

ÉVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIFONGIQUE ET ESSAI CLINIQUE D'UNE CREME FORMULEE A BASE DE L'EXTRAIT X₁₂ DE *TERMINALIA CATAPPA*, SUR QUELQUES MYCOSES SUPERFICIELLES

Moevi AKAKPO-AKUE¹, Ildevert Patrice GBERY², Adou Koffi Mathieu KRA¹, Guédé Noel ZIRIHI³, Félix Houphouët YAPI¹ et Allico Joseph DJAMAN^{1,4*}

¹Laboratoire de Pharmacodynamie-biochimique, Université de Cocody, 22 BP 582 Abidjan 22

²Service de dermatologie CHU de Treichville, Abidjan

³Laboratoire de botanique UFR Biosciences, Université de Cocody 22 BP 582 Abidjan 22

⁴Département de Biochimie médicale & fondamentale, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, 01 BP 490 Abidjan 01

(Reçu le 05 Janvier 2009, accepté le 15 Avril 2009)

* Correspondance et tirés à part, e-mail: djamanj@yahoo.fr

RÉSUMÉ

Pour lutter contre les mycoses superficielles en forte recrudescence en Côte d'Ivoire, une crème antifongique dénommée DAEL a été mise au point à partir de l'extrait X₁₂ de *Terminalia catappa* une combrétacée de la pharmacopée ivoirienne.

L'activité antifongique de la crème DAEL a été testée sur la croissance *in vitro* de *Candida albicans* et *Trichophyton mentagrophytes* (champignons fortement impliqués dans les affections de l'épiderme et des phanères de la peau) par contact direct. Cette évaluation a aussi été faite *in vivo* au cours d'un test clinique après consentement éclairé, sur une trentaine de personnes toutes volontaires et présentant cinq pathologies mycosiques différentes.

Les résultats des tests *in vitro* ont montré que la crème DAEL a une activité antifongique évidente sur *C. albicans* (3µg/mL) et *T. mentagrophytes* (2,4 µg/mL) selon une relation dose-effet. Cette activité a été également prouvée au niveau du test clinique par la guérison de tous les patients suivis jusqu'à J30.

L'activité antifongique de DAEL lui est conférée par la présence de l'extrait végétal X₁₂.

Mots-clés : *Activité antifongique, Crème antifongique, Mycoses superficielles Terminalia catappa*

ABSTRACT**Assessment of the fungicidal activity and a clinical experience of a cream formulated on the basis of extract X₁₂ of *Terminalia catappa* applied on some superficial fungal infection**

With the objective of combating in Côte d'Ivoire fresh strong outbreaks of superficial mycosis, an antifungal cream called DAEL was developed from X₁₂ an extract of *Terminalia catappa*, a combretaceae of the pharmacopoeia of the Côte d'Ivoire.

The antifungal activity of cream DAEL was tested on the *in vitro* growth of *Candida albicans* (3 µg/mL) and *Trichophyton mentagrophytes* (2.4 µg/mL) two fungi strongly involved in the infection of the skin (the epidermis and the integuments). These strains were put in direct contact with DAEL. This evaluation was also made *in vivo*, during a clinical test. This test was carried out on about thirty consenting and voluntary persons presenting five different mycosic pathologies.

The results of the *in vitro* tests showed that cream DAEL has fungicidal activity against *C. albicans* and *T. mentagrophytes* in dose-effect response. The *In vivo* clinical test highlighted an antifungal activity of cream DAEL showing a complete cure of the all patients.

Cream DAEL has moreover real antifungal activity and this activity is provided by the presence of the vegetable extract X₁₂.

Keywords : *Antifungal activity, Antifungal cream, Superficial mycosis, Terminalia catappa*

I - INTRODUCTION

Les mycoses tiennent aujourd'hui une place importante dans la pathologie infectieuse, leur fréquence, leur caractère récurrent et leur gravité n'ont cessé de croître ces dernières décennies en Afrique de l'Ouest en général et en Côte d'Ivoire en particulier [1-3]. De 1986 à 1991, 2586 examens mycologiques ont été pratiqués sur la peau et les phanères au laboratoire de mycologie de l'UFR des sciences médicales (Université de Cocody, Abidjan). Parmi ceux-ci 41,7 % des examens concernent des infections mycosiques. Ces examens ont permis d'isoler 1067 souches de champignons dont 48,7 % de dermatophytes, 51,1 % de champignons levuriformes [4]. Cette recrudescence des mycoses est causée par plusieurs facteurs dont l'avènement du VIH-SIDA qui a entraîné une augmentation de la fréquence des mycoses opportunistes, devenant ainsi un véritable problème de santé publique [2, 5- 8].

