

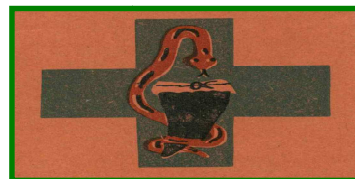
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
Année Universitaire : 2012-2013



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES  
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

*Faculté de Pharmacie*

REPUBLIQUE DU MALI  
**UN Peuple-UN But-Une**



D.M.T Bamako

N°...../

**TITRE**

**ETUDE DE LA CHIMIE ET DES ACTIVITES BIOLOGIQUES DE  
*DANIELLIA oliveri* (Rolfe, Hutch et Dalz), UNE PLANTE UTILISEE  
DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'EPILEPSIE AU MALI**

**Présentée et soutenue publiquement le 15/02/ 2014 devant la faculté de  
pharmacie du Mali**

**Par**

**Monsieur Abdoulaye Diaby**

**Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie**

**(Diplôme d'Etat)**

**Jury**

**Président :**

**Pr Boubacar Sidiki CISSE**

**Membre :**

**Dr Youssoufa MAIGA**

**Membre :**

**Dr Mahamane HAIDARA**

**Directrice de thèse :**

**Pr Rokia SANOGO**

## **DEDICACES:**

### **Je dédie ce travail**

A Allah le tous miséricordieux, le très miséricordieux, merci de m'avoir donné la force et le courage de réaliser ce travail en bonne santé.

A notre prophète Mohamed (SPL) et à tous les envoyés de Dieu, ceci est un moyen pour moi de me rendre utile durant mon existence.

A mes parents Moussa Diaby et Aida Diané,

Pour la qualité de l'éducation qu'ils m'ont conférée et les vertus qu'ils ont cherché à développer en moi. Je leur exprime ici toute mon affection, tout mon amour et toute ma gratitude pour m'avoir encouragé et soutenu tout au long de mes études, et aujourd'hui encore. Qu'ils trouvent en ce travail l'aboutissement de leurs efforts.

A mes frères et sœurs : Fatoumata Diaby, Mamadou Diaby, Djénéba Diaby et Tiguida Diaby.

Pour leurs amours et leurs assistances morales qui m'ont été d'une grande aide. Nous nous sommes soutenus mutuellement tout au long de notre existence, Vous avez toujours su me remonté le morale, puisse ce lien se pérenniser. Qu'ils trouvent dans ce travail l'expression de mon indéfectible attachement fraternel.

A la mémoire de ma sœur Assétou Diaby paix à ton âme pour tous les instants inoubliables passés à tes côtés, tu m'as soutenu dans toutes mes actions que le bon Dieu garde ton âme parmi celles des bienfaiteurs.

A ma fiancée Tenimba Doumbia,

Pour tes efforts ainsi que ton assistance morale qui m'ont encouragé pour parvenir à terme de ce travail. Que tu trouves dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance.

A l'ensemble de ma famille, qu'ils soient rassurés de ma plus profonde sympathie.

A tous mes proches et amis, particulièrement Seydou, Oumar, Adama, Samba, Brin, Pierre et Issouf pour les instants de joie partagés en leur compagnie, leur gentillesse et tous les sentiments qu'ils me témoignent. Qu'ils soient rassurés de toute ma reconnaissance et de mon amitié la plus sincère.

## **REMERCIEMENTS:**

A Mr Kassim Coulibaly, Mr Fagnan Sanogo et Mme MaïgaTapa Fané pour leur patience, leur souci pour le travail bien fait. Ils m'ont toujours aidés chaque fois que je désirais avancer, soyez rassurés de mon plus profond respect.

Aux docteurs Dénou, Djiré, Haïdara pour leur sens de sociabilité élevé et leur disponibilité à faciliter les tests biologiques. Qu'ils soient rassurés de ma vive reconnaissance.

A tous le personnel du DMT et à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

A mes camarades de promotion de la Faculté de Pharmacie  
Pour les instants de joies partagées en leur compagnie, puisse le Seigneur nous permettre d'œuvrer pour le développement, la paix et la santé dans nos différents pays.

A mes camarades internes au DMT, Hanta Maïga, Mahamadou Ballo, Flacoro Diakité, Bokary Katilé pour leur conseil et leur encouragement.

A mes cadets académiques internes au DMT, courage et plein de succès.

## **HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY:**

### **A notre maître et président de jury Professeur Boubacar Sidiki CISSE**

- Professeur honoraire de toxicologie à la Faculté de pharmacie ;
- Ancien Recteur de l'Université du Mali ;
- Président du Comité Scientifique et Technique du Laboratoire National de la Santé ;
- Président du Comité National du CODEX du Mali;
- Membre Correspondant de l'Académie Nationale de Pharmacie de France;
- Membre Associés de l'Académie Nationale des Sciences et Techniques du Sénégal;
- Chevalier des Palmes Académiques du CAMES ;
- Chevalier de l'Ordre Nationale du Mali.

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos lourdes responsabilités. Nous avons bénéficié de votre constante disponibilité et de votre sympathie lors de la correction de ce travail. Votre savoir être et votre savoir-faire font de vous un maître respecté et écouté.

Soyez rassuré de notre profond respect et de notre vive reconnaissance.

## **A notre maître et juge Docteur Youssoufa MAIGA**

- Neurologue praticien au CHU de Gabriel TOURE.
- Maître assistant à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie.
- Membre de l'académie européenne d'épilepsie (EUREPA).
- Secrétaire général de la ligue malienne contre l'épilepsie (LMCE).
- Membre de la Société Française de Neurologie.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail. Nous avons apprécié votre participation à l'amélioration de la qualité de ce document. Vos qualités humaines et intellectuelles font de vous un maître respecté et écouté.

Soyez rassurés de notre profond respect et de notre vive reconnaissance

## **A notre maître et juge Docteur Mahamane HAIDARA**

- Assistant en Pharmacognosie.
- Enseignant Chercheur à la Faculté de pharmacie.
- Titulaire d'un Master recherche en Innovation Pharmacologique.

Nous ne pouvons pas oublier l'aide que vous nous avez apportée durant les travaux de cette thèse. Vos conseils et vos critiques sont pour beaucoup dans la qualité de cette œuvre scientifique.

Soyez rassurés de notre gratitude et de notre vive reconnaissance.

**A notre Maître et Directrice de thèse Professeur Rokia SANOGO,**

- Maître de conférences Agrégé en Pharmacognosie.
- Enseignant Chercheur à la Faculté de pharmacie.
- Maître de Recherche au Département de Médecine Traditionnelle.
- Présidente du Comité Scientifique Interne de l'institut National de Recherche en Santé Publique.

Nous vous adressons toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez faite en acceptant de diriger cette thèse. Nous avons apprécié la valeur de votre enseignement lors des travaux dirigés et travaux pratiques de troisième année. Votre dévouement ainsi que vos compétences en matière de pharmacognosie et votre connaissance des plantes médicinales ont été une aide sans précédent pour la réalisation de ce travail. C'est l'occasion pour nous de vous remercier et de vous témoigner notre gratitude et notre plus profond respect pour votre disponibilité et l'intérêt accordé à notre travail.

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

**AE** : Antiépileptique

**ATCD** : Antécédent

**AVC** : Accident vasculaire cérébral

**BB** : Barbituriques

**BZ** : Benzodiazépines

**BIE** : Bureau International pour l'Epilepsie

**CBZ** : Carbamazépine

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CGTC** : Crises généralisées tonico-cloniques

**CNAM** : Centre national d'appui à la lutte contre la maladie

**DCM** : Dichlorométhane

**ddp** : Différence de potentiel

**DL<sub>50</sub>** : Dose létale 50

**DMT** : Département médecine traditionnelle

**EEG** : Electroencéphalographie

**EOA** : Espèces oxygénées activées

**ETH** : Ethosuximide

**GABA** : Acide gamma-aminobutyrique

**GPX** : Glutathion peroxydase

**HCl** : Acide chlorhydrique

**INH** : Acide Isonicotinique hydrazide

**INRSP** : Institut nationale de recherche en santé publique

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**LCR** : Liquide céphalorachidien

**LICE** : Ligue Internationale Contre l'Epilepsie

**MAE** : Médicament antiépileptiques

**MCc** : Masse de cendre chlorhydrique

**MCs** : Masse de cendre sulfurique

**MEG** : Magnétoencéphalographie

**MES** : Electroshock maximal



**NFS** : Numération formule sanguine  
**NMDA** : N-méthyl- D-Aspartate  
**OMS** : Organisation mondiale de la santé  
**ORL** : Oto-rhino-laryngologie  
**PB** : Phénobarbital  
**PHT** : Phénytoïne  
**PE** : Prise d'essai  
**PED** : Pays En Développement  
**PIC** : Picrotoxine  
**PEMA** : Phényl-éthyl-malonidiamide  
**PPS** : Potentiel postsynaptique  
**PTZ** : Pentylène tétrazol  
**Rf** : Facteur de rétention  
**RL** : Radicaux libres  
**SNC** : Système nerveux central  
**SOD** : Superoxyde dismutase  
**STR** : Strychnine  
**VPA** : Valproate de sodium

**LISTE DES SYMBOLES :**  
DPPH : 1, 1, diphenyl-2 picrylhydryle.  
**Ca<sup>++</sup>** : Calcium  
**FeCl<sub>3</sub>** : Trichlorure de fer  
HCl : Acide chlorhydrique  
**H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>** : Acide sulfurique  
**K<sup>+</sup>** : Potassium  
**Na<sup>+</sup>** : Sodium  
**NH<sub>4</sub>OH** : Hydroxyde d'ammonium.  
**H<sub>2</sub>O** : Eau

## SOMMAIRES

<b>Introduction</b>	<b>11</b>
<b>Objectifs</b>	<b>14</b>
<b>Chapitre I : Généralités</b>	<b>16</b>
<b>Chapitre II : Monographie de <i>Daniellia oliveri</i></b>	<b>69</b>
<b>Chapitre III : Matériels et Méthodes</b>	<b>76</b>
<b>Chapitre IV : Résultats</b>	<b>96</b>
<b>Chapitre V : Analyses et Discussions</b>	<b>117</b>
<b>Chapitre VI : Conclusion</b>	<b>122</b>
<b>Chapitre VII : Recommandations</b>	<b>122</b>
<b>Chapitre VIII : Références</b>	<b>125</b>
<b>Chapitre IX : Annexes</b>	<b>134</b>
<b>Résumé</b>	<b>139</b>

# *INTRODUCTION*

## INTRODUCTION

Les « crises épileptiques » sont des manifestations paroxystiques motrices, sensitives, sensorielles ou psychiques accompagnées ou non d'une perte de connaissance, reliées à la décharge excessive et synchrone des neurones du cortex cérébral.

La sémiologie clinique des crises épileptiques dépend de l'origine topographique et de la propagation des décharges neuronales.

« La maladie épileptique » (l'épilepsie au sens large) est définie par la répétition ; chez un même sujet, des crises épileptiques spontanées [83].

L'épilepsie est une maladie stigmatisante et avec des connaissances erronées.

En Europe, la prévalence de l'épilepsie active est estimée à 5,4‰ [1]. En Amérique du Nord et du Sud elle est respectivement de 5 - 10‰ et 12,4‰ [2]. En Asie du Sud-est, elle se rapprocherait de celle des pays développés avec 6,0‰, prévalence la plus basse parmi les pays en développement (PED). En Afrique sub-Saharienne, la prévalence médiane est de 15,4‰ [3, 4, 5].

L'incidence de l'épilepsie, standardisée sur âge, varie de 24 à 53 pour 100000 personnes années dans les pays développés [6]:

En Europe, l'incidence varie entre 28,8 à 49,3 pour 100 000 personnes années [7]. En Amérique du sud, elle est 2 à 3 fois plus élevée [2, 5] et peut atteindre 190 pour 100 000 personnes années. En Asie, elle avoisine celle de l'Europe [7]. En Afrique subsaharienne, elle peut atteindre 190 pour 100 000 personnes années dans certaines zones africaines [2, 5].

Au Mali, les études hospitalières montrent que l'épilepsie représente environ 67% des crises convulsives au cours de la première année de vie [20, 21,]. Une enquête de masse en milieu rural au Mali a montré une prévalence de 4,41% [8]. Les enquêtes épidémiologiques menées en 2000 au Mali ont donné une prévalence globale de l'épilepsie à 13,35% sur 5243 habitants examinés [8].

A Bamako, une étude menée en 1999 dans deux communes (II et IV) nota une prévalence de 11,7 pour 1000 Habitants dont l'âge moyen était situé entre 8,24 +3,9ans [9] ; en 2004, Tedongmo a trouvé une prévalence de 9,1% chez les patients consultés dans le service de psychiatrie du CHU du Point-G dont la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 21-30 ans [9].

La prise en charge de l'épilepsie pose des problèmes liés à l'innascibilité et à la non disponibilité.

A cause du concept socio anthropologique de l'épilepsie, la majorité des parents des épileptiques fait généralement recours aux pratiques de la médecine traditionnelle et aux plantes médicinales et souvent à une association de traitements conventionnels et

traditionnels. La recherche de plantes médicinales à propriétés pharmacologiques utilisables pour soulager les crises convulsives chez les patients épileptiques demeure alors nécessaire.

Au Mali, des enquêtes ethnobotaniques et des évaluations ethno-pharmacologiques ont permis de répertorier un grand nombre de plantes médicinales utilisées dans la prise en charge de l'épilepsie et des états de convulsions[12 ; 79 ; 80].

**La présente étude porte sur la chimie et les activités biologiques de *Daniellia oliveri* (Rolfe, Hutch et Dalz), une plante utilisée dans la prise en charge de l'épilepsie au Mali.**

Le document comprendra, en plus des objectifs de l'étude, une première partie concernant les généralités sur l'épilepsie, la monographie de la plante et une deuxième partie sur nos études expérimentales.

# *OBJECTIFS*

## **OBJECTIFS**

### ➤ **Objectif général**

Contribuer à l'étude phytochimique et des activités biologiques des feuilles, des écorces de tronc et de racine de *Daniellia oliveri*.

### ➤ **Objectifs spécifiques**

Caractériser les principaux constituants chimiques et antiradicalaires des extraits des trois organes de la plante.

Estimer la toxicité des décoctés extemporanés et des extraits secs des trois organes.

Déterminer les propriétés anticonvulsivantes des décoctés extemporanés et des extraits secs des trois organes *in vivo*.

Déterminer l'effet des décoctés extemporanés des trois organes sur le temps de sommeil.

# *GENERALITES*



## CHAPITRE I : GENERALITES

### LES EPILEPSIES :

#### 1. Données générales sur l'épilepsie en Afrique et dans les PED [39]

Huit personnes sur mille souffrent d'épilepsie dans le monde et 80% se trouvent dans les pays en développement (PED).

La définition épidémiologique de l'épilepsie est «une affection caractérisée par la récurrence d'au moins deux crises épileptiques non provoquées, survenant dans un laps de temps de plus en 24 heures ». Une nouvelle définition propose de décrire cet état comme une atteinte cérébrale caractérisée par une prédisposition persistante à la production de crises épileptiques, ainsi que les conséquences neurobiologiques, cognitive, psychologique et sociale. Cette nouvelle définition n'intéresse qu'une seule crise mais oriente le débat vers les conséquences de la maladie et les souffrances des patients et, des membres de sa famille qui devraient également être prise en compte dans la prise en charge de l'épilepsie.

Le traitement de l'épilepsie a pour but, le contrôle des crises. Une prise en charge précoce et adaptée permet dans les pays développés de contrôler 70 à 80% des crises. Par contre, dans les PED, l'on retient que 80% à 90% des personnes atteintes d'épilepsies ne reçoivent pas de traitement approprié.

Ces patients restent marginalisés, ils ont une qualité de vie moindre à celle des autres malades chroniques pour une espérance de vie bien faible. De nombreux facteurs rendent difficile cette prise en charge des malades surtout en zone rurale. Il s'agit entre autre le manque de personnel qualifié et de moyens exploratoires pour assurer un diagnostic approfondi, la non-acceptation et la non complaisance aux soins par les patients et leurs familles du fait de leurs croyances, du coût élevé des médicaments, de leur relative disponibilité et de l'impact psychosociale de la maladie.

#### 2- Epidémiologie de l'épilepsie dans les PED :

Les travaux actuels sur la question montrent une certaine hétérogénéité dans la distribution de la fréquence de cette maladie. Par comparaison à la prévalence moyenne de l'épilepsie active estimée à 5.4‰ en Europe et entre 5 à 10‰ en Amérique du nord, seule l'Asie du Sud-est rapprocherait des pays développés avec 6.0‰, prévalence la plus basse parmi les PED. A l'inverse l'Afrique sub-saharienne et l'Amérique Latine ont des prévalences médianes élevées avec respectivement 15.4‰ et 12.4‰. L'incidence de l'épilepsie,

standardisée sur âge, varie de 24 à 53 pour 100 000 personne-années dans les pays développés.

Les résultats en Asie, comme pour les prévalences, restent semblables à ceux de l'Europe, variant de 28.8 à 49.3 pour 100 000 personne-années. Par contre, en Afrique subsaharienne et en Amérique Latine les taux d'incidence sont 2 à 3 plus élevés et peuvent atteindre 190 pour 100 000 personne-années dans certaines zones africaines.

