améliorer la santé globale. Elle peut être préparée en faisant bouillir les feuilles d'*Annona Muricata* Linné. dans de l'eau pendant quelques minutes, puis en laissant infuser pendant plusieurs heures avant de la consommer. Cependant, il est important de discuter avec un professionnel de la santé avant d'utiliser cette boisson pour le traitement du cancer, car elle peut interagir avec certains médicaments ou avoir des effets secondaires indésirables.

Enfin, il est nécessaire d'approfondir les recherches sur l'effet du Graviola sur le cancer, en particulier sur ses mécanismes d'action, son efficacité et sa sécurité chez les patients atteints de cancer. Cela pourrait permettre de développer de nouveaux traitements contre le cancer plus efficaces et mieux tolérés.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques :

Abbott M, Ustoyev Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Semin Oncol Nurs.* 2019; 35(5):150923. doi: 10.1016/j.soncn.2019.08.002. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31526550.

Abdelaziz B. (2016, Mars 12).Thèse de doctorat. Investigation phytochimique sur des extraits. Tlemcen, Université Abou Bakr Belkaid - Tlemcen, Algérie.

Akladios C, Darai E, Golfier F, Lecuru F, Collinet P, Uzan C, Lavoué V, Guyon F, Ferron G, Querleu D. Certification nationale pour la chirurgie des cancers gynécologiques. *Bulletin Du Cancer*,2021. 108(9), 806- 812.<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.03.019>

Anand U, Dey A, Chandel AKS, Sanyal R, Mishra A, Pandey DK, De Falco v, Upadhyay A, Kandimalla R, Chaudhary A, Dhanjal JK, Dewanjee S, Vallamkondu J, De La Lastra JMP. Cancer chemotherapy and beyond : Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes and Diseases.* 2022.<https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>

Anonyme, L'ABC des plantes : Guide pratique de la phytothérapie. Marseille : Romat-édition. 1999.

Anonyme, 2005. Ministère de l'agriculture et du Développement Rural, Unité de Conservation et de Développement- Batna

Badrie N., Schauss A.G., Soursop (*Annona muricata L.*): Composition, nutritional value, medicinal uses, and toxicology. Chapter 39 In bioactive foods in promoting health: Fruits and vegetables. Éd. Scientifique Elsevier, 2010, 621-643.

Balkrishna A, Dabhade NR, Singh A, Arya V. Anticancer acumens of three *Annona* species :

a proportional review. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 2023

<https://doi.org/10.1007/s00432-022-04306-5>

Berretta M, Della Pepa C, Tralongo P, Fulvi A, Martellotta F, Lleshi A, Nasti G, Fisichella R, Romano C, De Divitiis C, Taibi R, Fiorica F, Di Francia R, Di Mari A, Del Pup L, Crispo A, De Paoli P, Santorelli A, Quagliariello V, Iaffaioli RV, Tirelli U, Facchini G. Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in cancer patients: *An Italian multicenter survey*. *Oncotarget*. 2017 ;8(15):24401-24414. doi: 10.18632/oncotarget.14224. PMID: 28212560; PMCID: PMC5421857.

Bertolaso M. Cancer Biology. In : Philosophy of Cancer. History, *Philosophy and Theory of the Life Sciences*, 2016. vol 18. Springer, Dordrecht.

Bouacherine R. et BNRABIA, H. Biodiversité et valeur des plantes médicinales dans la phytothérapie: Cas de la région de Ben Srou (M'sila). Mémoire présenté pour l'obtention Du diplôme de master académique. Université Mohamed Boudiaf-M'sila. (2017). 35p.

Boumediou A. et Addoun S. Etude ethnobotanique sur l'usage des plantes toxiques, en médecine traditionnelle, dans la ville de Tlemcen (Algérie). Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. (2017) Université AbouBakr Belkaïd-Tlemcen. 67p.

Castagna J, Kurihara F, Amsler E, Soria A, Barbaud A. Quelques déboires avec la phytothérapie. *Revue Française D Allergologie*. 2022

Castro FA, Maia GA, Holanda LFF, Guedes ZBL. and Moura Fe J. A., (1984). "Características Físicas e Químicas da Graviola." *Pesq. Agrop. Bras*, Brasilia; 19, 361-365.