Au niveau thérapeutique il existe plusieurs antifongiques. Cependant certaines de ces molécules antifongiques utilisées en thérapeutique ont perdu de leur efficacité à cause des phénomènes de résistance et de mutations [7, 9].

Ces difficultés prennent aussi en compte le coût élevé des traitements, hors de portée donc pour des populations à revenus modestes [10, 11].

Nous nous sommes par conséquent intéressés à la Pharmacopée traditionnelle ivoirienne, pour y rechercher de nouvelles molécules efficaces, pouvant servir à la formulation galénique de médicaments [12], ou de matrice pour la synthèse d'autres molécules. Parmi les plantes médicinales antimicrobiennes sélectionnées, figure *Terminalia catappa*, une plante très sollicitée dans la médecine traditionnelle d'Afrique, d'Amérique, d'Asie et des îles du pacifique et des caraïbes. En usage topique, *Terminalia catappa* est utilisée pour le soin des affections dermatologiques et rhumatoïdes. En usage systémique, elle est utilisée pour le traitement des affections gastro-intestinales, respiratoires, cardiovasculaires et dentaires. Toutes les parties de l'arbre sont employées dans la médecine traditionnelle [13, 14]. De nombreuses études ont révélé que les extraits de cette plante inhibent effectivement la croissance *in vitro* de plusieurs souches de microorganismes telles que, *Salmonella typhi*, *E. coli*, *C. albicans* et *C. néoformans* [15-17]. Pour apprécier l'intérêt de *T. catappa* en thérapeutique humaine, nous nous sommes proposé d'évaluer l'activité antifongique d'une crème dénommée DAEL et formulée à partir d'un extrait de *T. catappa*, puis l'efficacité de cette crème (DAEL) sur une trentaine de personnes présentant cinq types d'affections de mycoses superficielles.

II - MATÉRIEL ET MÉTHODES

II-1. Matériel végétal

A l'issue d'une enquête ethnobotanique [18], plusieurs échantillons de plantes ayant des vertus anti-infectieuses ont été récoltés. L'espèce retenue pour notre étude *Terminalia catappa* de la famille des Combrétacées a été codée TEKAM 3. En vue de la préparation des extraits, des écorces de *T. catappa* ont été récoltées, découpées en petits morceaux et séchées dans un endroit bien aéré, à l'abri du soleil. Une fois séchés, ces éléments végétaux ont été broyés en poudre fine dans un broyeur électrique du type IKAMAG. Cette poudre a été ensuite extraite selon la méthode de ZIRIHI et al [19].

En effet, cent grammes (100g) de la poudre de *Terminalia catappa* ont été extraits dans un litre de mélange éthanol-eau (70/30 ; v/v), par homogénéisation dans un "blender" de marque WARING. L'homogénat obtenu, a été d'abord essoré dans un carré de tissu puis filtré successivement 2 fois sur du coton hydrophile et une fois sur papier WHATMAN 3MM. Le

filtrat concentré dans un évaporateur rotatif à 60°C a donné une poudre de couleur marron appelé X_0 .

Pour la suite, 10 grammes de X_0 ont été pesés et partitionnés dans un mélange de solvant hexane-eau (50/50; v/v). Après décantation et concentration des différentes phases, 2 extraits notés $X_{1,1}$ et $X_{1,2}$ ont été obtenus. Des tests antifongiques ont permis de retenir $X_{1,2}$ à cause de sa meilleure activité antifongique sur la croissance *in vitro* de *Candida albicans* et de *Trichophyton mentagrophytes*. Il a donc été incorporé à différents pourcentages de la crème DAEL (Vaseline : 4,25% ; Alcool céstéarylique : 2,25% ; Acide stéarique : 7% ; Huile de vaseline : 9,5% ; Eau : 68,65% ; Triéthanolamine : 1,5 % ; glycérine : 2% ; Monopropylèneglycol : 2 % ; X_{12} : 2,5 % ; Acide citrique dilué à 20 % : 0,35%).