Ces fréquences élevées de l'épilepsie dans les PED sont attribuées en grande partie aux épilepsies symptomatiques, notamment le traumatisme crânien, les maladies infectieuses et en particulier les parasitoses à tropisme neurologique que l'on ne retrouve quasiment pas dans les pays industrialisés. La neurocisticercose, par exemple, est une maladie fréquemment associée à l'épilepsie. Des travaux récents montrent que le paludisme cérébral est un facteur de risque de l'épilepsie séquellaire en Afrique subsaharienne. Les convulsions fébriles au cours du paludisme peuvent également être une cause indirecte d'épilepsie, les carences sanitaires aux niveaux prénatal, périnatal et postnatal constituent également un facteur important. La connaissance et la classification des différents types de crises d'épilepsie sont nécessaires pour l'instauration d'un traitement approprié. Les crises généralisées tonico-cloniques (CGTC) sont le plus souvent retrouvées dans les études réalisées dans les PED et de façon prédominante dans les études communautaires. Elles représentent près de 60% des cas en Afrique sub-saharienne et en Asie.

Quelques hypothèses peuvent être énoncées pour justifier ces observations :

- Les CGTC sont des manifestations remarquables par les patients et leurs entourages ;
- Leur diagnostic est plus facile à mettre en évidence même pour un médecin non spécialisé en comparaison avec d'autres crises d'épilepsie cliniquement moins expressives ;
- Le manque d'équipements nécessaires pour le diagnostic et le manque d'épileptologue (neurologue, neuropédiatres), expliquent en partie la sous-estimation des autres formes ;
- En raison de la stigmatisation et des représentations socioculturelles, de nombreux patients se cachent et ceux présentant des manifestations moins évocatrices y parviennent d'autant mieux.

Ces différentes situations influencent indirectement les stratégies nationales de lutte dans les PED. Ainsi l'utilisation du phénobarbital (PB) comme médicament de première ligne pour traiter l'épilepsie dans ces pays peut paraître justifiée par cette fréquence élevée des CGTC.

### **3-Politiques nationales et régionales de prise en charge de l'épilepsie :**

Sous l'égide de la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (LICE), du Bureau International pour l'Épilepsie (BIE), et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des déclarations régionales ont été faites en 2000 à New Delhi (Inde), à Dakar (Sénégal), et à Santiago (Chili) en vue d'élaborer des stratégies de prise en compte de l'épilepsie comme problème majeur de santé publique pour les grandes régions des PED. A cet effet, des objectifs ont été énoncés dans le sens de renforcer les systèmes de soin de santé primaire, la disponibilité de techniques diagnostiques, les spécialistes, les médicaments antiépileptiques et les traitements chirurgicaux.

Ces déclarations furent importantes sachant que dans beaucoup de PED il n'existe pas de programme national de lutte contre l'épilepsie. Une étude en Amérique Latine a montré que près de 30 pays en sont dépourvus.

Ce manque d'engagement des gouvernements des PED dans la lutte contre l'épilepsie est la résultante d'une part des difficultés économiques et d'autre part des politiques prioritaires souvent tournées vers les maladies infectieuses comme le VIH/SIDA, le paludisme, la tuberculose et les maladies diarrhéiques de l'enfance.

Cependant, certains pays ont mis en place des programmes d'action, c'est le cas du Vietnam, où un programme national de distribution du phénobarbital (PB) (Gardéna®) dans les communautés a été mis en place depuis 10 ans. Ces programmes sont souvent peu connus, aucune évaluation n'est faite sur leurs activités pour non seulement recenser les difficultés rencontrées mais aussi pour déterminer les avantages au plan international. Plusieurs projets de démonstration ont été planifiés ou sont en cours de réalisation dans certains PED avec le soutien de l'OMS, la LICE et le BIE. Le principe des projets actuels est de traiter en priorité des patients ayant des crises généralisées tonico-cloniques. Si l'impact de tels projets est effectif, une transposition voire un élargissement pourrait être envisagé avec une disponibilité de tous les médicaments pour tous les types de crises ainsi que la mise en place de la chirurgie de l'épilepsie.

#### **3.1-Disponibilité et accessibilité de ressources humaines et matérielles :**

Selon l'OMS, le nombre médian de neurologues pour 100 000habitants est de 0,03 en Afrique, 0,07 en Asie de Sud-est, 0,77 dans le Pacifique Ouest, 0,83 en Amérique Latine et 8,84 en Europe.

Ce faible nombre de spécialistes à une répercussion sur le temps de consultation et l'efficacité de l'examen clinique. Ainsi, un neurologue dans un PED doit travailler davantage et le temps moyen consacré à chaque patient est réduit d'autant. De plus, la plupart des neurologues travaillent dans les grandes villes. Les conséquences de cette situation sont doubles : c'est d'abord une pénurie de spécialistes et ensuite l'inaccessibilité des habitants des zones rurales à une prise en charge adéquate. Le traitement de l'épilepsie (prescription, administration, suivi) dans la communauté est rarement réalisé par un épiléptologue, mais le plus souvent par un médecin généraliste voire un infirmier. Les professionnels paramédicaux connaissant la pathologie tels que les rares techniciens en EEG et les éducateurs spécialisés participent peu à cette prise en charge.

### **3.2- Disponibilité des médicaments antiépileptiques (MAE)**

Dans les PED, l'indisponibilité des traitements antiépileptiques ainsi que leur qualité sont des vrais obstacles à l'amélioration de la prise en charge. Considérés comme des MAE de première génération, la Phénytoïne (PHT), la Carbamazépine (CBZ), l'acide Valproïque (VPA), le Phénobarbital (PB), le Clonazépam (CZP), la Primidone et l'Ethosuximide (ETH) sont largement utilisés dans les PED le plus souvent en monothérapie, bien que leur usage varie en fonction des pratiques médicales de chaque pays.

La deuxième génération de MAE tels la Lamotrigine, le Gabapentine, la Tiagabine, le Felbamate, le Vigabatrin ou le Topiramate peut être retrouvée également dans les grandes villes.

Dans une étude au Cameroun, il a été montré que les MAE de première génération étaient peu disponibles. La plupart de ces médicaments étaient importés et vendus dans les pharmacies d'hôpitaux ou privées, hormis le PB qui était régulièrement et fréquemment délivré. Les habitudes de prescription varient d'un pays à un autre et même d'une localité à une autre dans un même pays et cela semble dépendre de plusieurs facteurs comme le niveau économique, la disponibilité des MAE, le niveau d'éducation etc.

En pratique si le patient vit dans un milieu très défavorisé, le choix du MAE se portera vers le PB et le patient risque d'être plus enclin à privilégier, un traitement traditionnel.

### **3.3- Coût du traitement :**

Le coût de ces MAE varie en fonction de la région concernée. Par exemple le coût du PB en Asie du Sud-est est généralement 3 fois plus élevé qu'en Europe et 2 à 6 fois plus élevé qu'en Afrique subsaharienne. Outre le coût du médicament, les frais de consultation

(essentiellement dans le secteur privé) restent élevés pour les patients atteints d'épilepsie (PAE). Ainsi au Cameroun, 62% des patients se plaignaient du montant des frais de consultation et, seuls 3% d'entre eux s'étaient fait consulter dans le privé. De plus, les soins hospitaliers ajoutent une charge supplémentaire au budget. L'efficacité du traitement n'est pas jugée suffisante par les patients pour une bonne compliance.

Le coût du traitement pourrait être de meilleur marché si l'approvisionnement de celui-ci était organisé dans le cadre d'un projet communautaire. De tels projets, utilisant par exemple le PB comme traitement de base, ont été mis en place au Mali.

Ainsi, le coût de la prise en charge par patient et par an n'était que de 7 USD pour le médicament sous forme générique et de 8,4 USD pour la logistique. Dans les zones rurales, il faut ajouter au coût du médicament celui des déplacements, soit du patient et de sa famille, soit du personnel d'encadrement et des spécialistes comme le démontre une étude réalisée au Cameroun. Les auteurs de ce travail concluent que la prise en charge des épileptiques en milieu rural reste possible à un coût abordable et avec des résultats excellents si les coûts de déplacements des agents sont pris en charge par ailleurs.

### **3.4-Epilepsie et conception traditionnelles africaines :**

#### **▪ La pharmacopée et la médecine traditionnelle :**

Depuis que des symposia africains se sont succédés (**Dakar en 1968, Caire en juillet 1975, Abidjan en 1979**) la pharmacopée africaine a confirmé tout le bien qu'on pense d'elle.

Mais qu'est-ce que la pharmacopée traditionnelle?

La **médecine traditionnelle** est caractérisée par son **empirisme** mais aussi par son caractère ésotérique et par son contexte métaphysique qui domine dans sa pratique courante.

Signalons toutefois que "empirisme n'est pas synonyme d'absence de base scientifique" la médecine traditionnelle africaine étant l'ensemble des connaissances, techniques de préparation et usages des substances, a recours aux mêmes pratiques explicables ou non basées sur les fondements socioculturels et religieux des collectivités africaines s'appuyant par ailleurs sur les expériences vécues et les observations transmises de génération en génération, oralement ou par écrit et utilisé pour diagnostiquer, prévenir ou éliminer un déséquilibre du bien-être physique, mental ou social.

Généralement les connaissances acquises par l'expérience sont communes d'une région à une autre ; quelquefois il s'agit d'une expérience propre vécue par le thérapeute lui-même.

#### **▪ Conceptions traditionnelles**

L'épilepsie est une affection mal perçue dans nos sociétés ou elle demeure encore un tabou, voire un mystère. Sous d'autres cieux, certains citoyens, sans doute mal inspirés, affirment même que l'épilepsie est une malédiction. Erreur !

Dans les sociétés africaines l'étiologie de l'épilepsie relève de la métaphysique comme une agénésie de la brousse; un sort jeter, un «travail» d'un ennemi suite à une mauvaise conduite, une punition d'un ancêtre, etc....

Ce cortège de préjugés transmis de génération en génération consacre le rejet de l'épileptique, ce qui l'affaiblit psychologiquement et le pousse à ne pas accepter sa maladie. En plus de ces difficultés les médicaments conventionnels coutent très cher et il faut un traitement à vie dans la majorité des cas.

Face à cette situation, avoir recours aux plantes nous semble la meilleur solution.

Les plantes sont depuis toujours une source essentielle de médicaments.

Aujourd'hui encore une majorité de la population mondiale, plus particulièrement dans les pays en voie de développement, se soigne uniquement avec des remèdes traditionnels à base de plantes. De l'aspirine au Taxol, l'industrie pharmaceutique moderne elle-même s'appuie encore largement sur la diversité des métabolites secondaires végétaux pour trouver de nouvelles molécules aux propriétés biologiques inédites. Cette source semble inépuisable puisque seule une petite partie des 400.000 espèces végétales connues ont été investiguées sur les plans phytochimique et pharmacologique, et que chaque espèce peut contenir jusqu'à plusieurs milliers de constituants différents.

La médecine traditionnelle est indissociable des conceptions religieuses, des connaissances qu'ont les thérapeutes traditionnels, sur les causes de la maladie, leur diagnostic et leur traitement. L'épilepsie, étrange maladie qui fut considérée depuis l'antiquité comme un mal mystérieux et dénommé "morbus sacer" est toujours conçue comme une maladie sacrée. Elle est alors crainte et mal vue : car contagieuses selon certaines conceptions et héréditaire pour d'autres. Elle fait aussi l'objet d'une certaine marginalisation (rejet ou surprotection entraînant de nombreux problèmes sociaux). Si en médecine traditionnelle il n'existe pas de souci d'ordre professionnel, il se pose malheureusement le problème d'ordre social et psychologique grave car l'individu ne vit que par "le poids de sa parole", la place qu'il occupe dans la communauté. Le rejet est aussi important que la maladie elle-même.

L'épileptique est généralement frappé de toutes sortes d'interdits. Naturellement, un grand nombre de ces interdits sont des précautions utiles provenant de certaines observations

empiriques. Par exemple on sait que le feu (les étincelles et la chaleur), les grands accès de colère peuvent favoriser ou déclencher une crise convulsive. De même les baignades dans les rivières et dans les fleuves seront rejetées et contre indiquées comme dans les autres cas. En médecine traditionnelle malienne la maladie épileptique est conçue comme une malédiction, une non observation de règles ou d'interdits, un mauvais sort jeter, un mal causé par un "esprit" ; conception variable selon les thérapeutiques traditionnels (marabouts et féticheurs). Elle est désignée entre autre par les noms **kirikirimacien, binibana**, suivant les régions. Il s'agit du grand mal tonico-clonique qui est surtout plus connu et qui suscite une plus grande curiosité, les manifestations symptomatiques et son étiologie non naturelle font que l'on considère comme une maladie peu ou pas ordinaire. La crise serait la manifestation d'une force extérieure invisible qui pénètre dans la victime et qui se retirerait après avoir agi.

Tout comme la conception de la maladie, les méthodes diagnostiques diffèrent également, le thérapeute est marabout ou féticheur. Le diagnostic demande le plus souvent le concours du malade par un interrogatoire, mais parfois il est systématiquement fait par le thérapeute lui-même, à partir :

D'éléments visibles : observation des signes cliniques

D'éléments invisibles :

- les techniques divinatoires, le plus souvent la géomancie
- les astres (telle que la lune)

Notons toutefois qu'en médecine traditionnelle la difficulté d'effectuer un diagnostic précis est évidente et que l'impression est parfois causées d'erreurs pouvant être fatales pour le malade.

Il est aussi nécessaire de distinguer la crise d'épilepsie des manifestations similaires que nous avons déjà citées mais aussi des transes rituelles (le jinebana) : personne possédée par des "esprits", la danse des possédés.

#### **4-Problématique de l'épilepsie au Mali**

Au Mali, la prévalence de l'épilepsie se situe à 15,6 pour 1000 en zone rurale [40] et à 14,6 pour 1000 en milieu urbain [41]. Les raisons socio-économiques, environnementales, l'insuffisance et la répartition inégale des ressources constituent les principaux déterminants.

Les pathologies infectieuses, notamment les parasitoses dont le neuropaludisme qui est endémique dans notre pays, semblent jouer un rôle important [42].

En outre, certaines pathologies comme la neurocysticercose très pourvoyeuse d'épilepsie, jusqu'ici non connue au Mali, semblent être émergente [43].

Cependant, le Mali à l'instar de la plupart des pays Africains à très peu de neurologue en activité, et ils exercent tous à Bamako. Ce déficit en quantité et cette inégalité dans la répartition des ressources constitue un frein important pour prendre en charge la forte demande des patients épileptiques.

Enfin, plusieurs études réalisées au Mali ont montré un déficit d'information des populations sur la maladie d'une part, et d'autre part l'importance des croyances erronées et stigmatisées autour de l'épilepsie et de l'épileptique [38].

### **Epidémiologie des épilepsies :**

Les études épidémiologiques montrent que les taux de prévalence et d'incidence de l'épilepsie sont nettement élevés dans les pays tropicaux, par exemple :

-CHILI : 17 pour mille

-TANZANIE : 20 pour mille

NIGERIA : 37 pour mille [45]

Les étiologies évitables sont plus fréquentes en Afrique, notamment les infections parasitaires, bactériennes et virales; l'absence de surveillance des grossesses et des accouchements ; les traumatismes crâniens et les consanguinités.

Au Mali les études épidémiologiques y sont peu nombreuses, d'après les travaux publiés sur le sujet, l'incidence varierait entre 13 et 15 pour mille. Ce taux n'est pas uniforme, elle est plus élevée dans certaines zones en fonction de la présence des facteurs de risques spécifiques.

Le taux de prévalence de l'épilepsie en milieu rural est certainement très sous estimé du fait des difficultés diagnostiques (manque de moyens d'exploration, manque de compétences médicales en épileptologie), du fait de l'existence de cas non considérés comme épileptiques (épilepsie de l'enfant, crises non motrices) ou du fait de cas « cachés » pour des raisons culturelles.

Cependant ce taux de prévalence brut de 13,35 pour mille a été trouvé lors des enquêtes épidémiologiques réalisées dans la zone où sont actuellement suivis les patients.

Dans le service de Pédiatrie du CHU Gabriel Touré très peu d'études ont été faites, les seules études hospitalières disponibles sont celles réalisées en commune IV et VI du District de Bamako qui ont montré que l'épilepsie est fréquente à l'enfance avec une prévalence de 11,7 pour mille dans la tranche d'âge de 8,24 plus ou moins 3,9 ans [28].



## **5-Physiopathologie [44]:**

### **5.1-Anatomie des crises épileptiques**

Pendant longtemps, il est admis que les crises focales prennent naissance au niveau d'une région limitée du cortex cérébral dite « zone épileptogène ». Les caractéristiques électro-cliniques des crises dépendent de l'activation de réseaux épileptogènes, qui comprennent différentes structures séquentiellement recrutées par la décharge critique à partir de la zone épileptogène.

Récemment, les données de l'expérimentation animale ont montré que les absences sont générées par un circuit réverbérant organisé autour d'une boucle thalamo-corticale oscillante comprenant le cortex d'une part et les noyaux-relais réticulaires du thalamus d'autre part. Les crises généralisées tonico-cloniques semblent quant à elles dépendre de mécanismes cortico-réticulaires : la phase tonique s'accompagne d'une intense activité des structures sous-corticales, en particulier mésencéphaliques, tandis que la phase clonique pourrait impliquer le cerveau antérieur et plus particulièrement le néocortex.