Chabrier JY. Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Diplôme d'état de docteur en pharmacie. (2010). Université Henri Poincaré - Nancy 1. 165p.

Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: *the cancer-immunity cycle*. *Immunity*. 2013 ;39(1):1-10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012. PMID: 23890059.

Classe J, Frenel J, Berton D, Gladieff L, Ferron G, Lecuru F, Bourgin C, Narducci F, Loaec C. État des lieux des résultats en termes de survie de la CHIP en primo-traitement et en récurrence dans le cancer épithélial de l'Ovaire. *Bulletin Du Cancer*. 2023.<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2023.01.019>

Coria-Téllez AV, Montalvo-González E, Yahia EM, Obledo-Vázquez EN. Annona muricata : A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arabian Journal of Chemistry*, 2016.11(5), 662- 691.<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.01.004>

Couvreur TL, Richardson JE, Sosef MS., Erkens RH, Chatrou LW. Evolution of syncarpy and other morphological characters in African Annonaceae: *A posterior mapping approach*. *Molecul.Phylogenet.Evol.*, 2008, 47, 302-318.

Decaux.I., Phytothérapie: Mode d'emploi. Ed: le bien public. 2002. P: 6

Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, Dahan M, Negellen S. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. *Bulletin Du Cancer*, 2019. 106(1), 37- 47.<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.12.007>

Dolgin E. Cancer's new normal. *Nat Cancer*. 2021 ; 2(12):1248-1250. doi: 10.1038/s43018-021-00304-7. *Erratum in: Nat Cancer*. 2022 Mar;3(3):372. PMID: 35121920.

Dupin C, Arsene-Henry A, Charleux T, Haaser T, Trouette R, Vendrely V. Prévalence et attentes de l'utilisation des « médecines alternatives et complémentaires » pendant la radiothérapie en 2016 : étude prospective. *Cancer Radiothérapie*, 2018. 22(6- 7), 682- 687.<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2018.06.016>

Exoticos DR. Norma-Capitel. ISBN 9788484510161(2004).

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021. Disponible sur: doi: 10.1002/ijc.33588.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory : Cancer Today. Lyon, France :*International Agency for Research on Cancer*. 2020. Consulté le 28.03.2023.<https://gco.iarc.fr/today>

Francès P, Antoine M, Metcalfe NB, Vidal D, Jardot M. Effets secondaires cutanés dus à la radiothérapie dans le cancer du sein. L'Aide soignante.2019

<https://doi.org/10.1016/j.aidsoi.2019.10.006>

Fries RE. Annonaceae. In: Die Natürlichen Pfanenfamilien 2 è Ed., Engler A. et Prantl K., Eds. Dunker et Humblot, Berlin, 1959, vol 17a, II

Gavamukulya Y, Fred W, and Hany A. El-Shemy. "Annona muricata: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects." *Asian Pacific journal of tropical medicine* 10.9 (2017): 835-848.

Gilreath JA, Rodgers GM. How I treat cancer-associated anemia. *Blood*. 2020. 13;136(7):801-813. doi: 10.1182/blood.2019004017. PMID: 32556170.

González-Pedroza MG, Argueta-Figueroa L, García-Contreras R, Jiménez-Martínez Y, Martínez-Martínez E, Navarro-Marchal SA, Marchal JA, Morales-Luckie RA, Boulaiz H. Silver Nanoparticles from *Annona muricata* Peel and *Leaf* Extracts en tant qu'outil antitumoral potentiel puissant, biocompatible et à faible coût. *Nanomatériaux* . 2021 ; 11(5):1273. <https://doi.org/10.3390/nano11051273>

Guillaume E, Daguene E, Lahmamssi C, Ben Mrad M, Jmour O, Langrand-Escure J, Rehailia-Blanchard A, Vial N, Pigné G, Bard-Reboul S, Maison M, Tinquaut F, Vallard A, Magné N. Facteurs de risque d'asthénie en cours de la radiothérapie des cancers du sein et de la prostate

[Predictors of asthenia in breast and prostate cancer patients undergoing curative radiotherapy]. *Cancer Radiother.*2020 ;24(1):15-20. French.doi: 10.1016/j.canrad.2019.09.005. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31983629.