II-2. Champignons utilisés pour les tests biologiques *in vitro*

Les tests microbiologiques ont été effectués sur une jeune souche de *C. albicans* (48 h) et une jeune souche de *T. mentagrophytes* (5J). Ces souches nous ont été fournies par le laboratoire de Mycologie de l'UFR des Sciences Médicales de l'Université de Cocody. Elles ont été isolées de patients du service des maladies infectieuses du CHU de Treichville. Ces souches n'ont subi l'effet d'aucune substance anti-infectieuse. *C. albicans* est un champignon opportuniste à l'origine de diverses mycoses cutanées, muqueuses ou phanériennes. D'exceptionnels cas d'atteinte septicémique ont été rapportés. Ils conduisent souvent à des décès chez les patients immunodéprimés [8, 19-21]. *T. mentagrophytes* est responsable d'affections cutanées variant de lésions bénignes érythémateuses et desquamantes à des lésions plus graves suppuratives et crouteuses [22].

II-3. Préparation du milieu de culture

Les tests antifongiques ont été réalisés sur milieu SABOURAUD (Bio-rad, lot C8B2212 n° 64494). Vingt et un grammes (21g) de gélose SABOURAUD ont été dissouts dans 500 mL d'eau distillée. Ce mélange est chauffé et agité jusqu'à homogénéité complète. Ce milieu est ensuite stérilisé à l'autoclave à 121°C pendant 15 minutes puis réparti dans des boîtes de pétri stériles.

II-4. Essai antifongique *in vitro* de la crème DAEL

Les suspensions mères (S^0) ont été préparées pour chaque souche de champignons par dilution d'une jeune colonie de *C. albicans* âgée de 48 h et d'une colonie de 5j de *T. mentagrophytes* dans 10 mL d'eau distillée stérilisée.

S⁰ porte une charge de 10⁶ cellules/mL et est mise en contact direct avec la crème DAEL comme suit :

Dans un tube à essai, 2 mL de crème DAEL, 2 mL d'eau distillée stérilisée et 1 mL de la suspension fongique (10⁶ cellules) donnant un volume total de 5 mL ont été homogénéisés. Cette suspension est suffisamment fluide pour être prélevée à l'aide d'une micropipette. La charge microbienne de cette nouvelle suspension est de 2.10⁵ cellules/mL. Un premier témoin a été préparé en homogénéisant 1 mL de S⁰ dans 4 mL d'eau distillée stérilisée, pour le contrôle de la croissance des germes. Un deuxième témoin a été préparé en homogénéisant 1 mL de S⁰ dans 2 mL d'eau distillée et 2 mL de crème base avec 0 µg/ mL d'extrait végétal X₁₂, pour le contrôle de l'activité antifongique de la crème base. La préparation des essais a suivi le même procédé que décrit précédemment avec la crème DAEL comportant différentes concentrations (µg/ mL) d'extrait végétal X_{1.2} : 0,12 ; 0,3 ; 0,6 ; 1,2 ; 2,3 ; 3 µg/ mL. Un total de 8 préparations de 5 mL chacune (Le témoin sans crème, un témoin contenant la crème sans X₁₂ et 6 essais avec des concentrations différentes de X₁₂) ont été obtenus pour les tests antifongiques. Dix microlitres de chacune des 8 préparations ont été prélevés à l'aide d'une micropipette puisensemencés en stries de 5 cm à la surface de la gélose coulée sur la boîte de pétri. La boîte de pétri comporte donc: une strie témoin sans la crème DAEL représentant le témoin de contrôle de croissance des germes; une (1) strie témoin avec la crème base sans l'extrait X₁₂; six (6) stries essais, représentant les suspensions aux concentrations respectives de 0,12; 0,3; 0,6; 1,2; 2,4; et 3 µg/ mL de l'extrait végétal X_{1.2}. Les cultures ont ensuite été incubées à 30°C pendant 48 heures pour *C. albicans* et pendant 5 jours pour *T. mentagrophytes*. Les lectures ont été faites immédiatement après la période d'incubation, et une semaine plus tard.

II-5. Le test clinique

Trente personnes volontaires présentant 5 types différents d'affections fongiques cutanées identifiées par un dermatologue (service de dermatologie du CHU de Treichville) et n'ayant fait l'objet d'aucun traitement antérieur ont été traitées. Pour chaque personne incluse dans l'étude, les données concernant le sexe, l'âge et le type d'affection ont été recueillies. Pour chaque patient il a été pratiqué un examen mycologique des lésions afin d'identifier l'agent pathogène. D'autre part, un consentement libre et éclairé a été demandé soit au patient lui-même soit aux parents ou tuteurs lorsqu'il s'agit d'un mineur. Ensuite, un pot de 125 mL de la crème DAEL a été remis à chaque malade et l'ensemble des volontaires a été instruit sur le mode d'application du produit à savoir : une application sur les lésions par de petits mouvements rotatifs avec un léger massage pour un bon étalement et une

meilleure pénétration de la crème DAEL. La fréquence des traitements est de deux applications matin et soir après la douche, sur les parties atteintes en débordant de 2 cm sur les parties saines.