Chaque type de crise, qu'elle soit focale ou généralisée, pourrait en fait être générée au sein d'un circuit neuronal qui lui est propre. Ce circuit « initiateur » implique spécifiquement un nombre limité de structures corticales et sous corticales. L'hyperactivité des circuits d'initiation entraîne la diffusion de la crise vers des structures distantes par le biais des circuits de propagation. Ces circuits d'initiation et de propagation sont fréquemment le siège de processus de neuroplasticité qui résultent de la répétition des crises. Des circuits de contrôle, activés par le circuit initiateur agissant de façon indépendante, modulent la probabilité de survenue d'une crise et permettent son interruption.

### **5.2-Mécanisme des crises épileptiques**

Les connaissances sur l'épileptogénèse ne cessent de progresser mais sont encore incomplètes.

Les bases fondamentales de l'épileptogénèse sont :

- L'hyperexcitabilité, définie comme la tendance d'un neurone à générer des décharges répétées en réponse à une stimulation ne provoquant habituellement qu'un seul potentiel d'action.
- L'hyperexcitabilité, définie comme la propriété d'un groupe de neurones à générer de façon synchrone des trains de potentiels.

Ces perturbations électrophysiologiques élémentaires peuvent être sous-tendues par diverses anomalies biochimiques qui modifient les propriétés intrinsèques des membranes

neuronales : anomalies des canaux ioniques voltage-dépendants sodiques, calciques ou potassiques, déficit des ATPases membranaires responsables du transport ionique, déficit de la neurotransmission inhibitrice médiée par l'acide gamma-amino-butyrique (GABA), augmentation de la neurotransmission excitatrice médiée par les acides aminés excitateurs, tels que le glutamate ou l'aspartate.

Les crises épileptiques résultent des interactions synchrones de grandes populations neuronales qui déchargent de manière anormalement intermittente. Du fait de grands nombres de processus qui régulent l'excitation corticale, il est probable qu'il existe un seul mécanisme épileptogène.

Le foyer épileptogène est constitué de neurones produisant par intermittence des décharges de hautes fréquences. Cette hyperexcitabilité locale peut être congénitale ou être due à des processus pathologiques locaux (troubles vasculaires, inflammatoires, toxiques, métaboliques ou néoplasiques).

La sémiologie des crises épileptiques dépend plus de la localisation du foyer épileptogène que de sa cause. Elle dépend également de la manière dont les excitations du foyer épileptogène se propagent au reste du cerveau. Nous observons donc :

- Une crise d'épilepsie généralisée avec une convulsion tonique et clonique, perte de connaissance si tout le cerveau est envahi.
- Une crise d'épilepsie partielle si le foyer parvient à exciter seulement les régions voisines. Les manifestations seront fonction de la situation du foyer et de l'excitation du tissu nerveux excitable.

Dans ce dernier cas, le signal-symptômes initial de la crise, s'il se répète à chaque crise successive à une grande valeur localisatrice :

- Frontale ascendante pour les crises Bravais Jacksoniennes
- Pariétale pour les crises sensitives
- Occipitale pour les crises visuelles, etc.

Parfois le foyer épileptogène reste cliniquement silencieux, mais il peut provoquer à distance d'autres perturbations du cerveau, par exemple des absences ou des myoclonies.

L'activité épileptogène est entretenue pendant la crise par un mécanisme de feed-back, alors qu'un seul phénomène d'inhibition génératrice de l'activité cérébrale détermine la fin de la crise et la dépression post paroxystique. Les épilepsies généralisées ont souvent un point de départ sous cortical alors que dans les épilepsies partielles il est souvent cortical. Les crises épileptiques peuvent être déclenchées par un stimulus extérieur (épilepsie réflexe) ou par une émotion

### 5.3-Rôle de la neurotransmission excitatrice et inhibitrice

Une des manières de concevoir le phénomène épileptique est de postuler qu'il résulte d'un déséquilibre entre systèmes excitateurs et inhibiteurs.

Le neurotransmetteur excitateur principal au sein du système nerveux central est le glutamate, qui agit sur trois types de récepteurs (*N-méthyl-D-Aspartate*, *Kaïnate/AMPA* et *métabotropique*). Le neurotransmetteur inhibiteur principal est le GABA, qui agit sur deux types de récepteurs.

- L'activation du récepteur GABA A active un canal ionique perméable aux ions chlore et détermine une réponse inhibitrice rapide par hyperpolarisation de la membrane. Ce récepteur contient des sites de fixation pour son ligand mais aussi pour plusieurs molécules : Benzodiazépines (BZ), barbituriques (BB), neurostéroïdes. Le flux ionique traversant la membrane peut ainsi être modulé par action sur la fréquence (BZ) ou sur le temps d'ouverture (BB) du canal ionique.
- L'activation du récepteur GABA B active un récepteur métabotropique perméable aux ions potassium et détermine une réponse inhibitrice plus lente.

Les expérimentations neurochimiques et pharmacologiques sur l'animal confirment que l'activation globale de la neurotransmission GABAergique tend, en général à bloquer les crises convulsives. Une désinhibition GABAergique, par défaut de synthèse ou de libération du neurotransmetteur, par modification des récepteurs ou par dysfonctionnement des inters neurones GABAergiques (théorie des « fibres dormantes ») pourrait donc être épileptogène. De même, un renforcement de la neurotransmission excitatrice, par libération excessive de circuits d'initiation, des modifications de l'expression des récepteurs du GABA ou du glutamate sont souvent présentes.

Partant de ces études, il a été mis au point des médicaments antiépileptiques (VIGABATRIN, TIAGABINE) dont les mécanismes d'actions impliquent au moins en partie une potentialisation de la neurotransmission GABAergique. Ces approches thérapeutiques ont cependant négligé l'importance de l'organisation neuroanatomique des divers types de réseaux épileptogènes. Les conséquences des modifications de l'activité GABAergique d'une structure dépendent en effet de la forme d'épilepsie et de la fonction de cette structure dans le réseau considéré. Par exemple :

- L'administration par voie systémique de GABA mimétiques a des effets supprimeurs dans la plupart des modèles animaux d'épilepsie convulsive.
- En revanche, l'administration par voie générale de GABA mimétiques dans les modèles animaux d'épilepsie absences a des effets aggravants, cette donnée ayant été confirmée dans les épilepsies humaines.

## **6- Classification des crises [22, 24, 27, 28]**

L'épilepsie est une entité qui recouvre des réalités différentes en effet, des affections très variées tant sur le plan étiopathogénique que pronostic et thérapeutique vont se manifester sous forme de crises. Il n'y a donc pas une épilepsie mais des épilepsies.

La classification des crises repose sur leur sémiologie électroclinique. Elle sépare les crises en deux grandes catégories : les crises généralisées, soit environ 40% des crises, et des crises partielles, soit environ 60% des crises [29].

### **6.1- Les crises généralisées :**

Elles mettent en jeu le cortex de façon diffuse, ainsi que des structures sous corticales comme le thalamus et le tronc cérébral.

#### **6.1.1- Les absences**

Essentiellement rencontrées chez l'enfant et l'adolescent, les absences se traduisent par une brève rupture du contact, de survenue brutale, avec reprise immédiate de l'activité interrompue, parfois associée à des discrets signes comme des clonies palpébrales, des automatismes gestuels, voire des phénomènes toniques de la tête. Par ailleurs, il existe également des absences atoniques. L'EEG identifie de façon précise et montre des pointes – ondes bilatérales, symétriques et synchrones à 3 cycles par seconde. Sa définition est donc électroclinique.

### **6.1.2- Les crises myocloniques**

Elles font partie des crises généralisées et doivent faire l'objet d'une recherche systématique car les patients omettent souvent d'en parler. Il s'agit de secousses d'un groupe musculaire entraînant contraction et mouvement. Elles sont explosives, brutales et se produisent souvent en salves. Elles sont responsables de la chute des membres supérieurs et inférieurs et de débris d'objet que le patient tenait lorsqu'elles affectent les membres supérieurs.

Dans les épilepsies généralisées idiopathiques, les myoclonies sont rythmées par le sommeil, survenant plus volontiers lors de la phase de réveil. Il faudra toujours les différencier des myoclonies d'endormissement qui n'ont pas de caractère pathologique. L'EEG montre les poly pointes d'ondes bilatérales.

### **6.1.3- Crises cloniques**

Les crises cloniques sont constituées de secousses cloniques bilatérales, souvent asymétriques progressivement ralenties, de durée variable. Elles surviennent en général dans le cadre des convulsions fébriles, chez le nourrisson et le jeune enfant, à l'occasion d'une forte fièvre (dans les pays tropicaux, le paludisme est à l'origine de nombreuses crises de convulsion fébrile). Le plus généralement, en grandissant, l'enfant ne présentera plus de crise.

L'enregistrement EEG montre des décharges plus ou moins régulières de pointe – ondes et de poly pointes – ondes.

### **6.1.4- Crises toniques**

Elles sont caractérisées par une contraction musculaire soutenue, non vibratoire, durant quelques secondes à une minute, toujours associées à une altération de la conscience et à des troubles végétatifs. Elles sont axiales ou axorhizoméliques, et se rencontrent électivement dans les encéphalopathies épileptoïdes infantiles.

L'EEG s'accompagne d'une décharge « recrutant » de poly pointes ondes.

Dans la voie de propagation de ce foyer, on peut observer une grande variété de crises. La décharge peut rester localisée ou embrasser une partie ou la totalité d'un hémisphère, voire l'ensemble des deux hémisphères, provoquant alors une généralisation secondaire de la crise. Le tout premier signe auquel il faut attribuer une importance particulière est d'une grande valeur localisatrice.

### 6.1.5- Crises atoniques

Egalement rencontrées dans le cadre des encéphalopathies épileptoïdes infantiles, elles sont caractérisées par une diminution ou abolition du tonus postural de faible durée se manifestant par une chute en avant de la tête et ou un affaissement du corps. Le sujet demeure au sol en résolution musculaire complète.

### 6.1.6- Crises tonico cloniques

Encore appelées « grand mal » elles se déroulent en trois phases :

- **Phase tonique** (10 à 20 secondes) : contraction de l'ensemble de la musculature squelettique d'abord en flexion puis en extension, accompagnée d'une abolition de la conscience, des troubles végétatifs (tachycardie, mydriase, hypersécrétion bronchique.....), parfois d'une morsure de la langue. Puis tétanisation progressive des muscles.

- **Phase clonique** (30 secondes) : relâchement intermittent de la contraction musculaire tonique. Entraînant des secousses bilatérales brusques et intenses.

- **Phase post – critique** ou **résolutive** (quelques minutes à quelques heures) : hypotonie obnubilation profonde de la conscience, relâchement musculaire complet, éventuellement perte d'urine, reprise, de la respiration, alors ample et bruyante, gênée par l'hypersécrétion bronchique et salivaire. Amélioration progressive de l'état de conscience, laissant parfois place à une confusion mentale transitoire.

Au décours de la crise, le patient se plaint souvent de céphalées et de myalgies.

Sur le plan électroencéphalographie, on note une activité rapide, de bas voltage et d'amplitude croissante (phase tonique), puis des poly pointes ou des pointes – ondes progressivement ralenties (phase clonique), puis des ondes lentes (phase post – critique) pouvant persister plusieurs jours.

### 6.2- Crises partielles

Dans les crises partielles ou focales, la décharge paroxystique intéresse initialement un secteur limité des structures corticales : le foyer épileptique.

Selon la localisation initiale et les propagations de ce foyer ; on peut observer une grande variété de crises. La décharge peut rester localisée, ou embrasser une partie ou la totalité d'un hémisphère, voir l'ensemble des deux hémisphères, provoquant alors une généralisation de la crise. Le tout premier signe auquel il faut attribuer une importance particulière est d'une grande valeur localisatrice.

Les crises partielles sont classées en :

- Crises partielles simples (sans altération de la conscience).
- Crises partielles complexes (avec altération de la conscience).
- Crises partielles secondairement généralisées.

### **6.2.1- Crises partielles simples**

Les crises partielles simples sont par définition caractérisées par une intégrité de la conscience. On distingue :

- Crises partielles simples avec signes moteurs : crises somatomotrices avec marche jacksonienne (crises Bravais Jackson), crises versives, crises posturales, crises phonatoires (impossibilité de prononcer un seul mot, ou langage pathologique).
- Crises partielles simples avec signes sensoriels ou sensitifs : crises somatosensitives (manifestations hallucinatoires : éclairs, points lumineux, scotomes, hémianopsie...).
- Crises partielles simples avec signes végétatifs : digestifs (hypersalivation, nausée...), circulatoires ou vasomotrices (palpitations, pâleur...).
- Crises partielles simples avec signes psychiques : manifestations dysmnésiques et cognitives, manifestations psycho – sensorielles (illusions, hallucinations...).

### **6.2.2- Crises partielles complexes**

Elles sont caractérisées par une altération initiale ou secondaire de la conscience et une amnésie post-critique plus ou moins prononcée. Elles s'accompagnent volontiers d'activités automatiques, de manifestations motrices involontaires eupraxiques ou dyspraxiques dont il existe plusieurs variétés :

- Automatismes oro- alimentaire (mâchonnement et purlèchages),
- Automatismes gestuels simples (mouvement des mains, frottements et grattages) ou complexes (se boutonner ou encore se déboutonner),
- Automatismes verbaux : exclamation onomatopée et/ou fragment de phrases,
- Automatismes ambulatoires.

### **6.2.3- Les crises partielles secondairement généralisées :**

Nous retrouvons toutes les formes de crises partielles, simples ou complexes, pouvant se généraliser. Ces crises sont symétriques ou asymétriques, toniques, cloniques ou tonico-cloniques. Parfois la généralisation survient si rapidement que les symptômes focalisés passent inaperçus. L'enregistrement EEG critique montre une disparition de l'activité fondamentale, remplacée par une décharge d'amplitude progressivement croissante de pointe,

pointes ondes et ondes lentes dont la terminaison est brutale. Certaines crises partielles ont une traduction extrêmement discrète sur EEG.

### **6.3- Classification internationale des crises épileptiques (simplifié, d'après la ligue internationale contre l'épilepsie 1989).**

#### **1. Crises Généralisées**

##### 1.1. Absences

- a. Absences typiques
- b. absences atypiques

##### 1.2. Crises myocloniques

##### 1.3. Crises cloniques

##### 1.4. Crises toniques

##### 1.5. Crises tonico-cloniques

##### 1.6. Crises atoniques.

#### **2. Crises partielles (focales)**

##### **2.1. Crises partielles simples**

- a. avec signe moteurs
- b. avec signes somatosensitifs ou sensoriels
- c. avec signes végétatifs
- d. avec signes psychiques

##### **2.2. Crises partielles complexes**

- a. début partiel simple suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatismes
- b. avec trouble de la conscience dès le début de la crise accompagné ou non d'automatismes.

##### **2.3. Crises partielles secondairement généralisées**

- a. crises partielles simples secondairement généralisées
- b. crises partielles complexes secondairement généralisées
- c. crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe puis vers une généralisation secondaire.

#### **3. Crises non classées**



#### **6.4- Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques [21, 30, 31].**

L'épilepsie est une maladie définie par la récurrence de crises épileptiques. La dernière classification internationale des épilepsies et des syndromes épileptiques en date a été établie en 1989 à New Delhi. Cette classification a pour but de : faciliter la stratégie des examens complémentaires pour permettre d'établir un diagnostic aussi précis que possible afin de rationaliser le traitement et éventuellement les données pronostiques et de permettre une meilleure communication scientifique internationale.

Cette classification est construite à deux niveaux : le premier sépare les épilepsies généralisées dans lesquelles les crises sont partielles avec ou sans généralisation secondaire et prenant naissance dans le cerveau ; le second permet d'approcher l'étiologie de l'épilepsie. On distingue :

##### **6.4.1- Les épilepsies idiopathiques :**

Sans lésions cérébrales dont les crises sont produites par le cerveau lui-même (idios en grec = en soi) et qui sont fréquemment liées à une prédisposition héréditaire avec une expression clinique âge dépendant.

##### **6.4.2- Les épilepsies dites symptomatiques :**

Pour lesquelles les lésions causales ont été démontrées.

##### **6.4.3- Les épilepsies dites crypto géniques :**

Pour lesquelles, on suspecte des lésions cérébrales causales mais que l'on ne peut actuellement démontrer.

Il existe également les syndromes spéciaux liés à des circonstances particulières (convulsions fébriles, crises isolées ou provoquées) qui doivent systématiquement être recherchées après le diagnostic positif de crise d'épilepsie pour éviter de porter à tort un diagnostic d'épilepsie.

Les éléments permettant de définir un syndrome épileptique sont clinique et para clinique.

Les éléments cliniques sont : le type de la sévérité des crises, les antécédents (ATCD) personnels du patient, l'examen neurologique inter critique, l'état mental, l'âge de survenue de la première crise, les ATCD familiaux d'épilepsie, l'évolution et le pronostic.

Les éléments para cliniques sont adaptés en fonction des hypothèses cliniques et comprennent toujours un EEG et un scanner ou si possible une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale si une lésion est suspectée.