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer.*Cell.* 2000 .7;100(1):57-70. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9. PMID: 10647931.

Hanba M, Merair N, Adnane D, Bendaoued A, Ghalem N, Himmi K, Benmahdi L, Dahim FA, Fadlallah TM ,Lachibi S , Bekki, Benhadj N, Belakehal SE. Qu'en est il de la prévalence du cancer et de sa prise en charge à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran en 2020- 2021 ?, la revue médicale de L'Hôpital Militaire Régionale Universitaire d'Oran. 2021,8(3), 5-11. Disponible sur : www.mdn.dz et sur www.atrss.dz /

Hashem SA. The Effect of Graviola Leaves Extract (*Annona muricata L.*) on Pharmacokinetic of Metformin in Rats' Plasma and Pharmacological Activity of their Combination on Breast and Prostate Cancer Cell Lines. *Biomedical and Pharmacology Journal.* 2023. <https://biomedpharmajournal.org/vol16no1/the-effect-of-graviola-leaves-extract-annona-muricata-l-on-pharmacokinetic-of-metformin-in-rats-plasma-and-pharmacological-activity-of-their-combination-on-breast-and-prostate-cancer-cell/>

Hutchinson J. 1964, The Genera of flowering Plants: Dicotyledones. Vol. 1 Clarendo Press, Oxford,n516 p.

Inventaire National du Patrimoine Naturel (INPN). *Annona muricata L., 1753 - Corossolier, Corossol (fruit)*.2023. https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/446899/tab/carte

Jean-Pierre N, Plantes médicinalesdu Nord de Madagascar Ethnobotanique antakarana et informations scientifiques. 1997.

Kazman BA, Harnett J, Hanrahan JR. Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacological Activities of Annonaceae. *Molecules*, 2022.27(11), 3462.<https://doi.org/10.3390/molecules27113462>

Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin.* 2020 ;70(2):86-104. doi: 10.3322/caac.21596. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31944278.

Kim M, Park SC, Lee DY. Glycyrrhizine en tant que régulateur de l'oxyde nitrique dans la chimiothérapie du cancer. *Cancers (Bâle).* 2021;13(22):5762. doi : 10.3390/cancers13225762. PMID : 34830916 ; PMCID : PMC8616433.

Klausner G, Bensadoun R, Champion A, Benzaquen D, Canova C, Claren A, Mancuso V, Suhl J, Balard R, Troussier I. État de l'art de la photobiomodulation dans la prise en charge des effets secondaires de la radiothérapie : indications et niveaux de preuve. *Cancer Radiotherapie,* 2021. 25(6- 7), 584- 592. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.06.025>

Kerforne Ph., Fruits et légumes exotiques qui guérissent. Edition Delville Santé, 263p. (2005).

Ledo A. S.. *Recomendações Básicas para o Cultivo da Gravioleira (Annona muricata L.). Min. Agric. Ref. Agrar., EMBRAPA, CPAF - Acre, Rio Branco, AC(1992).*

Le Thomas A. Morphologie et palynologie des Annonacées africaines : interrelations phylogéniques. *Bothalia,* 1983, 14, 825-831.

Le Ven J. Contribution à l'étude du lien entre Annonaceae et parkinsonisme: identification et quantification d'acétogénines par déréplication; métabolisation de phase I et approche de la distribution de l'annonacine [Thèse de doctorat]. [Châtenay-Malabry, France]: BioCIS; 2012: 353pp.

Lizana LA. and Reginato G., "Cherimoya" In: *Fruits of Tropical and Subtropical Origin: Composition, Properties and Uses.* Edited by S. Nagy, Shaw P. E. and Wardowski W. F. Florida Science Source, Lake Alfred, Florida, USA; 131-148. (1990).