Des contrôles ont été effectués à J7, J14, J21 et J28 soit un total de quatre semaines de suivi après le début du traitement. L'abandon volontaire ou involontaire du traitement au cours de l'essai et/ou l'aggravation de l'état des personnes entrant dans l'étude ont été les critères de retrait des patients inclus dès le début. Le résultat a été apprécié au cours des différents jours de contrôle clinique. Il devrait être constaté un des états suivants :

- Etat aggravé : Lésions plus étendues et en nombre plus grand.
- Etat stationnaire : Pas de modification sensibles.
- Etat amélioré : Lésions moins étendues et en nombre plus réduit.
- Guérison : Absence de lésions.

III - RÉSULTATS

Sur la strie témoin, il a été constaté un aspect de croissance en nappe très dense. La population de colonies fongiques est très élevée. Cette même remarque a été aussi faite sur la strie contenant la crème DAEL à 0 µg/mL de l'extrait X₁₂ de TEKAM 3. Par contre pour les stries essais, il a été observé une présence de colonies isolées dont le nombre diminuait proportionnellement à l'augmentation de la concentration de l'extrait végétal X_{1,2} dans la crème. Pour la strie correspondante à la concentration de 2,4 µg/ml, il y a une inhibition totale de *T. mentagrophytes*, et à 3 µg/ml, on a observé une survivance de 2% de *C. albicans*. La **Figure 1** présente l'évolution de la survivance des souches de *C. albicans* et de *T. mentagrophytes* en fonction des concentrations des extraits végétaux dans la crème DAEL. De façon générale, cette figure a un profil présentant une allure décroissante de la survivance des germes avec une tendance relativement forte lorsqu'il s'agit de *T. mentagrophytes*.

L'étude clinique a portée sur trente malades volontaires de sexe et d'âge différents, présentant des affections cutanées superficielles différentes. La répartition des 30 malades a été faite selon les pathologies diagnostiquées. Dix malades dont l'âge est compris entre 1 et 12 ans dont sept de sexe masculin et trois de sexe féminin, portaient une dermatophytie du cuir chevelu, appelée teigne tondante trichophytique (**Figure 2**). Les lésions sont représentées par plusieurs petites plaques d'alopécie de 1 à 2 mm disséminées sur tout le cuir chevelu. Un autre type de teigne appelée teigne tondante microsporique (**Figure 3**) a aussi été diagnostiquée chez sept malades dont l'âge varie entre 2 et 11 ans. Parmi eux il ya quatre malades de sexe masculin et trois de sexe féminin. Ces

lésions dans ce cas sont représentées par une grande plaque d'alopecie de 2 à 5 cm de diamètre à bords bien nets. Nous avons aussi identifié chez cinq malades l'Intertrigo interdigito-plantaire. Chez ces malades, tous de sexe masculin et dont l'âge varie entre 15 et 47 ans, la lésion a débutée entre le troisième et/ou le quatrième espace interdigital avec fissuration du fond du pli qui a fini par se recouvrir d'une couenne blanchâtre plus ou moins épaisse. Nous avons identifié trois autres malades portant une dermatophytie de la peau glabre (**Figure 4**). Leur âge varie entre 7 et 32 ans, l'une de sexe féminin et les deux autres de sexe masculin. Ces lésions ont été localisées sur la peau glabre au niveau de la tête et du bras selon les cas. Ces lésions initialement punctiformes et vésiculaires, formant un bourrelet périphérique érythémateux tandis que le centre guérit. Et enfin cinq malades ont présenté le *Pityriasis versicolor* (**Figure 5**). En effet nous avons constaté la présence de petites tâches superficielles et bien délimitées de quelques millimètres de diamètre parfois accolées ou non, mais recouvertes de squames très fines, de couleur claire ou brune selon les cas. Ces lésions étaient localisées sur le tronc le dos et le cou. Toutes ces pathologies diagnostiquées ont été traitées avec la crème DAEL. Les résultats des tests cliniques ont été résumés dans le **Tableau I** et les **Figures 2 à 5**.