## **6.5- Particularités des Epilepsies de l'enfant [31, 32]**

La classification syndromique a également apporté un progrès considérable dans le diagnostic, la prise en charge, le traitement et l'approche physiopathologique de l'épilepsie de l'enfant [25, 33]. La classification des crises était très insuffisante dans cette population, la sémiologie précise des crises n'étant pas encore complètement décrites chez le nourrisson, les crises pouvant simuler des crises généralisées et l'inversion à cet âge, le niveau de conscience et les phénomènes subjectifs ne pouvant être précisés par un jeune enfant, une crise de même point de départ semblant pouvoir se modifier avec l'âge et la maturation cérébrale, plusieurs types de crises étant associés dans une même épilepsie et pouvant changer l'évolution, enfin un même type de crises pouvant être présent dans des épilepsies sévères et les épilepsies bénignes.

Cette classification pose encore toutefois des problèmes qui sont : sa complexité principalement liée à la diversité des épilepsies de l'enfant alors que les épilepsies de l'adulte sont plus uniformes.

Le second problème est d'y inclure les convulsions fébriles qui ne sont pas une épilepsie mais des crises occasionnelles au même titre que les crises accompagnant une encéphalite ou des troubles ioniques et qui cessent une fois la pathologie en cause traitée.

Le troisième problème est la classification des spasmes infantiles et du syndrome de Lennox Gastaut dans les épilepsies généralisées crypto géniques alors qu'on verra que les formes crypto géniques n'en sont qu'un sous-groupe [25, 34].

## **6.6- Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques (d'après, la ligue internationale contre l'épilepsie 1989).**

### **6.6.1- Epilepsies et syndromes épileptiques focaux**

#### **6.6.1.1- Idiopathiques, liés à l'âge**

Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques.

Epilepsie primaire de la lecture.

#### **6.1.1.2- Symptomatiques**

Cette catégorie inclut des syndromes très variés en fonction de la localisation et de l'étiologie.

#### **3.4.1.3. Crypto géniques**

Lorsque l'étiologie reste inconnue, il est préférable de parler d'épilepsies partielles crypto géniques.

### **6.6.2- Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés**

#### **6.6.2.1- Idiopathiques, liés à l'âge, avec par ordre chronologique**

Convulsions néonatales familiales bénignes,

Convulsions néonatales bénignes,

Epilepsie myoclonique bénigne de l'enfance,

Epilepsie- absence de l'enfance,

Epilepsie - absence de l'adolescence,

Epilepsie myoclonique juvénile,

Epilepsie à crise Grand Mal du réveil.

(D'autres épilepsies peuvent être classées comme généralisées idiopathiques sans faire partie de ces syndromes).

#### **6.6.2.2- Crypto géniques et /ou symptomatiques, avec en particulier :**

Spasmes infantiles (syndrome de West),

Syndrome de Lennox- Gastaut,

Epilepsie avec crises myoclonico astatiques,

Epilepsie avec absences myoclonique.

#### **6.6.2.3- Symptomatiques**

##### **6.6.2.3.1- Sans étiologies spécifiques**

Encéphalopathie myoclonique précoce.

Encéphalopathie infantile précoce avec suppression- bursts (Sd d'Ohtahara).

Autres.

##### **6.6.2.3.2- Avec étiologies spécifiques :**

De nombreuses étiologies métaboliques ou dégénératives peuvent entrer dans ce cadre.

### **6.6.3- Epilepsie dont le caractère focal ou dégénératif n'est pas déterminé**

#### **6.6.3.1- Avec association de crises généralisées et partielles, avec en particulier :**

Epilepsie myoclonique sévère,

Epilepsie avec pointes ondes continues pendant le sommeil lent,

Epilepsie avec aphasie acquise (syndrome de Landeau-Kleffner).

#### **6.6.3.2- Sans caractère généralisé ou focal certain.**

### **6.6.4- Syndromes spéciaux**

#### **6.6.4.1- Crises occasionnelles liées à une situation épileptogène transitoire :**

Convulsions fébriles,

Crises uniquement précipitées par un facteur toxique ou métabolique.

#### **6.6.4.2- Crises isolée, état de mal isolée.**

## **6.7- Etiologies**

**6.7-1- Facteurs génétiques :** [20, 35], Sont indiscutablement présents dans de nombreuses épilepsies, sans qu'il soit toujours possible d'en évaluer l'importance.

L'identification des gènes responsables de certains syndromes épileptiques est une étape essentielle de la compréhension des mécanismes physiopathologiques de ces affections et permet d'envisager une amélioration de la prise en charge des patients.

D'un point de vue génétique les épilepsies sont des maladies complexes et ce pour plusieurs raisons :

\_ Origine polygénique et multifactorielle le plus souvent : dans ces cas l'épilepsie est sous la dépendance de facteurs génétiques et environnementaux. On peut citer dans ce cas :

- La photosensibilité : le sujet ne fait une crise que lorsqu'il est soumis à une stimulation lumineuse intermittente.

- Les convulsions fébriles : s'il n'avait eu aucun épisode fébrile, un enfant portant la susceptibilité n'aurait pas de crise de ce type.

- Epilepsie mono génique plus rare : Elles sont plus rares mais plus facile à étudier. On peut citer :

- Les convulsions néonatales familiales bénignes,

- Certaines convulsions fébriles (notamment dans le cadre du syndrome GEFS+),

- Certaines épilepsies du lobe temporal externe (avec phénomène auditif),

- Epilepsies nocturnes frontales autosomiques dominantes.

L'épilepsie peut être associée à des maladies se traduisant par des anomalies chromosomiques

- \_ La trisomie 21,
- \_ Syndrome de l'X fragile,
- \_ Syndrome d'Angelman,
- \_ Maladie d'Unverricht-Lundborg,
- \_ Maladie de La fora,
- \_ Epilepsie nordique,
- \_ Céroidelipofuchinose.

## **6.7.2- Facteurs acquis**

### **6.7.2.1- Facteurs pré et périnataux**

On compte parmi eux les malformations cérébrales, les accidents vasculaires, les infections du SNC (toxoplasmoses et cytomégalovirus) et les intoxications survenant pendant la vie intra-utérine.

Pendant la période néonatale, il s'agirait d'encéphalopathies ischémiques ou hypoxiques, de contusions ou d'hémorragies cérébrales (traumatismes obstétricaux essentiellement), d'infections cérébro-méningées (listérioses, herpès), de la consommation de certains sédatifs par la mère pendant la grossesse.

Lorsque les lésions sont sévères, les crises épileptiques s'expriment précocement ; si les lésions sont plus discrètes, la survenue à l'âge adulte d'une épilepsie partielle est possible.

### **6.7.2.2- Maladies infectieuses**

Les affections parenchymateuses cérébrales (encéphalites virales, méningo-encéphalites bactériennes, abcès cérébraux), sont particulièrement épileptogènes. Sont incriminés particulièrement dans les pays en développement (PED) la méningite, la tuberculose, les méningites meningococciques, le neuropaludisme et la neurosyphilis.

Au cours de l'infection à VIH, les manifestations épileptiques rendent compte du neurotropisme du virus ou d'une affection opportuniste favorisée par l'immunodépression (par exemples : la toxoplasmose, la tuberculose, la cryptococcose). Certaines parasitoses sont à l'origine des crises épileptiques notamment dans les PED.

Le paludisme cérébral entraînerait des crises convulsives fébriles de l'enfant (quelque soit le type de plasmodium), des crises associées à l'encéphalopathie aiguë (accès pernicieux ou des séquelles d'atteinte cérébrale palustre) [19, 24, 36].

La neurocysticercose due à la localisation intracérébrale des larves de *Taeniasolium* est considérée comme cause fréquente d'épilepsie tardive, dans les PED non musulmans [19, 24]. Certaines microfilariennes (onchocercose, loase) sont à l'origine des crises tardives [26, 33, 35].

Les affections fébriles extra- cérébrales (infections virales ORL, fièvres éruptives...) peuvent entraîner (sous l'influence ou non d'une prédisposition génétique) des convulsions hyperthermiques [33].

#### **6.7.2.3- Traumatismes crâniens**

Des crises épileptiques peuvent survenir précocement après un traumatisme crânien (dans la semaine suivant le traumatisme) et dans ce cas, elles ne se répéteront pas obligatoirement ; ou tardivement (jusqu'à deux ans après l'accident) et réalisant alors l'épilepsie post- traumatique qui se caractérise par des crises focales secondairement généralisées [26, 33].

#### **6.7.2.4- Tumeurs cérébrales**

Très rares chez l'enfant et l'adolescent, elles peuvent être la cause d'épilepsie chez l'adulte et le sujet âgé, se manifestant surtout par des crises partielles secondairement généralisées [23, 33, 36].

#### **6.7.2.5- Maladies cérébro vasculaires**

Les AVC, les malformations angiomeuses peuvent être à l'origine de crises épileptiques.

#### **6.7.2.6- Facteurs toxiques, médicamenteux et métaboliques [19, 26, 36]**

La consommation d'alcool peut entraîner : lors d'une prise excessive inhabituelle (« ivresse convulsivante ») chez un alcoolique chronique.

Les médicaments psychotropes lors d'un surdosage (neuroleptiques, antidépresseurs...) ou d'un sevrage à la consommation des benzodiazépines et des barbituriques sont susceptibles de déclencher des crises d'épilepsie. Certains médicaments non psychotropes (isoniazide, théophylline) ainsi que certaines drogues (cocaines, amphétamines) sont potentiellement épileptogène.

Les intoxications aiguës par le plomb, le méthanol et les organophosphorés sont épileptogène. Parmi les modifications métaboliques épileptogène, on retient les troubles de l'équilibre glycémique, les hypo natrémies, les hypocalcémies.

## **7- Explorations complémentaires en épileptologie [22, 24, 26, 33]**

L'EEG est systématique. Les explorations morphologiques sont surtout utiles dans le bilan pré- chirurgical.

### **7.1- L'électroencéphalogramme (EEG)**

Il permet au clinicien de recueillir des arguments pour le diagnostic positif, pour la classification et de surveiller le patient (en cas de modifications de la symptomatologie ou de la fréquence des crises, lorsqu'il est envisagé l'arrêt du traitement). EEG donne une idée sur l'étiologie.

Les anomalies EEG sont regroupées en anomalies paroxystiques inter critiques et critiques.

#### **7.1.1- Paroxysmes inter critiques**

Selon la distribution topographique et la répétition temporelle des anomalies élémentaires (pointes, pointes ondes, pointes lentes répétées de façon irrégulière sur une partie de scalp).

#### **7.1.2- Paroxysmes critiques**

##### **7.1.2.1- Décharges généralisées de pointes ondes ou poly pointes ondes :**

- Bilatérales, synchrones et symétriques dans les absences typiques.
- Bilatérales, synchrones et asymétriques dans les absences atypiques, précédées par des pointes, des pointes ondes et poly pointes ondes focales : décharges secondairement généralisées.

##### **7.1.2.2- Décharges recrutantes constituées par une activité rythmique rapide.**

De pointes ou poly pointes progressivement ralenties tandis que leur amplitude augmente ; rencontrées au cours des crises généralisées, des crises partielles uni ou bilatérales synchrones ou non.

### **7.1.2.3- Activités lentes focales**

**7.1.2.4-Activités focales rythmiques de la bande thêta**, se rencontrent dans certaines crises partielles du lobe temporal.

## **7.2-Autres explorations :**

### **7.2.1- Magnétoencéphalographie (MEG)**

Elle est apparue 40 ans après la découverte de l'EEG chez l'homme. Le MEG (Magnétoencéphalogramme) est étroitement lié à l'EEG, les courants électriques à l'origine de ces signaux étant les mêmes (même si ces deux techniques enregistrent des composantes différentes de ces courants). Le champ magnétique est orienté 90° par rapport au courant qui le crée.

Le principal avantage du MEG sur l'EEG est de traverser la boîte crânienne et ses différentes enveloppes pratiquement sans déformation.

La transparence du crâne au MEG fait que le signal recueilli sur le scalp est plus "ramassé" (étroitement limité dans l'espace) que sa contrepartie

EEG qui subit un étalement lié aux inhomogénéités de conduction. La transparence au MEG donne également l'avantage de supprimer le délicat problème de la modélisation de la boîte crânienne pour la localisation de sources.

Le MEG n'est sensible qu'aux sources superficielles de sources tangentielles et radiales et capte des activités plus profondément que l'EEG. En réalité, la situation en MEG n'est pas aussi simple : une source quasi radiale avec une faible composante tangentielle mais très superficielle est autant prise en compte qu'une source tangentielle de même taille mais un peu plus profonde.

Un autre atout du MEG est d'être calculé sans référence et donc de supprimer l'éternel problème de la localisation de l'électrode de référence que l'on connaît pour l'EEG.

Des données récentes du MEG dans les épilepsies du lobe temporal font état d'une meilleure localisation des sources (moins dispersées, mieux localisées au niveau du lobe temporal et respectant mieux les localisations anatomiques a priori) que celle par l'EEG. Trois localisations de sources du MEG semblent se dégager selon des travaux en cours et permettraient de différencier les épilepsies médiales et néocorticales au sein du lobe temporal.



### 7.2.2- Apport du scanner dans les épilepsies [32]

Les indications du scanner en épileptologie ont largement diminué depuis la diffusion des examens en imagerie par résonance magnétique. En effet, la sensibilité du scanner pour détecter des lésions associées à une épilepsie est assez faible, de l'ordre de 15 à 35%, et dépend principalement du type d'épilepsie, de l'âge de début de la maladie et de la présence de signes neurologiques associés.

Il persiste néanmoins des circonstances dans lesquelles le scanner reste utile. En premier lieu, lorsque l'on est confronté au bilan d'une épilepsie nouvellement diagnostiquée, le scanner, dont les délais d'obtention sont en général très courts, peut constituer l'examen de première intention. Il est tout particulièrement indiqué en cas de première crise, partielle ou secondairement généralisée, associée à des signes neurologiques focaux.

Il permet d'éliminer rapidement une lésion cérébrale expansive, mais également de faire le diagnostic de lésion cérébrale congénitale ou acquise. De même, lorsque le patient présente des contre-indications à l'IRM, le scanner devient alors le seul examen d'imagerie anatomique disponible.

Lorsque les caractéristiques électro cliniques de l'épilepsie ont pu être clairement établies, le choix des examens d'imagerie est simplifié : lors du bilan d'une épilepsie partielle nouvellement diagnostiquée, dont la première crise remonte à plusieurs années, on peut demander de première intention une IRM, alors qu'à l'opposé, lorsque tous les critères d'une épilepsie généralisée idiopathique sont réunis, la réalisation d'un examen d'imagerie n'est en général pas indiquée.

Le scanner peut être également utile chez un patient chez lequel l'IRM a montré une lésion, car il permet de mieux mettre en évidence certaines anomalies, comme des calcifications.

Certaines indications classiques du scanner en neurologie, comme la mise en évidence d'un accident vasculaire ischémique ou hémorragique, le suivi d'une lésion tumorale, restent bien évidemment légitimes chez l'épileptique. Certaines équipes utilisent le scanner pour contrôler la position d'électrodes profondes implantées dans le cadre d'un bilan pré chirurgical, mais l'IRM semble apporter des informations plus fiables malgré la présence d'artefacts, liés à la nature des électrodes, plus importants sur l'IRM que sur le scanner. Les électrodes utilisées doivent alors être compatibles avec l'IRM.

### **Particularité chez l'enfant**

Il n'existe actuellement pratiquement plus d'indication du scanner dans les épilepsies de l'enfant, comme c'est aussi le cas chez l'adulte. Toutefois, le scanner reste l'examen d'urgence devant par exemple, une aggravation neurologique brutale d'une épilepsie, une hypertension intracrânienne, un traumatisme crânien, etc. Il est aussi souvent privilégié chez le nouveau-né pour des raisons techniques. Enfin, dans deux autres indications, le scanner est encore plus informatif que l'IRM :

- Pour rechercher des calcifications, par exemple dans une suspicion de maladie de Bourneville, ou pour préciser la nature calcifiée ou non d'une lésion, par exemple dans la maladie de Sturge-Weber ; l'IRM peut en effet méconnaître des petites calcifications et ne montre pas forcément un hypo signal en T1 et en T2 dans des calcifications plus étendues.
- Entre 6 mois et 1 an, quand la myéline est encore immature et que le contraste blanc gris est presque impossible à voir. Tout nourrisson qui présente des crises épileptiques d'apparition récente doit avoir un scanner.

Dans la majorité des cas, il s'agit de convulsions occasionnelles et pas d'épilepsie. S'il s'avère que c'est une épilepsie débutante, le mieux est de programmer l'IRM après l'âge de 12-18 mois.

### **7.2.3- Apport de l'IRM dans les épilepsies [32, 37]**

En épileptologie, comme dans la plupart des pathologies neurologiques, l'IRM représente à l'heure actuelle le seul examen morphologique à réaliser. Ainsi, un examen IRM doit être demandé devant toute crise d'épilepsie partielle ou même indéterminée, nouvellement diagnostiquée.