Lognos B, Glondu-Lassis M, Senesse P, Gutowski M, Jacot W, Lemanski C, Amouyal M, Azria D, Guerdoux E, Bourgier C. Interventions non médicamenteuses et cancer du sein : quel bénéfice en complément d'une radiothérapie ? *Cancer Radiotherapie,* 2021. 26(4), 637- 645. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.09.011>

Lugat A, Castinetti F, Baron S, Thebaud E, Supiot S, Jouglar E, Doré M. Effets secondaires endocriniens de la radiothérapie : diagnostic, prévention et traitements. *Cancer Radiotherapie*, 2022. 26(8), 1078- 1089. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.12.008>

Maignien E. *Le corosol: Annona muricata L.* france(2005).

Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *Journal of epidemiology and global health*, 2019. 9(4), 217. Disponible sur : <https://doi.org/10.2991/jegeh.k.191008.001>.

Moghadamtousi, Soheil Zorofchian et al. “Annona muricata (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities.” *International journal of molecular sciences* vol. 16,7 15625-58. 10 Jul. 2015, doi:10.3390/ijms160715625

Mokkadem A., Cause de dégradations des plantes médicinales aromatique d’Algérie. *Revue vie et Nature* n°7, 24,26. N. 1999-

Mutakin M, Fauziati R, Fadhilah FN, Zuhrotun A, Amalia R, Hadisaputri YE. Pharmacological Activities of Soursop (*Annona muricata* Lin.). *Molecules*. 2022. 10;27(4):1201. doi: 10.3390/molecules27041201. PMID: 35208993; PMCID: PMC8878098.

Nakasone HY and Paull RE.. *annonas in : tropical fruits*. london UK: H.Y nakasone and paull R.E CAB international(1998).

Newman et al. La grande Encyclopédie du Maroc: Flore et végétation 10^{ème} journée Internationales HE, Digne-les Bains 5-6-7 Sept. P : 13-134. 2000.

Nguele MOO. CARACTÉRISATION PHYTOCHIMIQUE ET ÉVALUATION DE L’ACTIVITÉ ANTI-HYPERTENSIVE DES EXTRAITS DE FEUILLES D’Annona muricata Linn (Annonaceae) : Propriétés anti-hypertensive des extraits de feuilles d’Annona muricata Linn. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE* -. 2021. <https://hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/2786>

Organisation mondiale de la santé, Cancer. (2022). Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Orwa CA Mutua, kindt R, jamnadass *Annona muricata* Agrofores tree Database :atree referenceand selection guide version 4.0(2009).

Ounaissia K, Bechiri R, Snani M, Naoun L. Plantes médicinales utilisées contre le cancer du sein par la population d'Algérie de l'Est. *Phytothérapie*. 2021.

<https://doi.org/10.3166/phyto-2021-0276>

Pinto A. C. de Q., Cordeiro M. C. R., Andrade de S. R. M., FerreiraF. R., Filgueiras H. A de C., Alves R. E., Kinpara D. I., *Annona species*. *J.T. Williams*, 2005.

Pinto A. C. de Q. and Silva E.M.. *Graviola para Exportação,Aspectos Técnicos da Produção*. Embrapa/SPI, Brasília,. Brasil(1996).

Qin SY, Cheng YJ, Lei Q, Zhang AQ, Zhang XZ. Combinational strategy for high-performance cancer chemotherapy.*Biomaterials*. 2018; 171:178-197. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.04.027. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29698868.

Quezel P, Santa S. Nouvelle flore de l'Algerie et des r ' egions d ' esertiques m ' eridionales. Editions du Centre National de la recherche ' scientifique. Tome II. Ed. CNRS, Paris; 1963.