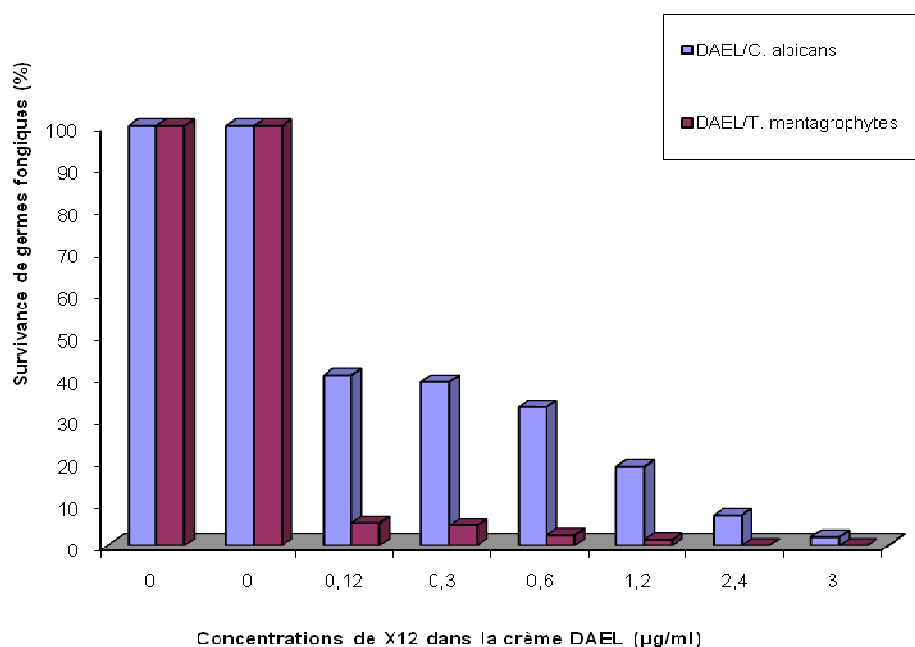


Figure 1 : Action de la crème DAEL sur *Candida albicans* et sur *Trichophyton mentagrophytes*

Tableau I : Récapitulatif de l'expertise clinique

Mycoses identifiées	Nombre de cas traités	Résultats	Durée de traitement	observations
Teignes tondantes trichophytiques	10	60%de guérison (6/10) 90% de guérison (3/4) 10% d'échec	28 jour 35 ^e jour	Aucune récidive n'a été notée chez les malades guéris
Teignes tondantes microsporiques	7	100% de guérison (7/7)	28 ^e jour	Pas récidive de
Intertrigo interdigito-plantaire	5	100% de guérison (5/5)	21 ^e jour	Pas récidive de
Dermatophytie de la peau glabre	3	100% de guérison (3/3)	21 ^e jour	Pas récidive de
Pityriasis Versicolor	5	100% de guérison (5/5)	21 ^e jour	Pas récidive de



Aspect du cuir chevelu avant traitement (J0)



Aspect du cuir chevelu après traitement (J30)

Figure 2 : *Effets de la crème DAEL dans le traitement d'un cas de teigne tondante trichophytique*



Aspect du cuir chevelu avant traitement (J0)



Aspect du cuir chevelu après traitement (J28)

Figure 3 : *Effets de la crème DAEL dans le traitement d'un cas de teigne tondante microsporique*



Aspect de la peau avant traitement (J0)