Le but de l'examen IRM est de détecter une éventuelle lésion épileptogène : tumeur, malformation vasculaire, zone de gliose corticale localisée, anomalie de la migration neuronale ou sclérose de l'hippocampe. La sensibilité de l'IRM pour la détection d'anomalies en rapport avec une épilepsie est estimée à environ 90%, bien supérieure à celle du scanner cérébral.

## **8- DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS [33, 35]**

Les affections variées peuvent être confondues avec l'épilepsie telles que :

- La méningite ou l'hémorragie sous arachnoïdienne dans laquelle il y a fièvre et raideur méningée.
- La syncope est un symptôme qui résulte d'une réduction transitoire et globale de la perfusion cérébrale avec une hypoxie associée. La perte de connaissance ne dure que quelques secondes, rarement une minute ou plus et la récupération est rapide. Nous pouvons observer une brève posture tonique du tronc ou quelques secousses cloniques des bras et jambes lorsque l'hypoxie cérébrale est suffisamment sévère.
- La migraine basilaire, variante rare, rencontrée le plus souvent chez l'adolescent et le jeune adulte, peut se manifester par une léthargie, des troubles de l'humeur, une confusion et une désorientation, des vertiges, des troubles visuels bilatéraux et une altération ou une perte de la conscience.
- Les crises psychogènes sont une cause fréquente d'épilepsie rebelle chez l'adulte et peuvent représenter 20% des cas adressés dans une unité de surveillance. Le diagnostic se fait à l'aide de la vidéo/EEG, bien qu'une histoire de crises atypiques et non stéréotypées de maladies psychiatriques, d'absence complète de réponses aux antiépileptiques et des EEG inters critiques normaux de manière répétée suggérant la possibilité de crises psychogènes.
- Les crises d'hystérie qui se passent toujours devant témoins, début moins brusque, le malade a le temps de s'allonger, il n'existe pas de morsure de la langue.
- Toutes les causes de convulsions.
- Les attaques de panique et d'anxiété avec hyper ventilation. Une hyper ventilation prolongée, des secousses ou des spasmes musculaires (tétanies) et les patients peuvent s'évanouir.
- Narcolepsie et apnée du sommeil.

## **9-Traitement :**

Le choix d'un antiépileptique est un processus de décision complexe. Il dépend bien entendu du type d'[épilepsie](#) du patient, de son âge, de son sexe, de son activité professionnelle mais aussi des effets secondaires potentiels du traitement.

### **❖ Une évaluation régulière :**

Chaque traitement antiépileptique est donc spécifiquement choisi en fonction de ces critères et doit faire l'objet d'une évaluation régulière avec le médecin. Cette évaluation permettra non seulement d'en mesurer l'efficacité mais aussi d'en gérer les éventuels effets secondaires [13]

Il est important néanmoins de souligner que dans la majorité des cas les médecins pourront contrôler les crises sans effets secondaires.

❖ **Médicaments** :(les antiépileptiques).

Dans le **Vidal 2012** [84], nous avons revu systématiquement les MAE connus aujourd'hui avec leurs dates d'apparition sur le marché.

**Titre :** Antiépileptiques utilisés en thérapeutique (Tableau 1)

<b>Dates d'apparition</b>	<b>Principe actif</b>	<b>Spécialités(ne comportant que le PA)</b>	<b>Liste</b>
1943	Phénobarbital	Gardéнал®	II
1952	Phénytoïne	Di-hydan®	II
1964	Diazépam	Valium®	I
1965	Ethosuximide	Zarontin®	II
1967	Acide valproïque	Dépakine®	II
1969	Tétracosactide	Synacthène®	I
1970	Clonazépam	Rivotril®	I
1974	Carbamazépine	Tégretol®	II
1974	Clobazam	Urbanyl®	I
1977	Valpromide	Déпамide®	II
1986	Acétazolamide	Diamox®	I
1988	Phénob+Caféine	Alepsal®	II
1988	Primidone	Mysoline®	II
1990	Vigabatrine	Sabril®	I
1994	Gabapentine	Neurotin®	I
1994	Felbamate	Taloxa®	I

1995	Lamotrigine	Lamictal®	I
1996	Tiagabine	Gabitril®	I
1996	Topiramate	Epitomax®	I
2000	Oxcarbazépine	Trileptal®	II
2005	Prégabaline	Lyrica®	I
2003	Lévétiracetam	Keppra®	I
2007	Stiripentol	Diacomit®	I
2009	Rufinamide	Inovelon®	I
2009	Lacosamide	Vimpat®	I

Le tableau ci-dessus résume l'ensemble des antiépileptiques utilisés en thérapeutique avec leurs dates d'apparition sur le marché.

On peut classer les molécules antiépileptiques de la manière suivante :

▪ **Anticonvulsivants de première génération**

**Anticonvulsivants barbituriques**

**Spécialités**

-Phénobarbital = Aparoxal®, Gardéнал®, Alepsal®, Kaneurone® (+ caféine)  
Ortéнал® (+ amphétamine)  
-Primidone = Mysoline® (un de ses principaux métabolites est le phénobarbital)

**Anticonvulsivants non barbituriques**

-Phénytoïne = Di-Hydan® (est considéré comme le médicament de référence de cette classe)  
-Fosphénytoïne = Prodilantin®  
-Valproate de sodium = Dépakine® (issue de la recherche, est devenue un produit majeur)  
-Carbamazépine = Tégrétoл®  
-Ethosuximide = Zарontin®

▪ **Benzodiazépines**

-Clonazéпам = Rivotril®  
-Diazéпам = Valium®  
-Clobazam = Urbanyl®

▪ **Anticonvulsivants de 2ème génération**

-Valpromide = Dépamide®  
-Felbamate = Taloxa®  
-Vigabatrine = Sabril®  
-Lamotrigine = Lamictal®  
-Gabapentine = Neurotin®  
-Tiagabine = Gabitril®  
-Topiramate = Epiтоmax®  
-Vigabatrine = Sabril®

▪ **Les molécules plus récentes:**

-Lacosamide = Vimpat®  
-Rufinamide = Inovelon®  
-Stiripentol = Diacomit®  
-Prégabaline = Lyrica®  
-Lévétiracetam = Keppra®  
-Oxcarbазépine Trileptal

L'emploi d'un anticonvulsivant est recommandé dès la dixième minute de convulsion, par voie intraveineuse si possible, par voie anorectale sinon L'état de mal convulsif, c'est-à-dire lorsque la crise se prolonge au-delà de 10 min (ou lorsque trois crises se succèdent), nécessite un transfert en réanimation médicale (urgence médicale car le pronostic vital est en jeu)[16]  
Un EEG en urgence ainsi qu'un bilan médical devront être effectués, sans retarder la mise en œuvre des méthodes de réanimation et le traitement médicamenteux[16]

- ✓ Maintien d'une bonne fonction respiratoire : mise en place d'une canule de guedel, ventilation au masque, aspiration des sécrétions bronchiques, intubation et ventilation mécanique au maximum.
- ✓ Surveillance cardio-vasculaire : scopage cardio-tensionnel avec surveillance du rythme cardiaque, de la pression artérielle, de la saturation sanguine en oxygène.
- ✓ Pose d'une voie veineuse pour équilibration hydro-électrolytique et perfusion des médicaments anticonvulsivants.

En cas de mal convulsif, le traitement anticonvulsivant repose en première intention sur une benzodiazépine injectée par voie intraveineuse lentement sur 2 minutes (diazépam), et sur un anticonvulsivant d'action prolongée (Phénytoïne ; Fosphénytoïne ou Phénobarbital). En cas d'échec à 10 minutes, une deuxième injection est effectuée [16]

Ces médicaments peuvent être donnés isolément ou en association. Le choix dépend du type d'épilepsie, des effets secondaires et de leur efficacité sur un patient donné.

- **Données pharmacocinétiques :**

La résorption sanguine, la distribution tissulaire, les biotransformations et l'élimination des divers antiépileptiques présentent un certain nombre de points communs mais aussi des différences dont il doit être tenu compte afin que ce soit réalisé dans l'organisme une concentration optimale apportant des garanties d'efficacité et d'innocuité[10]

- **Résorption :**

Le tableau ci-dessous résume les données sur la résorption et la fixation sur les protéines plasmatiques : (Tableau 2) **Vidal 2012** [84]

DCI	Taux de résorption en (%)	Pic plasmatique (heure)	Etat d'équilibre	Taux plasmatique efficace (mg/l)	Taux de liaison protéique en(%)
Phénobarbital	Variable 60-80	8 ad; 4 enf	2-3sem	20-25 10-30 15-35	50 ad; 60 enf
Phénytoïne	Rapide,	3-12	1-3sem.	5-12	90

	variable selon l'individu 90			8-15 10-20	
Diazépam	Rapide complète 90-100	1-1.30	5-20j	0.5-3	95
Ethosuximide	Rapide complète 90	1-4 3-7	4-7j 1-3sem.	40-100 50-100	Inf. à 10
Acide valproïque	Rapide, variable selon l'individu complète	1-3	2-4j	50-100	85-90
Tétracosactide	Variable			200-300pg/ml	
Clonazépam	Rapide complète 80-95	1-2 2-12	4-12j	0.02-0.07	85
Carbamazépine	Relativement lente 70	2-24	3j	5-10 5-15	70-80
Clobazam			4-5j		>85
Valpromide		4			
Acétazolamide					90-95
Phénob+Caféine	Variable 60-80	8h ad ; 4h enf	2-3sem	20-25 10-30 15-35	50 ad; 60 enf
Primidone	Rapide 95	3-5	2-3j	5-10	Inf. à 10
Vigabatrine	Rapide et complète				
Gabapentine	Rapide	2-3		2 µg/ml - 20 µg/ml	
Felbamate	Rapide			32 µg/ml - 82	22-25



				µg/ml	
Lamotrigine	Variable	2.5			55
Tiagabine	Rapide				96
Topiramate			4-8j		13-17
Oxcarbazépine			2-3j		40
Lévétiracetam			2h		<10
Stiripentol					99
Rufinamide		6h			34
Lacosamide		0.5-4h	3j		15
Prégabaline			1-2j		0

ad : adulte ; enf : enfant ; sem. : Semaine, h : heure ; j : jour

La proportion de forme libre, directement active, varie pour une même substance selon :

La concentration (33% de Valproate existe sous forme libre lorsque la concentration plasmatique est de 200mg/l et seulement 10-15% dans la zone thérapeutique de 50-100mg/l)[10]

La température (Hydantoineen particulier).

La présence de substances endogènes (acide gras libre, peptide chez l'insuffisant rénale) ; ou exogènes (Co-médicament).

L'âge : Le taux de liaison est particulièrement faible chez le nouveau-né.

- **Métabolisme ou biotransformation :**

Les antiépileptiques subissent des transformations hépatiques donnant naissance à des métabolites éliminés dans les urines et parfois la bile. Le pourcentage de transformation est généralement relativement élevé.

Le plus souvent, les métabolites sont inactifs mais non toujours dépourvus de toxicité : c'est en particulier les cas des dérivés d'oxydation issus du métabolisme de la Phénytoïne et de la Carbamazépine[10]

Le tableau suivant résume les principales données pharmacocinétiques : (Tableau 3) Vidal 2012 [84].

DCI	Demi-vie plasmat. (h)	Clairance plasmat. (ml/mn)	Volume distribut ion (l/kg)	Fraction métabolisé (%)	Biotransformation
Phénobarbital	40-70 50-140	5	0.7-1	30-50	Inducteur enzymatique → Oxydation (phénobarbital inactif)
Phénytoïne	24-48	25	0.5-0.8	95	Inducteur enzymatique → Dérivé inactif (cycle entéro-hépatique)
Diazépam	20-95	25	1-2	95	Démétilation –oxydation → (oxazepam et N-desméthyl diazépam actif)
Ethosuximide	30-60	16	0.7-0.9	80-90	3 métabolites inactifs.
Acide valproïque	8-15 10-15 10-20	30	0.2-0.4	90	Hydroxy-3 V → inactif (cycle entéro-hépatique)
Tétracosactide			0.4		
Clonazépam	25-40 20-60	50	3	98	Amino et acétamino-clonazépam inactifs
Carbamazépine	16-24	20-25	0.8-1.4	98	Inducteur enzymatique (Epoxyde).
Clobazam	20	45	0.9-1.41		Desméthylclobazam (actif)
Valpromide	8-15 (acide valproïque)				Acide valproïque (actif)
Acétazolamide	5				Pas de molécule identifiée
Phénob+Caféine	40-70 50-140	5	0.7-1	30-50	Inducteur enzymatique → Oxydation (phénobarbital inactif)

Primidone	6-10 5-10 4-14	65	0.6-1	95-100	Phényl-éthyl-malondiamide : PEMA (phénobarbital actif).
Vigabatrine	5-8		>à celui de l'eau corporelle totale	Très faible	Pas de molécule identifiée ni d'induction enzymatique.
Gabapentine	5.2-10.6	-	57.7		Pas de molécule identifiée
Felbamate					p-hydroxy felbamate, le 2- hydroxy felbamate, des dérivés monocarbamates du felbamate et des métabolites polaires du felbamate (notamment des dérivés conjugués).
Lamotrigine	33 ad 45-50 enf.	31-35	0.92- 1.22		
Tiagabine	7-9h		1		Propriété inductrice ou inhibitrice enzymatique pas mise en évidence (2 isomères du 5 oxo-thiolènes majoritaire).
Topiramate		20-30	0.55- 0.80 Variable selon le sexe.		6 métabolites, formés par hydroxylation, hydrolyse et glucuronidation, ont été isolés, caractérisés et identifiés à partir du plasma, des urines et des fèces chez l'homme.
Oxcarbazépine	1.3-2.3 Oxcarbazé- pine		49		Inducteur enzymatique → métabolite actif 4 % de la dose est oxydée en un métabolite

					pharmacologique inactif
Lévétiracetam	7h	0.96	0.5-0.7		ucb L057 est inactif. 2 autre métabolites : l'une obtenu par hydroxylation du cycle pyrrolidone (1,6 % de la dose), et l'autre par l'ouverture du cycle pyrrolidone (0,9 % de la doses).
Stiripentol		8-40			13 métabolites différents ont été identifiés dans l'urine. Les processus métaboliques principaux sont une déméthylénation et une glycuronidation, mais les enzymes qui en sont responsables n'ont pas encore été identifiées avec précision.
Rufinamide					l'hydrolyse du groupe carboxylamide en dérivé acide, inactif. Le métabolisme via le cytochrome P450 est très minime. La formation de petites quantités de conjugués au glutathion ne peut être totalement exclue.
Lacosamide			0.6		O-desméthyl-lacosamide identifié
Prégabaline		=Clairance de la créatinine	0.56		N-méthylé de la Prégabaline.

NB : ad=adulte enf=enfant

**Remarque :** Les valeurs retrouvées dans la littérature et mentionnées ne sont pas toujours concordantes ; elles sont toutefois le plus souvent assez voisines les unes des autres.

Ces valeurs sont souvent dépendantes de l'âge, du sexe ou de l'état du malade.

La dispersion des résultats de nombreuses études pharmacocinétiques en particulier chez les enfants et les sujets poly-médicamentés résulte du grand nombre de facteurs susceptibles d'intervenir et justifie le suivi thérapeutique par les dosages plasmatiques [10]

La concentration plasmatique de l'antiépileptique peut subir des variations au cours de la grossesse si celle du phénobarbital est stable (en mono chimiothérapie), au contraire celle de la Phénytoïne et de la Carbamazépine tendent à baisser du fait de l'élévation des clairances.

- **Distribution et élimination :**

Le tableau suivant résume les données sur la distribution et l'élimination des antiépileptiques : (Tableau 4) Vidal 2012 [84].

	Distribution				Élimination		
	LCR	Salives	Sang f.	Lait	Rénale	Durée	Formes
Phénobarbital	+	+	+	+	90%	Longue lente	En nature (1/3 conjugués)
Phénytoïne	+	+	+	+	90% et b		5% non métabolisé conjugués.
Diazépam	+		+	+	+10% b		En nature (2)
Ethosuximide	+	+	+	+	+	Lente	En nature (10-20% inchangés).
Acide valproïque	+	+	+	+	80%		1-4% de produit inchangé.
Tétracosactide					Env.90 %		En nature
Clonazépam	+		+	+	85% et b		En nature (1).
Carbamazépine	+	+	+	+	90%		En nature (2%)

							dans les urines).
Clobazam	+		+	+	Env.90 %		En nature (%négligeable).
Valpromide	+		+				En nature (%négligeable)
Acétazolamide			+	+			En nature sous forme non métabolisé
Phénob+Caféine	+	+	+	+	90%	Longue lente	En nature (1/3) conjugués
Primidone	+		+	+			En nature (en partie sous forme inchangée
Vigabatrine			+		Env.90 %		En nature (70% sous forme inchangée.
Gabapentine	+		+	+	100 %		En nature (sous forme inchangée)
Felbamate	+		+	+	90% urine <5%sel les		En nature (en partie sous forme inchangée), Les conjugués sont majoritaire.
Lamotrigine			+	+	>90% urine 2% fèces		En nature (en partie sous forme inchangée), Les Conjugués sont majoritaire.
Tiagabine			+		Env 15% urine, le reste dans les		En nature (1% sous forme inchangée)

					fèces.		
Topiramate			+	+	81%		Environ 66 % de la dose de <sup>14</sup> C-topiramate était excrétée sous forme inchangée dans les urines en 4 jours.
Oxcarbazépine			+		95 %		L'excrétion fécale -4 % de la dose administrée. Environ 80 % excrétés sont les glucuronides (49 %) ; conjugués d'oxcarbazépine 13 % de la dose.
Lévétiracetam				+	95 % urine et 0.3% fèces		Lévétiracetam inchangé 24 %. Métabolite principal 66 % de la dose au cours des 48 premières heures.
Stiripentol					73 % urine 13 à 24 % fèces.		13 à 24 % sont retrouvés dans les fèces sous forme inchangée
Rufinamide					84,7 %		En nature
Lacosamide					95 % Urine		Lacosamide sous forme inchangée

					0,5 % fèces.		(approximativement 40 % de la dose) et son métabolite O-desméthyl (moins de 30 %).
Prégabaline					98 %		environ 98 % sous forme inchangée. Le dérivé N-méthylé de la Prégabaline, 0,9 % de la dose.