Rady I, Bloch MB, Chamcheu RCN, Mbeumi SB, Anwar R, Mohamed H, Babatunde A, Kuate J, Noubissi FK, Sayed KAE, Whitfield GK, Chamcheu JC. Anticancer Properties of Graviola (*Annona muricata*) : A Comprehensive Mechanistic Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1- 39.<https://doi.org/10.1155/2018/1826170>

Reddy C. (s.d.). *All About Guanabana (Soursop)*. Récupéré sur <http://theindianvegan.blogspot.com/2013/02/all-about-guanabana.html> (2017, octobre 02)

Sayag D. Carcinomatose et mésothéliome : oser la chimiothérapie intracavitaire. *Revue Vétérinaire Clinique*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.anicom.2023.02.003>

Senapati S, Mahanta AK, Kumar S, Maiti P. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal Transduct Target Ther*. 2018. 16;3:7. doi: 10.1038/s41392-017-0004-3. PMID: 29560283; PMCID: PMC5854578.

Simon Y ,Mills.,2001. Evidence for the clinician – a pragmatieframework for phytotherapy

Siegel RL, Miller KA, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022; 72(1) 7- 33. Disponible sur: <https://doi.org/10.3322/caac.21708>

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA : A Cancer Journal for Clinicians*. 2021. 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.

Vendrely V, Rivin Del Campo E, Modesto A, Jolnerowski M, Meillan N, Chiavassa S, Serre AA, Gérard JP, Créhanges G, Huguet F, Lemanski C, Peiffert D. *Rectal cancer radiotherapy*. *Cancer Radiother*. 2022. (1-2):272-278. doi: 10.1016/j.canrad.2021.11.002. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34953708.

Villet R, Triboulet J, Manton G, Michot F, Marre P. Rapport 22–07. Le traitement du cancer demain : place de la chirurgie et des chirurgiens. *Bulletin De L Academie Nationale De Medecine*, 2022. 206(7), 795- 803. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2022.06.010>

Verdrager J. Ces médicaments qui nous viennent des plantes : ou les plantes médicinales dans les traitements modernes. Paris Maloine S. A éditeur ; p : 12-15. 1978.

Walker JW. Pollen morphology, phytogeography and phylogeny of the Annonaceae. *Contrib. Gray Herb. Harvard Univ.*, 1971, 202,1-132.

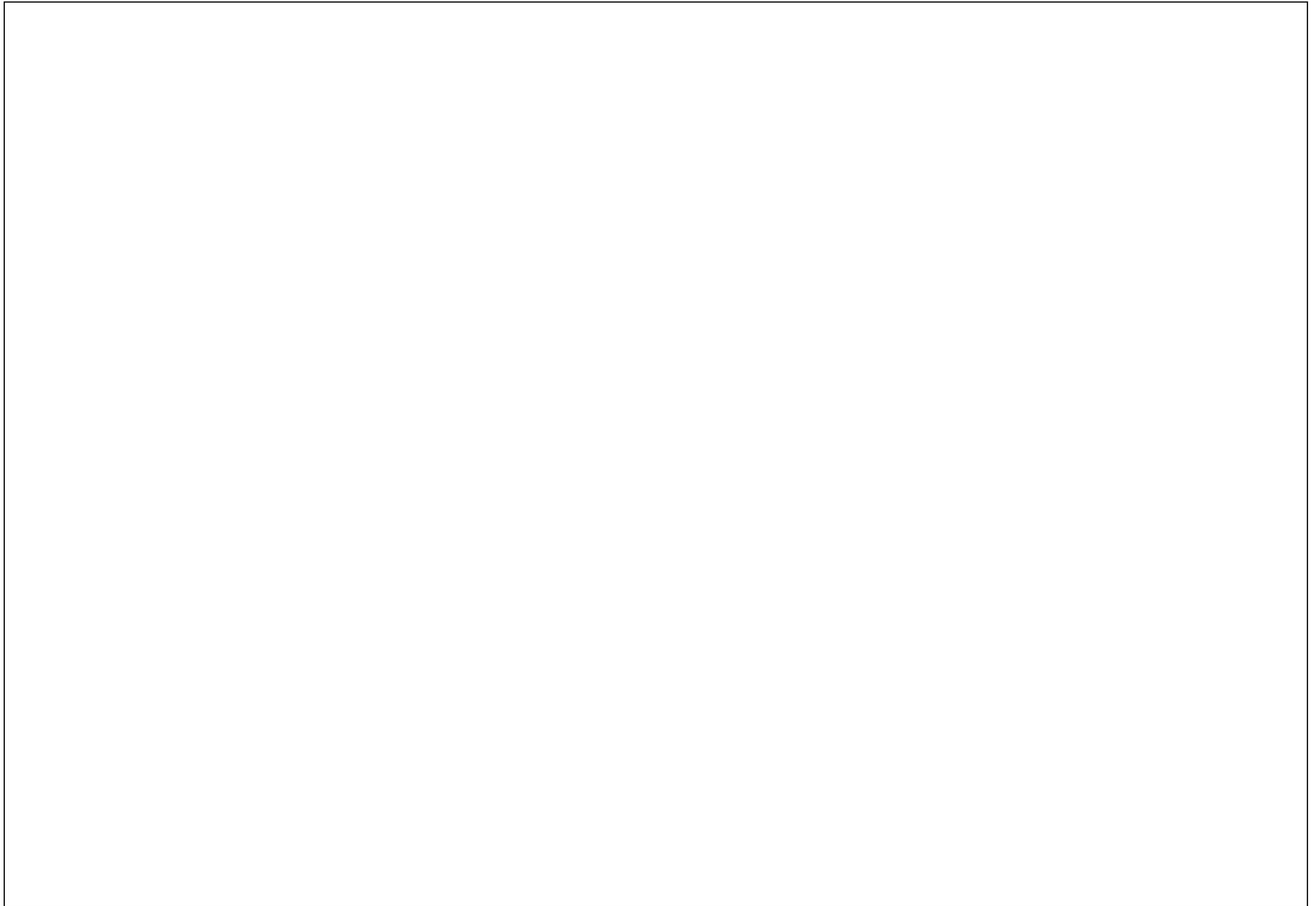
Wankhede D, Grover S, Hofman P. Determinants of humoral immune response to SARS-CoV-2 vaccines in solid cancer patients : A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 2023. 41(11), 1791- 1798.<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.01.072>