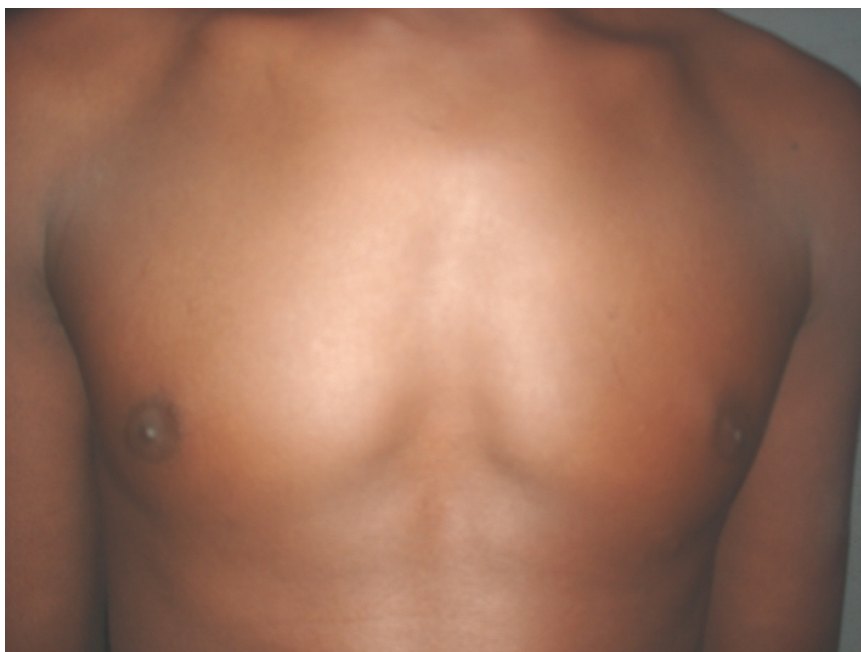


Aspect de la peau après traitement (J21)

Figure 4 : *Effets de la crème DAEL dans le traitement d'un cas de dermatophytie de la peau glabre Herpes circiné*



Aspect de la peau avant traitement (J0)



Aspect de la peau après traitement (J21)

Figure 5 : *Effets de la crème DAEL dans le traitement d'un cas de Pityriasis versicolor*

IV – DISCUSSION

Les cultures témoins (100 % de survivance de *C. albicans* et de *T. mentagrophytes*) ont présenté un aspect de croissance en nappes très denses sur les différentes stries. Nous en déduisons que la crème base (sans extrait X_{12}) n'a aucune activité antifongique sur *C. albicans* et *T. mentagrophytes*. Les résultats ont aussi montré que pour les stries essais, toutes les cultures ont présenté un aspect de colonies isolées des deux germes. De plus, le nombre de ces colonies a diminué proportionnellement à l'augmentation des concentrations de l'extrait végétal $X_{1,2}$. Nous en déduisons que les deux germes sont sensibles au mélange crème base plus $X_{1,2}$ et que la présence de l'extrait X_{12} confère une activité antifongique à la crème DAEL. La sensibilité des deux souches est dose dépendante. Une inhibition nette et effective a été obtenue à la concentration de 2,4 $\mu\text{g/mL}$ de l'extrait X_{12} vis-à-vis de *T. mentagrophytes*. A 3 $\mu\text{g/mL}$ les colonies de *C. albicans* ont une survivance résiduelle de 2%. Ces résultats n'ont pas évolué après une semaine d'observation. Ces résultats montrent aussi que *T. mentagrophytes* est 7,2 fois plus sensible que *C. albicans* à la crème DAEL. Ce qui se rapproche des résultats de l'évaluation antifongique préliminaire de l'extrait X_{12} seule où *T. mentagrophytes* a été 9 fois plus sensible que *C. albicans*. La comparaison de ces résultats avec ceux de ACKAH et al. [23] qui ont testé l'extrait brut X_{12} (CMF= 45 $\mu\text{g/ mL}$) sur la croissance *in vitro* de *C. albicans* fait ressortir que le mélange X_{12} + crème base est plus actif que l'extrait X_{12} testé seul.

Nous en déduisons que l'incorporation de l'extrait dans la crème augmente nettement son potentiel d'activité antifongique.

Au niveau des tests cliniques, les trente malades inclus dans cette étude ont présenté différents types de mycoses superficielles réparties comme indiquées dans le tableau I. La crème DAEL à 2,5% d'extrait végétal X_{12} est active *in vivo* sur tous les cas de mycoses traitées. En effet les cas de dermatophytie de la peau glabre, d'Intertrigo interdigito-plantaire et de *Pityriasis versicolor* ont été guéris au bout du 21^e jour de traitement, les cas de teignes tondantes microsporiques ont quant à eux été guéris au bout du 28^e jour de traitement. Alors que les cas de teignes tondantes trichophytiques l'ont été avec un taux de 90% de guérison au 35^e jour. Nos résultats sont en accord et même meilleurs que ceux de THES [24]. En effet, cet auteur a aussi obtenu avec son savon à base de *Mitracarpus scaber*, un taux de guérison de 100% pour tous les cas d'infections cutanées traités, et seulement 82% de guérison pour les cas de teignes trichophytiques. Cependant statistiquement, les résultats ont montré que le nombre de répétition était proportionnel au temps de traitement. Plus le nombre de répétitions (nombre de volontaires par pathologie) est petit plus rapide a été le temps de traitement pour un taux de 100% de guérison. Les 3 cas de dermatophytie de la peau glabre ont été traités en 21 jours avec 100% de taux de guérison, alors que les 10 cas de teigne tondante trichophytique ont été traités en 35 jours avec un taux de guérison de 90%.