NB : b=bille ; f=fœtal ; + : passage de la molécule dans le liquide.

La bonne diffusion des formes libres permet la pénétration dans le SNC : il y'a généralement une bonne corrélation entre les concentrations dans le plasma, le cerveau, le LCR et la salive (sauf dans le cas de l'acide valproïque ou les concentrations dans la salives et dans le LCR ne sont pas corrélées)[10]. Pour les 4 dernières molécules il n'y a pas de données disponibles sur le passage dans le LCR, le sang fœtal, le lait et la salive, mais les tests sont en cour.

#### ❖ Relations structure-activité :

A l'origine, ce sont les travaux de Toman et Goodman (1950) qui ont cru pouvoir donner le schéma général de la molécule du médicament antiépileptique auquel pouvait s'adapter, avec quelques modifications d'ordre isostérique, barbituriques, hydantoïnes, oxazolinediones et mêmes les acylurées. Le schéma maintes fois reproduit et devenu classique est du type de la séquence chimique ci-dessous :

-CO-NH-CO-C- apparaissait commune et était jugée indispensable pour les auteurs américains. Elle allait se trouver réduite à -CO-NH- avec de nouvelles molécules (Carbamazépine, benzodiazépines) ce qui n'était plus très spécifique ainsi que le firent remarquer Quevauviller et Garcet, l'enchaînement étant le propre de la liaison peptidique [10]. Le traitement de l'épilepsie apparaît donc comme essentiellement symptomatique, visant



à réduire la fréquence des crises et leur intensité. Aussi il serait plus juste de parler d'anticonvulsivants adaptés à l'épilepsie voire d'anticonvulsifs plutôt que d'antiépileptiques.

❖ Mécanisme d'action

Les mécanismes principaux vont être à l'origine de l'effet pharmacologique des anticonvulsivants à savoir [17] :(Tableau 5)

<b>Cible et mécanisme d'action</b>	<b>Exemples d'antiépileptiques</b>
<b><u>Action sur canaux sodiques</u> Favorisant l'entrée du Na dans la cellule présynaptique.</b>	Phénytoïne, Primidone, Carbamazépine, Acide valproïque, Felbamate, Lamotrigine, Topiramate, Oxcarbazépine, Prégabaline, Rufinamide, Lacosamide.
<b><u>Action sur canaux calciques</u> Favorisant l'entrée de Ca dans la terminaison neuronale.</b>	Felbamate, Phénobarbital, Ethosuximide, Acide valproïque, Felbamate, Gabapentine, Lamotrigine, Topiramate, Prégabaline.
<b><u>Actions en rapport avec le GABA</u> Augmentation du taux de GABA et/ou de l'affinité de GABA pour ses récepteurs</b>	Phénobarbital, Primidone, Diazépam, Acide valproïque, Gabapentine, Vigabatrine.
<b><u>Action sur le glutamate</u> Empêchant la fixation du glutamate sur ses récepteurs au niveau postsynaptique.</b>	Felbamate, Phénobarbital, Felbamate, Topiramate.
<b><u>Action sur l'anhydrase carbonique</u></b>	Topiramate.

❖ Condition d'administration :

Le plus souvent les antiépileptiques sont prescrits par voie orale à une dose quotidienne : atteinte progressivement par paliers successifs pour minimiser les effets secondaires digestifs et comportementaux du début de traitement (surtout dans le cas de la carbamazépine)[10]

Établie de façon à obtenir un taux plasmatique optimal assurant l'efficacité du traitement et son innocuité relative,

- ✓ Administrée en une ou plusieurs prises réparties au cours de la journée en tenant compte de la demi-vie des médicaments,
- ✓ Diminuée progressivement lorsque l'arrêt du traitement est décidé de façon à éviter les phénomènes de sevrage.

L'efficacité du traitement ne peut être jugée avant 2 jours à 1 mois selon les cas (délai d'obtention de l'état d'équilibre de la concentration sanguine atteint au bout de 5-6 demi-vies)

La transition entre deux traitements doit toujours suivre le même protocole : administration progressive, par palier de 2 jours, sur une semaine, du/des composé(s) de relais, tout en maintenant le traitement initial. On a donc superposition des deux traitements. Dans tous les cas de relai thérapeutique par un inducteur du métabolisme hépatique, il faut, dans un premier temps, augmenter la posologie du premier médicament (afin de maintenir une concentration plasmatique efficace).

#### ❖ Règles générales du traitement :

Le choix d'un antiépileptique repose essentiellement sur l'identification du syndrome, tenant compte de l'aggravation possible de certain syndrome par des antiépileptiques [82].

La monothérapie est la solution habituellement la plus efficace et la plus économique au point de vue des effets secondaires. La poly-thérapie n'est utilisée que secondairement, s'il n'est pas possible de faire autrement.

Cette monothérapie est instituée progressivement avec un médicament antiépileptique (voir tableau traitement) à posologie minimale usuelle.

Si une nouvelle crise survient, il convient d'augmenter toujours progressivement la posologie du médicament choisi jusqu'à : soit une suppression totale des crises, soit l'apparition d'effets indésirables.

Si un échec survient après s'être interrogé sur :

- La réalité de l'épilepsie, car certaines crises non épileptiques sont de diagnostic difficile.
- Le type de crise et d'épilepsie, car le médicament peut ne pas être le plus adapté à la situation.

- La bonne observance du traitement (les dosages sanguins des médicaments peuvent alors être utiles) ; on pourra alors changer d'antiépileptiques en utilisant les mêmes règles de la monothérapie.

Ce n'est qu'après avoir essayé successivement les produits théoriquement actifs qu'une polythérapie pourra être envisagée.

Malgré un traitement médical bien conduit, on estime à 25% le nombre de patients qui vont continuer à présenter des crises. Leur épilepsie est alors qualifiée de résistante ou réfractaire. Ils sont alors soumis à des polythérapies et très exposés aux effets indésirables et aux interactions. Si l'épilepsie reste réfractaire, le patient pourra faire l'objet d'une investigation à visée chirurgicale en cas d'épilepsie partielle ou d'un essai de nouvelles molécules antiépileptiques, dans un centre spécialisé [22]. Il sera important d'évaluer le rapport bénéfique par rapport au risque du traitement antiépileptique car si l'efficacité du traitement est médiocre, on favorisera le traitement qui sera le mieux toléré.

Les médicaments les plus utilisés sont : le Phénobarbital, la carbamazépine, le Valproate de sodium et la phénytoïne.

#### ❖ **Les effets indésirables communs aux antiépileptiques:**

Les antiépileptiques exercent beaucoup d'effets secondaires parmi lesquelles on peut distinguer :

- ✓ Des signes de surdosage cédant à une réduction de la posologie,
- ✓ Des signes de toxicité chronique,
- ✓ Des manifestations d'hypersensibilité imprévisible survenant chez un petit nombre de sujets prédisposés.

Si le mécanisme de certains effets est bien établi, en relation avec des anomalies biologiques consécutives au pouvoir de fixation sur les protéines plasmatiques ou aux protéines inductrices enzymatiques de certains produits, il reste hypothétique dans bien d'autres circonstances [10]

#### ❖ **Interactions médicamenteuses :**

Les antiépileptiques peuvent donner lieu à des interactions appartenant à diverses classes thérapeutiques, ce qui explique l'inefficacité ou la toxicité de certains traitements [10]

##### ▪ **Incompatibilités pharmaceutiques :**

Peu fréquente :

-précipitation de la Phénytoïne dans un grand volume de solvant glucosé destiné à l'injection IV.

-Incompatibilité du solvant des solutés injectables de phénobarbital avec les seringues en matière plastique.

▪ **Interactions d'ordre pharmacodynamique :**

- Potentialisation de la sédation (surtout barbituriques) par tout médicament déprimeur du SNC (ainsi que par l'alcool),
- Potentialisation de l'action antiépileptique du phénobarbital par le nicotinamide,
- possibilité de survenue d'absences lorsque le Valproate est associé au Clonazépam,
- Risque de synergie toxique avec les médicaments susceptibles d'altérer la crase sanguine, les hypocalcémiantes ou tout autre agent de la pharmacopée exerçant des effets indésirables communs avec les antiépileptiques.

▪ **Interactions d'ordre pharmacocinétique :** les plus nombreuses.

Elles sont liées à la capacité de liaison de ces molécules avec les protéines plasmatiques et/ou à leur effet d'induction, d'inhibition ou de compétition enzymatique.

La Phénytoïne est un inducteur relativement puissant, moins actif toute fois que le phénobarbital considéré, chez l'animal, comme un inducteur enzymatique de référence n'agissant pas spécifiquement sur les enzymes d'oxydations mais permettant également une augmentation d'autres réactions enzymatiques, (de conjugaison par ex) et surtout que la carbamazépine capable d'induire son propre métabolisme et de modifier la pharmacocinétique de nombreux médicaments [10].

L'acide valproïque, par contre, est un inducteur du métabolisme oxydatif mais ne modifie pas les glucuroconjugaisons. Bien d'autres interactions sont possibles modifiant l'activité et/ou la toxicité de l'antiépileptique ou du médicament qui lui est associé [10]

L'effet inducteur du phénobarbital est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses accélérant le catabolisme et diminuant, par conséquent, l'efficacité de tous les autres antiépileptiques (surtout le clonazépam) mais aussi les psychotropes (phénothiazines, antidépresseurs tricycliques, stéroïdes). L'interaction avec la rifampicine (diminution des taux sanguin) est controversée en raison de l'induction de l'antibiotique [10]

La carbamazépine abaisse la concentration plasmatique de nombreux médicaments (antiépileptiques, mais aussi warfarine, doxycycline). Par ailleurs, l'administration conjointe d'érythromycine, de propoxyphène ou d'anticalciques (vérapamil, diltiazem) qui inhibe son métabolisme doit être évitée. Outre son pouvoir inhibiteur enzymatique, le Valproate de sodium possède la propriété de déplacer bon nombre de médicaments de leur sites de fixation sur l'albumine (clofibrate, phénylbutazone, salicylés, diazépam, Phénytoïne) [10]

Tous les antiépileptiques possédant les propriétés inductrices enzymatiques sont susceptibles de réduire ou de supprimer l'effet anticonceptionnel des pilules minidosées.

En cours d'anesthésie, le ralentissement du métabolisme de l'antiépileptique peut entraîner l'apparition de signes de surdosage mais certains anesthésiques généraux peuvent précipiter

la survenue d'une crise [10]. D'autre part, l'effet inducteur enzymatique de certains antiépileptiques peut augmenter le métabolisme et la dégradation des anesthésiques volatils, facilitant ainsi la formation de métabolites oxydés plus toxiques à partir des anesthésiques halogénés.

#### ❖ **Traitement alternatif :**

Il n'existe pas d'efficacité démontrée d'un traitement de type phytothérapie ou aromathérapie. Par contre, certaines plantes, données par exemple pour traiter une dépression, une fatigue, peuvent interagir avec les médicaments antiépileptiques et en modifier son efficacité, aboutissant parfois à une aggravation des crises.

#### ❖ **Chirurgie :**

Certains patients voient leurs crises contrôlées en monothérapie ou après divers ajustements thérapeutiques associant plusieurs médicaments antiépileptiques. Toutefois, une résistance relative ou absolue au traitement est parfois observée, il est question de pharmacorésistance. Le pronostic sévère de ces épilepsies pharmacorésistantes peut être amélioré par le recours à la chirurgie. Pour certaines formes d'épilepsies pharmacorésistantes essentiellement partielles, il est ainsi possible d'envisager une intervention chirurgicale à visée curatrice (cortectomies ou déconnexions) [16]

Poser l'indication d'une telle intervention nécessite des procédures diagnostiques standardisées extrêmement fines. Il s'agit dans un premier temps de délimiter de façon très précise le point de départ des crises et de déterminer quels sont les territoires corticaux concernés. Les épilepsies multifocales seront la plupart du temps récusées au profit des épilepsies partielles, de meilleur pronostic.

#### ❖ **Stimulation :**

Les crises épileptiques entraînent une détresse psychologique générée par la peur qu'une crise advienne n'importe quand et n'importe où. Depuis quelques années, dans le cas de formes persistantes de la maladie il est possible d'envisager la pose d'un stimulateur sous clavicule, relié au nerf vague, dont la fonction sera d'envoyer des stimulations au cerveau (noyau antérieur du thalamus) [16].

Le traitement par stimulation a l'avantage d'être une bonne alternative dans les épilepsies pharmacorésistantes au cas où l'opération chirurgicale n'est pas envisageable. Une autre voie de recherche est la stimulation de la zone épileptogène en début de crise.

#### ❖ **Diète :**

Dans certains cas, surtout chez les enfants, la diète céto-gène peut être essayée. La diète céto-gène est un régime thérapeutique rigide et strictement calculé, prescrit par un

neurologue pour traiter l'épilepsie réfractaire chez les enfants [16]. La diète est riche en lipides et très pauvre en protéines et glucides. Elle diminue sensiblement la fréquence des crises. Un régime Atkins modifié serait moins contraignant et pourrait avoir des résultats similaires.

#### ❖ **Psychothérapie :**

Les conséquences psychosociales de l'épilepsie étant parfois importantes (limitation de l'autonomie, stress, anxiété, dépression, faible estime de soi...), l'accompagnement psychologique peut être pertinent en plus du traitement médical [16]

Il peut également être utile auprès des parents d'enfant épileptique.

De plus, dans certains cas l'appréhension d'avoir une crise peut elle-même générer une anxiété qui risque de faciliter son déclenchement, elle devient alors une réponse conditionnée à l'anxiété.

Les études récentes indiquent qu'un travail psychologique axé sur les compétences de gestion du stress centré sur le problème, ainsi que sur la perception de l'impact de l'épilepsie sur la qualité de vie (envahissante ou non) sont des pistes prometteuses.

#### **10-Stress oxydatif et l'épileptogénèse :**

Le stress oxydatif et le dysfonctionnement de la mitochondrie sont des facteurs contribuant à la genèse des troubles neurologiques. Récemment de plus en plus de preuves scientifiques soutiennent l'association entre le stress oxydatif et l'épilepsie.

Des formes partiellement réduites de l'oxygène sont produites dans le cerveau au cours de la respiration cellulaire et, à des taux accélérés, pendant les lésions cérébrales. Les formes plus réactives, comme les radicaux hydroxyl, sont capables d'oxyder les protéines, les lipides et les acides nucléiques. Une altération oxydative a été mise en cause dans les maladies dégénératives, l'épilepsie, les traumatismes et les accidents cérébrovasculaires [18]. Ce phénomène se produit après l'épuisement des mécanismes antioxydants.

Le stress oxydatif résulte de l'écart entre taux de production et taux d'élimination des radicaux libres [18].

**Les EOA** : Elles sont dotées de propriétés oxydantes et réagissent avec différents substrats biologiques (lipides, protéines, ADN, glucose).

Les radicaux libres (R.L) font parties des EOA.

**Un radical libre**: est une espèce chimique (atome ou molécule) possédant un électron non apparié sur son orbitale externe. Du fait de sa très grande réactivité, un radical libre a une durée de vie très courte ( $10^{-3}$  à  $10^{-6}$  seconde).

▪ **Origines du stress oxydant :**

A l'origine il y a une rupture d'équilibre qui se traduit par un déficit en antioxydants ; une surproduction de radicaux libres ; ou les deux.

L'équilibre physiologique est assuré quand : « Les R.L sont produits en permanence et le système de défense antioxydants fonctionne bien ».

Le déséquilibre entre les radicaux libres et le système de défense antioxydant peut être : un déséquilibre transitoire contrôlé par l'acceptation ou le transfert d'un  $e^-$ , une instabilité « modérée » gain d' $e^-$  (R.L = étape transitoire) ou une instabilité « élevée »: transfert d' $e^-$  vers une autre molécule (oxydation définitive et réaction en chaîne).

Ce déséquilibre est du à de multiples facteurs : acidose, métaux de transition, peptide amyloïde  $\beta$ , les neurotransmetteurs dopamine, glutamate et monoxyde d'azote, et les découpleurs du transport d'électrons dans les mitochondries. [18]

### **Les origines des RL sont multiples :**

Intoxications aux métaux lourds (mercure, plomb, cadmium), irradiations (UV, rayons X...), phénomènes d'ischémies/reperfusions (thromboses, exercice), carences nutritionnelles (vitamines, oligo-éléments), anomalies génétiques (mauvais codage pour une protéine)

Leur production peut être localisée au niveau tissulaire ou au niveau d'un type cellulaire précis.