Wei G, Wang Y, Yang G, Wang Y, Ju R. Progrès récents en nanomédecine pour une chimiothérapie améliorée du cancer. *Théranostiques*.2021;11(13):6370-6392. doi : 10.7150/thno.57828. PMID : 33995663 ; PMCID : PMC8120226.

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.

Williamson EM. Synergy and other interaction in phytomedicines. 2001.

Zubaidi SN, Nani HM, Kamal MSA, Qayyum TA, Maarof S, Afzan A, Misnan NM, Hamezah HS, Baharum SN, Abas F. *Annona muricata : Comprehensive Review on the Ethnomedicinal, Phytochemistry, and Pharmacological Aspects Focusing on Antidiabetic Properties*. *Life*, 2023 13(2), 353.<https://doi.org/10.3390/life13020353>



Annexe



الجزائرية الديمقراطية الشعبية

تعليم العالي والبحث العلمي

جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب

حاضنة الأعمال عين تموشنت





ملحق نموذج العمل التجاري



■ **البطاقة التقنية للمشروع** *Fiche technique du projet*

جمعي فريال وسيلة: الانسة خلفة علي: السيد شهاب منير: السيد	الاسم و اللقب Votre prénom et nom Your first and last Name
EAU DETOX » <i>Annona Muricata</i> Linn.-Graviola-«	الاسم التجاري للمشروع Intitulé de votre projet Title of your Project
0791 39 95 06 0553 05 84 38 0699 17 82 65	رقم الهاتف Votre numéro de téléphone Your phone number
ferielwassiladjemai@gmail.com ali.khalfa@univ-temouchent.edu.dz mounir.chihab@univ-temouchent.edu.dz	البريد الالكتروني Votre adresse e-mail Your email address
Ain Témouchent	مقر مزاولة النشاط (الولاية- البلدية) Votre ville ou commune d'activité Your city or municipality of activity

■ **طبيعة المشروع** *Nature de projet*

المنتوج ذو طابع إنتاجي

Vente de marchandises

Sale of goods