Nous avons remarqué le cas d'un malade souffrant d'Intertrigo interdigito-plantaire qui avait traité cette maladie sans succès avec divers médicaments antifongiques pharmaceutiques. En effet dans la thérapeutique actuelle, il faut procéder nécessairement à une association de molécules actives (antifongique et antiseptique) et cela pendant une durée assez longue pour obtenir une éradication complète de l'agent pathogène. La durée du traitement et la nécessité d'une association médicamenteuse entraînent un coût élevé du traitement; enfin ces médicaments ne favorisent pas une reconstitution rapide de la peau lésée comme le confirme Koffi dans ses travaux [25]. Ces observations valorisent d'avantage nos résultats, d'autant plus que nous avons assisté après les traitements à une éradication totale et sans récurrence des affections traitées. Nous noterons dans le cas des teignes une reconstitution du cuir chevelu et une repousse effective des cheveux, plus soyeux avec une brillance remarquable. Quant à la peau glabre qui a subi des lésions, nous avons observé une reconstruction rapide des parties lésées qui sont apparues complètement saines, bien hydratées, et beaucoup plus douces. Ces remarques confirment les travaux de Pauly qui ont démontré que certains extraits de *Terminalia catappa* luttent contre les phénomènes inflammatoires, d'irritation, d'allergie et d'hyperpigmentation sans oublier la lutte contre le vieillissement de la peau [14].

V - CONCLUSION

La crème DAEL à 2,5% de l'extrait X₁₂ est une crème antifongique et cette propriété lui est conférée par la présence de X_{1,2} dans la crème base. Cependant, une étude toxicologique et un échantillonnage plus large de patients présentant des dermatoses sont nécessaires pour mieux évaluer l'innocuité et l'activité thérapeutique de DAEL. Toutefois, ces premiers résultats obtenus sont assez encourageants et font de DAEL, un espoir certain dans la lutte contre les dermatoses superficielles en pleine recrudescence en Côte d'Ivoire.

RÉFÉRENCES

- [1] - M. DOSSO, H. AISSI et H. FAYE KETTE, J.SARACINO, A. KADIO, Evaluation de la sensibilité des bactéries hospitalières en zone tropicale à propos de 2543 souches de bacilles gram négatif isolées au CHU de Cocody, *Méd. Mal. Infec.*, vol.6, 4bis (1986) 241-244
- [2] - [2] S.P. EHOLIE, Etude des infections opportunistes au cours du SIDA, à propos de 262 cas diagnostiqués, Thèse. Dipl. d'Etat Médecine N°1517, Abidjan (1993) p 81

- [3] - C. DE SOUZA, K. KOUMAGLO et M. GBEASSOR, Evaluation des propriétés antimicrobiennes des extraits totaux de quelques plantes médicinales, *Rev. Méd. et pharm. Afr.*, Numéro spécial (1995) 103 - 112
- [4] - A. ASSOUMOU, J. OUHON, E.A. KASSI, D. KOUAKOU, M. KONE et FERLY-THERIZOL., Bilan de la flore fongique isolée de la peau et des phanères, Fac. Méd. Abidjan Côte d'Ivoire, *J. de Myc. Méd.*, vol.3, 3 (1993) 150-153
- [5] - B. DUPONT, Mycoses et SIDA. Résumé des rapports, communications affichées, Institut Pasteur – Paris, 16 (1987) 4-9
- [6] - D. CHABASSE, Les nouveaux champignons opportunistes apparus en médecine, Revue générale, *J. de Myc. Méd.*, vol.4, 1 (1994) 9-28
- [7] - B.F. DUPONT, F. DROMER et L. LMPROVISI, The problem of azole resistance in *Candida*, *J. de Myc. Méd.* Vol. 6, 2 (1996) 12-19
- [8] - A. K. M. KRA, Evaluation et amélioration par séquençage chromatographique d'une action anti fongique de MISCA contre *Aspergillus fumigatus*, Thèse Pharma. Bioch. Univ. Abidjan, (2001) 126 p
- [9] - [9]M. FEUILHADE de CHAUVIN, Mycoses métropolitaines, *Enc. Méd. et Chir.*, 8 (1998) 18- 20
- [10] - L. LOREN, H.D. ROBIN, N.C. CHRIS, T. CARMELITE, F. KOSTER, S. SATTTLER, K. SGUIRES et Z.J. MUHAMMED, Fluconazole compared with ketonazole for the traitement of *Candida esophagitis* in AIDS, *An. of int. med.* Vol 117, 8 (1992) 655-660
- [11] - [11] B. DUPONT, L. IMPROVISI et F. DROMER, facteurs d'échec clinique du traitement des candidoses oropharyngées au cours du SIDA, La lettre de l'infectiologie, Institut Pasteur Paris (1997) 23-30
- [12] - J.M. AKAKPO-AKUE, Formulation d'une crème à base de l'huile de MISCA, DEA biotech. Pharma. S.N., UFR Biosciences Univ. Abidjan, (2006) 29p
- [13] - AKE ASSI, "Flore de la Côte d'Ivoire. Etude descriptive et biogéographique avec quelques notes ethnobotaniques", Thèse Fac. Sc. et Tech., Univ. Abidjan Côte d'Ivoire, (1984) 1206p
- [14] - G. PAULY, Cosmetic, dermatological and pharmaceutical use of a *Terminalia catappa* extract, WO (1998) 010740 <http://www.freepatentsonline.com/EP0952816B1.html>, consulté le 02/08/2006