#### ▪ **Production de l'espèce oxygénée :**

### **Mécanismes enzymatiques**

-Mitochondries (chaîne respiratoire). Le fonctionnement anormal peut générer un grand nombre de radicaux libres qui provoquent des effets nocifs sur la cellule.

-Cellules phagocytaires (macrophages et polynucléaire)

(NADPH→O<sub>2</sub><sup>°-</sup> : « burst oxydatif »)

-Réticulum endoplasmique (détoxification via cyt. P450)

-Xanthine oxydase (catabolisme ATP →O<sub>2</sub><sup>°-</sup>)

-Ions métalliques (Fe, Cu): H<sub>2</sub> O<sub>2</sub>→ OH<sup>°</sup> (séquestrés dans des protéines spécialisées)

### **Mécanismes non enzymatiques:**

Auto-oxydation des catécholamines, quinones, flavines (O<sub>2</sub><sup>°-</sup>)

\_ Facteurs environnementaux (UV, ultra-sons, radiations ionisantes, catalyseur métalliques)

\_ Alcool, tabac, médicaments.

\_ Phénomènes d'ischémie-reperfusion.

#### ▪ **Conséquences du Stress Oxydant :**

Il est impliqué dans de nombreuses pathologies dont l'épilepsie. Les EOA réagissent avec toute une série de substrats biologiques (protéines, lipides, ADN, sucres).

**Les protéines :** Dénaturation (introduction d'un groupement carbonyle C=O) ; fragmentation ; perte de la fonction catalytique ou structurale.



**Les sucres** : En présence de traces métalliques ; oxydation du glucose avec libération de  $\text{H}_2\text{O}_2$  et  $\text{OH}^\circ$ .

**L'ADN** : Coupures et mort cellulaire ; mutations carcinogènes ; cassures et mutations

Si anomalie des « réparations »: erreurs de transcription ; erreurs de synthèse (mutation ponctuelle) ; erreurs de réplication (conduit à l'apoptose).

**Les lipides** : Peroxydation lipidique ; mécanisme en chaîne de dégradation des acides gras membranaires conduisant à la formation d'hydroperoxydes (ROOH) instables, responsables de la diminution de la fluidité membranaire (acides gras polyinsaturés de lipoprotéines ou de la membrane cellulaire). Il y a donc :

- \_ Altération du fonctionnement des membranes.
- \_ Dépôts de lipides oxydés dans les vaisseaux ou les tissus âgés.
- \_ Genèse de dérivés carcinogènes.

### **11-Les antioxydants :**

Afin de se protéger contre une exposition excessive aux radicaux libres, l'organisme peut fabriquer ses propres antioxydants à partir des nutriments qui se trouvent dans la nourriture et les suppléments nutritionnels :

Ces antioxydants neutralisent les oxydants (ce sont donc des composés réducteurs)

**Rôle** : Empêcher la formation des R.L ; élimination des R.L « Réparations tissulaires et cellulaires »

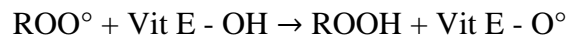
**Les systèmes de défense enzymatiques** : Superoxyde dismutase (SOD) ; catalase ; glutathion peroxydase (Gpx).

### **Les systèmes de défense non enzymatiques :**

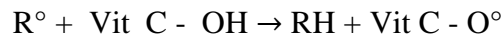
- \_ Minéraux.
- \_ Polyphénols : flavonoïdes (oignons, ail, agrumes, citron), tanins (thé, vin, raisin).
- \_ Les vitamines : Captent l'électron libre du R.L qui devient une molécule ou un ion stable.

La vitamine devient un radical détruit ou régénéré.

- ✓ Alpha-tocophérol (vitamine E) : C'est un antioxydant très puissant qui agit par inhibition de la peroxydation lipidique (stoppe la propagation radicalaire).



- ✓ Acide ascorbique (vitamine C) : C'est un antioxydant très puissant (capte  $\text{O}_2^\circ$  et  $\text{OH}^\circ$ ), il y'a inhibition de la peroxydation lipidique.



- ✓ Les vitamines du complexe B

\_Les oligo-éléments

Sélénium (Se): co-facteur de la Gpx

Cuivre (Cu): co-facteur de la SOD / métal de transition (. = S.O)

Zinc (Zn): co-facteur de la SOD, est nécessaire pour la synthèse de l'ADN et des protéines. Il protège contre les radicaux libres. Les sources alimentaires sont les germes de blé, les fruits oléagineux, les fromages, les haricots, les légumes et les céréales.

\_ Acide urique (métabolisme des purines): réagit avec le radical hydroxyle ( $\text{OH}^\circ$ ).

\_Caroténoïdes mixtes comme l'alpha-carotène, le bêta-carotène et le lycopène : servent de précurseur à la vitamine A. Il est capable de réagir avec l'oxygène et empêche ainsi l'oxydation des constituants biologiques. Il est présent dans *Amaranthusviridis*, *Daucus carota*, *Cucumismelo*, *Capsicumannum*, *Brassicaoleracea*, *Mangiferaindica*.

\_Composés à groupement thiol (-SH) : Le groupement thiol (-SH) réagissent avec les EOA.

Les neurones contrairement aux astrocytes ne retiennent pas de fortes concentrations d'antioxydants, ce qui les rend plus vulnérable au stress oxydatif [18]

Le stress oxydatif et le dysfonctionnement de la mitochondrie sont des facteurs contribuant à la genèse des troubles neurologiques. Quoique certaines épilepsies congénitales soient associées au dysfonctionnement de la mitochondrie, peu de chose est connu sur son rôle dans les épilepsies acquises comme l'épilepsie du lobe temporal (TLE : Temporal Lobe Epilepsy).

Le stress oxydatif et le dysfonctionnement de la mitochondrie apparaissent comme des facteurs importants non seulement résultants des crises, mais aussi contribuant à l'épileptogénèse.

## 12-METHODES D'EVALUATION

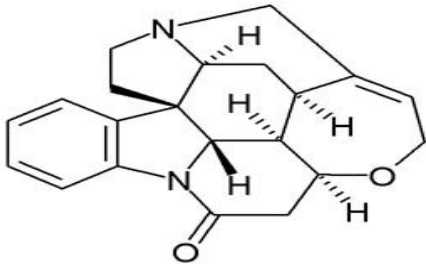
**Tableau n°6 :** Méthodes d'évaluation de certains anticonvulsivants :

<b>Méthodes d'études</b>	<b>Agents convulsivants</b>	<b>Espèces animales utilisées</b>	<b>Types de convulsions</b>
N-methyl-D-aspartate (NMDA) test	<b>NMDA</b>	Souris	Tonico-clonique
Bicuculline	<b>BIC</b>	Souris	Clonique
Picrotoxine	<b>PIC</b>	Souris	Clonique
Strychnine (STR) test	<b>STR</b>	Souris	Tonico-clonique
Pentylentetrazol (PTZ) test	<b>PTZ</b>	Souris	Tonico-clonique
Acide isonicotinique hydrazide (INH) test	<b>INH</b>	Souris	Tonico-clonique
Electroshock maximal (MES)	<b>MES</b>	Souris, rat	Tonico-clonique

### 13-Agents convulsivants utilisés pour nos tests biologiques :

- ❖ **Strychnine** : La strychnine est un alcaloïde très toxique extrait de la graine du vomiquier *Strychnos nux-vomica* L. appartenant à la famille des Logniaceae. Le vomiquier est un arbre que l'on trouve dans le sud-est asiatique.

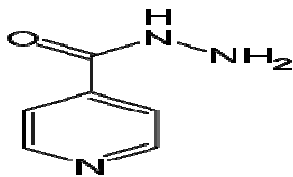
Elle a pour structure chimique :



**Mécanismes d'action:** La strychnine est un puissant antagoniste des récepteurs à la glycine se liant à ses récepteurs de manière directe, réversible et sélective. Elle bloque le récepteur postsynaptique du neurotransmetteur inhibiteur (glycine) dans la moelle épinière et les motoneurones.

- ❖ **L'isoniazide** :

Structure de la molécule :



**Mécanismes d'action:** L'isoniazide peut accélérer les convulsions chez les patients sujets à des crises. Il est considéré comme un inhibiteur de la synthèse du GABA.

Les crises tonico-cloniques provoquées chez les souris sont antagonisées par les substances anxiolytiques.

*MONOGRAPHIE DE  
DANIELLIA oliveri*

# CHAPITRE II.

## *DANIELLIA OLIVERI* (Rolfe, Hutch et Dalz)

**Synonymies:** *Paradaniellia oliveri* Rolfe; *Daniellia thurifera* Benn; *Daniellia thurifera* var. Chevalieri Léonard.

### 1-Classification:

C'est une césalpiniacée qui forme avec les papilionacées et les mimosacées le groupe des légumineuses.

*Daniellia oliveri* est un arbre soudano-guinéen appartenant à la classification suivante :

EMBRANCHEMENT : Spermatophytes

S. EMBRANCHEMENT : Angiospermes

CLASSE : Dicotylédones

SOUS CLASSE : Dialypétales

ORDRE : Rosales

FAMILLE : Légumineuse

SOUS FAMILLE : Caesalpinaceae

GENRE : *Daniella*

ESPECE : *oliveri*

### 2. Description botanique [68]

Arbre des savanes à feuilles caduques, pouvant atteindre 30 m de hauteur et se propageant sur les semences (**figure n°1**).

Il produit souvent de longues excroissances d'arbrisseaux adventices au premier stade de son développement. Il produit de nombreuses semences et forme des jeunes pousses buissonnantes qui sont difficiles à éliminer dans un système de non travail du sol.

La tige est courtement ramifiée et buissonnante à la base du stade arbuste, mais devient déformée, rugueuse et fissurée lorsque la plante devient arbres (**figure n°2**).

Les feuilles sont composés et pennées, ovales, acuminées, asymétrique, glabre ou finement pubescent sur les nervures et courtement pétiolées (**figure n°3**).

Elles sont disposées par quatre à onze paires de folioles rougeâtres.

L'inflorescence est une panicule terminale et aplatie portant des fleurs blanches et odorantes qui apparaissent après la défoliation (**figure n°4**).

Le fruit est une gousse lisse, plate, déhiscente, longue d'environ 8 cm et large de 5 cm et renfermant une seule graine (**figure n°6**).



***Figure 1:** <http://www.prota4u.org>  
Photo de Danielliaoliveri*



**Figure 2** : Ecorce de *D.oliveri*  
Cliché : (Houéhounha, 2009. Benin



**Figure 3** : Feuille de *D.oliveri*  
(Houéhounha, 2008. Benin



**Figure 4**: <http://www.prota4u.org>  
Fleurs de *Danielliaoliveri*



**Figure 5** : Panicules de fleurs de *D.oliveri*  
(Houéhounha, 2005. Benin



**Figure 6** : Fruits et graines de *D.oliveri*  
(Houéhounha, 2005). Benin



**Figure 7** : Souches et racines de *D.oliveri*  
(Houéhounha, 2005). Benin

### **3- Habitat et répartition géographique :**

La distribution des Caesalpiniaceae est très cosmopolite (on les trouve partout dans le monde). Quant au *Daniella oliveri*, (figure 2) au niveau de l'Afrique, il est plus répandu dans les savanes boisées, mais en zone soudano-guinéenne il est dominant dans les forêts sèches.



#### **4- Noms en langues locales:**

*Daniella oliveri* porte différents noms, d'où la difficulté de pouvoir très souvent l'identifier [49]

Sanan, sandan (Bamanan), Sanan (Malinké), surungo (Minyanka), surgo (Sénoufo), o'onu (Bwa), kolè, kulè (Bozo), kèzè (Dogon) et karlahi (Peul).

#### **5-Utilisations en médecine traditionnelle :**

*Daniella oliveri*, est une plante indiquée dans le traitement d'un certain nombre de maladies telle la tuberculose pour les écorces (en décoction). En application locale, les jeunes feuilles séchées et pilées sont utilisées pour les soins des brûlures. En décoction (bain, potion, boisson (per os), elles servent à soigner la trichine et les céphalées. Par ailleurs, les bourgeons-fourreaux des feuilles (en décoction): sont utilisés contre le glaucome (quelques gouttes dans les yeux) et les maux de dents (barbotage).

En décoction, les feuilles, les écorces de tronc et de racine de la plante sont utilisées contre l'épilepsie [47].

Les rameaux feuillus bouillis sont utilisés contre l'angine, en décoction, ils sont utilisés contre les insuffisances hépatiques (per os) et les maux de dents des enfants. La résine obtenue par entaille est utilisée contre la bronchite et les cure-dents sont utilisés contre la toux [50].

Les feuilles infusées sont utilisées contre la blennorragie ou urétrite [51].

Les feuilles de *Daniella oliveri* sont généralement prescrites traditionnellement pour des variétés de troubles gastro-intestinaux [52].

Les doses journalières de tous ces mélanges ne sont pas déterminées avec exactitude.

La dose est évaluée en termes de nombres de verres ou de gobelets. Pour une infection hépatique ou gastro-entérique par exemple, on fait une décoction aqueuse d'une poignée des feuilles de *D. oliveri*. Prendre *per os* 200 ml 3 fois par jour jusqu'à la guérison [52].

#### **6-Autres usages :**

Au centre du Bénin comme parfois ailleurs dans les autres départements, la professionnalisation de la sculpture sur bois de *Daniellia oliveri*, le commerce de la pâte lyo emballée avec les feuilles de l'espèce, l'exploitation de ses rejets et l'utilisation de sa résine comme encens, connaissent un développement important. On peut également noter l'usage de certains produits de *Daniellia oliveri* comme la résine pour l'éclairage de fortune, comme bois de menuiserie, comme bois charpente, comme produit de protection contre les termites, et comme cure-dent.

Le bois , commercialisés sous forme de « gomme Afrique de l'Ouest copal », est utilisé pour la parqueterie légère , la menuiserie , les boiseries intérieures , les meubles, la construction de bateaux , jouets , nouveautés, bétail creux , tambours , des bols , riz mortiers , les caisses d'emballage , les conseils de drainage , sculptures , placages, contreplaqués , panneaux de fibres et panneaux de particules . Cependant, la gomme est un peu trop gommeuse pour la menuiserie et des sculptures de haute qualité. Il est populaire comme bois de chauffage, car il a une fumée odorante et est à combustion lente. Il est également fait en charbon de bois. Le bois a été utilisé pour la fabrication du papier. La cendre de bois est parfois utilisée dans la production de savon [58].

De larges bandes d'écorce sont faites dans les ruches. La résine ou le gomme, cotée comme « copal » et « copaïba» baume africaine, est parfumé et est utilisé comme torche ou comme encens dans les cérémonies religieuses et à la fumigation des maisons et des vêtements pour chasser les insectes. La gomme est en outre utilisée pour fixer des fers de lance à l'arbre. La gomme en poudre est appliquée au tissu pour le rendre brillant, et il est appliqué à des meubles comme un vernis pour le rendre brillant et plus résistant aux termites. Il n'est pas adapté pour les meubles vernis commercial car il n'est pas soluble dans l'essence de térébenthine ou de l'alcool. Cependant, il peut être estérifié pour produire un vernis [58].

### **7-Données phytochimiques de la plante :**

Les travaux antérieurs ont montré que les extraits des feuilles, des racines et des écorces de troncs étudiées contiennent plusieurs composés chimiques notamment; dérivées alcaloïdiques, tanniques, sucres réducteurs, flavonoïques, composées carboxyles, glucosides cyanogéniques, saponines, stéroïdes et terpénoïdes [53 ; 54 ; 55].

Les extraits au méthanol de l'écorce de la tige et les feuilles de *D. oliveri* contiennent des tanins, des glucosides cardiaques et des saponines [60].

### **8-Données pharmacologiques :**

Des extraits réalisés avec différentes parties de *Daniella oliveri* ont montré des propriétés pharmacologiques significatives (antidiabétique, antispasmodique, antihistaminique, analgésique, antipyrétique, relaxant, antimicrobienne et antidiarrhéique). Par exemple, les expériences faites sur les muscles de rat ont prouvé que l'extrait méthanolique des feuilles bloque les neuromuscles du rat [55], les extraits n-butyliques, éthyliques et aqueux des feuilles, des racines et des écorces de tronc ont montré une activité antibactérienne sur les souches de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* (*E.coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K.*

*pneumonia*, *Shigella dysenteriae* (*S. dysenteria*) et *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*), *Tricophyton rubrun*, une activité antihyperglycémique et antispasmodique [52 ; 54 ; 56]

Les feuilles de la plantes *Daniellia oliveri* (Fabacées) utilisés dans le traitement de la diarrhée chez les Haoussa ethnomédecine du Nigeria du Nord ont été étudiées. L'étude a été réalisée sur le jéjunum de lapin isolé et la diarrhée induite par l'huile de ricin chez les souris. Le résultat a révélé que les extraits présentent une activité pharmacologique contre la diarrhée [59].

La partie soluble dans le n-butanol et quatre fractions chromatographiques de l'extrait éthanolique et aqueux des feuilles de *D. oliveri* ont été étudiés pour des propriétés antimicrobiennes. Toutes les fractions ont montré une activité contre *Staphylococcus aureus*. Une fraction chromatographique a montré une activité significative contre le champignon *Tricophyton rubrun* [60].