- [15] - [C. CHITMANAT, K. TONGDONMUAN, P. KHANOM, P. PACHONTIS et W. NUNSONG, antiparasitic, antibacterial, and antifungal activities derived from a *Terminalia catappa* solution against some tilapia (*oreochromis niloticus*) pathogens, *III WOCMAP* vol 4, 678 (2005) 179-182
- [16] - S.P. PAWAR et S.C. PAL, Antimicrobial activity of extracts of *Terminalia catappa* root, *Ind. j. of med. sc.*, Vol 56, Issue: 6 (2002) 276-278
- [17] - H. BABAYI, I. KOLO, J. I. OKOGUN et U. J. J. IJAH, The antimicrobial activities of methanolic extracts of *Eucalyptus camaldulensis* and *Terminalia catappa* against some pathogenic microorganisms, *BIOKEMISTRI* vol.16, 2 (2004) 106-111
- [18] - G. N. ZIRIHI, Contribution au recensement, à l'identification et à la connaissance de quelques espèces végétales utilisées en Médecine traditionnelle chez les Bété du département d'Issia, Côte d'Ivoire, Thèse de Doctorat 3^e cycle Fac. Sc. et tech. Univ. Abidjan, (1991) 235p
- [19] - G. N. ZIRIHI, A. K. M. KRA et F. GUEDE-GUINA, Evaluation de l'activité Antifongique de *Microglossa pynfolia* (LAMARCK) O. KUNZE (ASTERACEAE) « PYMI » sur la croissance in vitro de *Candida albicans*, *Rev. Méd. et Pharm. Afr.*, 17 (2003) 11-18
- [20] - THERIZOL - FERLY., Cours de mycologie médicale pour le CES de parasitologie, Fac. Méd. Abidjan, (1990) 169 p
- [21] - F. GUÉDÉ-GUINA, A. K. M. KRA, VANGAH-MANDA et C.M. BONGA, Inhibition par MISCA-F2 de la croissance de *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* et *Cryptococcus* germes opportunistes du SIDA, *Afr. Bioméd.*, vol.2, 1 (1997) 11 -16
- [22] - A. DATRY et H. D. INGIBJORG, Les mycoses superficielles, *Derma. trop.*, AUPELF-UREF, (1993) 273-283
- [23] - J.A.A.B. ACKAH, A. K. M. KRA, G.N. ZIRIHI, F. GUEDE-GUINA, Evaluation et essais d'optimisations de l'activité anticandidosique de *Terminalia catappa* linn (TEKAM₃) un extrait de combretaceae de la pharmacopée ivoirienne, *Bul. Soc. Roy. sc. de liège*, Vol.77 (2008) 120-136
- [24] - P.M. THES, Contribution à l'élaboration d'un savon antimicrobien à des fins cosmétiques et médicales, Thèse de doctorat Univ. Cocody Abidjan Côte d'Ivoire, (2008) 209p
- [25] - A. KOFFI, Recherche d'une formulation galénique de MISCA contre cinq mycoses superficielles en Côte d'Ivoire, DEA Fac. Sc. et tech. Univ. Abidjan Côte d'Ivoire, (1997) 32p.