Les effets des extraits au méthanol de l'écorce de la tige et les feuilles de *D. oliveri* sur le muscle squelettique des rats ont été étudiés en utilisant la préparation nerf phrénique hémidiaphragme musculaire isolé. En outre, les écorces, mais pas les feuilles, contiennent des glycosides cyanogènes. Les extraits méthanoliques des écorces de tiges et des feuilles de *D.oliveri* entraînent un blocage neuromusculaire. L'extrait de feuilles semble agir principalement par l'inhibition de l'influx de calcium extracellulaire ( $Ca^{++}$ ) principalement par l'inhibition des canaux potassiques ( $K^+$ ). L'action inhibitrice de l'extrait d'écorce semble être médiée par une interférence avec la libération du transmetteur et une action sur plusieurs sites [61].

### **9-Données toxicologiques:**

Les études de la toxicité des extraits aqueux des feuilles, des racines et des écorces de tronc de *Daniella oliveri* réalisés sur les souris, ont montré une toxicité relativement faible [52 ; 54]

L'extrait aqueux des racines à une  $DL_{50} > 1g/kg$ chez les souris [52 ; 54 ; 57].

# *MATERIELS ET METHODES*

# CHAPITRE III : MATERIEL ET

## METHODES :

### 1-Sélection de la plante :

La plante a été sélectionnée à partir d'une revue bibliographique selon les critères suivants :

- ✓ Forte utilisation en médecine traditionnelle contre l'épilepsie.
- ✓ Plante très peu testé pour son effet antiépileptique.

Ces critères nous ont amenés à choisir *D.oliveri* à partir des travaux de [12 ; 83 ; 84].

### 2-Matériel végétal

Les feuilles, les écorces de tronc et de racine de *Daniellia oliveri* ont été utilisés comme matériel végétal. Ces échantillons ont été recoltés à N'Koli (Mali) par l'herboriste tradithérapeute Mr Madou Diarra, (11/12/2012 à 10h) séché à l'air libre et pulvérisé (à l'aide d'un moulin) dans les locaux du Département médecine traditionnel de Bamako. La poudre obtenue à été utilisée pour le contrôle de qualité (teneur en eau, en cendres et en substances extractibles par les solvants), la préparation des extraits pour les analyses phytochimiques et les tests biologiques.

**3-Détermination des teneurs (qualité des matières primaires):** Les teneurs ont été déterminés selon les méthodes reportées par une fiche de travail du DMT.

#### ❖ Teneur en eau :

Nous avons utilisé la méthode gravimétrique.

#### ✓ Méthode gravimétrique

#### Principe

C'est une méthode pondérale qui consiste en la détermination de la perte en masse d'une quantité connue de poudre par dessiccation à l'étuve ou au four réglé à la température de  $103 \pm 2^\circ\text{C}$  pendant 24 h.

#### Matériel :

- Balance analytique de précision (type SARTORIUS)
- Four
- Pince

- Spatule métallique
- Verre de montre (ou creuset)
- Dessiccateur

### **Technique**

Introduire des prises d'essai (PE) de 3g (pesées au mg près) dans cinq verres de montre préalablement tarée. Peser les verres de montre contenant les poudres avant de les introduire dans le four réglé à  $103 \pm 2^\circ\text{C}$  pour une dessiccation pendant 24 h. Au sortir du four les poudres ont été refroidies dans un dessiccateur contenant un desséchant (chlorure de calcium, anhydride phosphorique) et pesées.

Le calcul suivant permet d'obtenir le pourcentage en eau :

Masse prise d'essai = masse avant four - tare

Masse eau = masse avant four – masse après four

$$\% \text{ eau} = (\text{masse eau} \div \text{masse PE}) \times 100$$

### **❖ Cendres**

#### **Matériel**

- Balance analytique de précision (type SARTORIUS)
- Four
- Creusets en porcelaine ou en fer
- Spatule métallique
- Dessiccateur
- Pince

#### **✓ Cendres totales**

Les cendres proviennent des tissus de la plante ou des éléments étrangers (sable, terre...) adhérant à la drogue végétale. Elles sont obtenues par calcination complète de la matière végétale dans l'air.

La teneur en cendres est obtenue par dosage pondéral des cendres blanches provenant de la calcination de la drogue végétale dans un four.

#### **• Mode opératoire**

Nous avons introduit 3 prises d'essai de la drogue (4g) dans 3 creusets en silice préalablement tarés puis pesé et les avons noté M1, M2 et M3.

Après incinération au four à une température d'environ  $600^\circ\text{C}$  pendant 6 h, et refroidissement dans un dessiccateur, nous avons déterminé la masse des creusets contenant les prises d'essai et les avons noté M'1, M'2 et M'3.

La masse moyenne en cendres totales contenue dans le creuset est donnée par la formule :

$$MCt = \frac{(M'1 - T1) + (M'2 - T2) + (M'3 - T3)}{3}$$

La masse moyenne de la prise d'essai (PE) est donnée par la formule :

$$PE = \frac{(M1 + M2 + M3)}{3}$$

Le pourcentage des cendres totales (% Ct) est donné par la formule

$$\% Ct = 100 \times \frac{MCt}{PE}$$

#### ✓ **Détermination de la teneur en cendres sulfuriques**

C'est une méthode d'évaluation des substances inorganiques de la drogue végétale. Les cendres sulfuriques sont obtenues après une attaque de la drogue par l'acide sulfurique.

La teneur est déterminée par dosage pondéral des sulfates non volatils obtenus par calcination de la matière végétale préalablement traitée avec de l'acide sulfurique dilué au 1/2. Les sulfates résultent de la conversion des sels organiques.

Dans un creuset en quartz sec préalablement taré (T), nous avons introduit une prise d'essai de la poudre et pesé l'ensemble (M).

Nous avons ensuite humecté la poudre avec une quantité suffisante d'acide sulfurique dilué au 1/2 et trituré avec une baguette.

Le creuset a été laissé à l'étuve jusqu'à l'évaporation à sec puis mis au four à la température de 600 °C pendant 6 heures. Nous avons ensuite pesé le creuset après refroidissement (M').

La masse des cendres sulfuriques (MCs) s'obtient comme suit :

$$MCs = M' - T$$

La masse de la prise d'essai est : PE = M - T

Le pourcentage des cendres sulfuriques (% Cs) est donné par la formule :

$$\% Cs = 100 \times \frac{Mcs}{PE}$$

#### ✓ **Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique à 10 %**

C'est une évaluation du contenu en constituants siliceux de la matière végétale. Ces cendres sont déterminées à partir de l'action de l'acide chlorhydrique dilué à 10 % sur les cendres totales. Nous avons introduit la totalité des cendres dans un erlenmeyer et ajouté 20 ml d'acide chlorhydrique à 10 %. L'ensemble a été porté à ébullition pendant 15 mn au bain-

marie. Après refroidissement, nous avons recueilli, lavé la matière non soluble sur un papier filtre sans cendre, puis transféré le filtre dans un creuset sec préalablement taré (T).

Le creuset contenant le papier filtre a ensuite été séché à l'étuve pendant 24 heures et calciné pendant 6 heures au four à la température de 600°C. Après refroidissement dans un dessiccateur, nous avons pesé le creuset contenant les cendres (M').

- La masse des cendres chlorhydriques (MCc) est donnée par la formule :

$$MCc \text{ (masse cendre chlorhydrique)} = M' - T$$

- La masse de la prise d'essai (PE) est la masse de poudre utilisée pour les cendres totales.
- Le pourcentage des cendres chlorhydriques (% Cc) s'obtient de la manière suivante :

$$\% Cc = 100 \times \frac{MCc \text{ (masse cendre chlorhydrique)}}{PE}$$

PE : (prise essai)

#### **4-Extraction :**

Nous avons préparé différents types d'extraits : des extraits aqueux (extemporanés et secs), des extraits réalisés avec des solutions hydroéthanoliques et avec des solvants à polarité croissante.

##### **❖ Extraction avec l'eau :**

##### **✓ Décocté extemporané :**

Nous avons préparé un décocté en introduisant 10g de poudre dans 100ml (décocté à 10%) qui a été soumis au chauffage pendant 15mn. Après refroidissement et filtration sur compresse, le volume du filtrat pour chaque organe a été mesuré. Nous avons aussi préparé des décoctés à 20% pour l'estimation de la toxicité.

**Le filtrat a été utilisé pour la phytochimie et pour les tests biologiques.**



✓ **Décoction:**

100 g de poudre de chacun des trois échantillons ont été bouillis avec 1000ml d'eau (décoction à 10%) pendant 15 mn.

Nous avons refroidi, filtré le décocté, puis procédé à la concentration sous vide du filtrat au rotavapor (Figure 8) à la température de 52°C.



**Figure N°8: Photo du Rotavapor DMT Bamako**

**Principe** : Le ballon contenant les extraits est plongé dans un bain liquide chauffé. L'appareil est muni d'un réfrigérant avec un ballon-collecteur de condensat. La rotation du ballon crée une surface d'échange plus grande et renouvelée permettant donc d'effectuer une évaporation rapide.

L'abaissement de la pression permet d'évaporer le solvant à température réduite, évitant ainsi la dégradation thermique éventuelle des composés. C'est une méthode d'évaporation simple, utile, douce et rapide.

La solution concentrée obtenue a été lyophilisée après congélation (Figure N°9) et le résidu a été conservé dans des flacons stériles hermétiquement fermés après les différentes pesées.



**Figure N°9 : Photo du Lyophilisateur DMT Bamako**

Nous avons déterminé le rendement selon la formule de calcul du rendement :

$$\text{Rendement} = 100 \times \frac{\text{Masse de lyophilisat}}{\text{Masse de la poudre}}$$

✓ **Infusion :**

100g de poudre des drogues ont été introduits dans un ballon contenant 1000ml d'eau bouillante pendant un temps de 15mn. Les infusés obtenus ont été filtrés sur des compresses puis concentrés au rotavapor à sec sous vide à 52°C. Le concentré obtenu a été lyophilisé après congélation et conservé dans des flacons stériles hermétiquement fermés. Nous avons déterminé le rendement selon la formule de calcul du rendement.

❖ **Extraction par l'éthanol (30% et 70%):**

✓ **Mode opératoire :**

Introduire cinq (5) g de poudre dans 50ml de solvant, soumettre à une agitation magnétique pendant 1 heure (Figure N°10). Filtrer sur compresse puis concentré au rotavapor sous vide à 52°C. L'extrait obtenu a été lyophilisé après congélation et conservé dans des flacons stériles hermétiquement fermés.

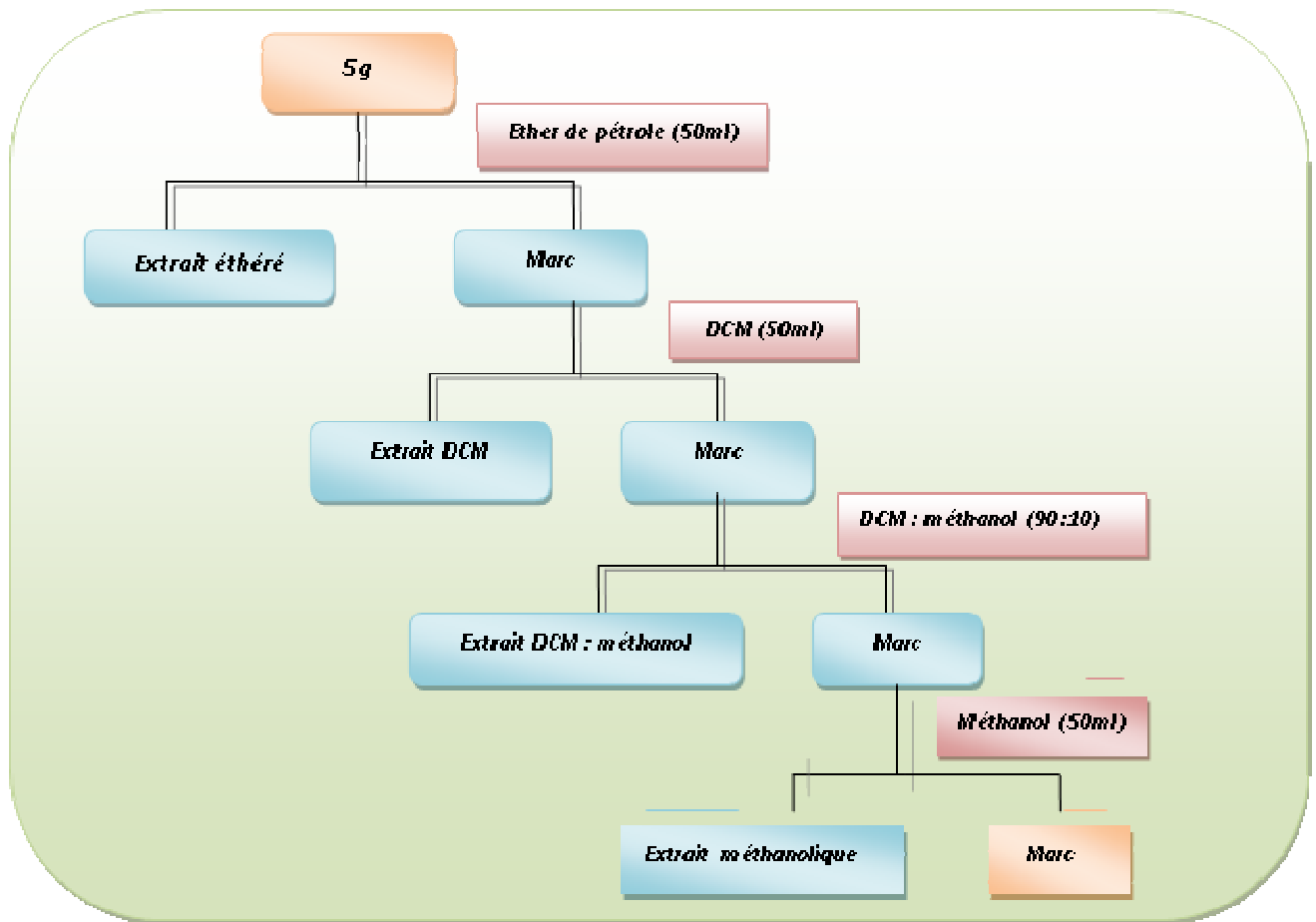


**Figure N°10 : Photo de l'agitateur magnétique DMT Bamako**

❖ **Extraction par les solvants à polarité croissante**

Nous avons utilisé par ordre successivement les solvants suivants : l'éther de pétrole, le dichlorométhane (DCM), dichlorométhane : méthanol (90 :10), méthanol (Figure N°11). Cinq (5g) de poudre de chaque échantillon a d'abord été extrait par l'éther de pétrole (50 ml) pendant une heure sous agitation magnétique, le marc obtenu après filtration a été repris par le second solvant (50ml), extrait pendant 1h sous agitation magnétique et ainsi de suite.

A chaque fois le filtrat a été évaporé à sec au rotavapor et conserver dans les flacons stériles hermétiquement fermé.



**Figure N°11** : Schéma d'extraction par les solvants à polarité croissante

## 5- Caractérisation des groupes chimiques :

Les grands groupes chimiques de *D. oliveri* ont été caractérisés par les réactions colorées en tube et par la chromatographie sur couche mince (CCM).

### ❖ Réactions de caractérisation

Les groupes chimiques contenus dans nos échantillons ont été caractérisés par des réactions en tubes.

Les résultats sont classés comme suit :

Présence abondante de la substance: + + + ; Présence peu abondante de la substance: + +  
- Trace de la substance: + ; Absence de la substance : --

#### ✓ Alcaloïdes

#### Solution à analyser :

Nous avons introduit 10g de poudre végétal dans un erlenmeyer de 250 ml auquel nous avons ajouté 50 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dilué au 1/2. Après macération à la température du laboratoire pendant 24 heures et filtrage. Le filtrat a été complété à 50 ml avec de l'eau distillée.

#### Caractérisation :

Prendre deux tubes à essai dans lesquels on introduit le filtrat (1 ml). Dans le premier tube ajouté cinq 5 gouttes de réactif de Mayer (solution aqueuse de mercuri-iodure de potassium) ; dans le second 5 gouttes de réactif de Dragendorff (solution aqueuse d'iodo-bismuthite de potassium). La présence d'alcaloïdes est caractérisée par la formation d'un précipité dans chaque tube.

#### ✓ Substances Polyphénoliques

#### Solution à analyser

La solution à analyser est un infusé à 5 %. Nous avons ajouté à cinq (5 g) de poudre végétale contenue dans un erlenmeyer de 250ml, 100ml d'eau bouillante. Arrêté l'ébullition, surmonté d'un entonnoir et laissé infuser 15 mn. Le filtrat a été complété à (100 ml) avec de l'eau distillée.

#### Caractérisation :

### ✓ **Tanins**

Dans un tube à essai contenant de l'infusé (1 ml), une solution aqueuse diluée de  $\text{FeCl}_3$  à 1 % (1ml) a été ajoutée. En présence de tanins, il se développe une coloration verdâtre ou bleu noirâtre.

#### ▪ **Tanins catéchiques :**

##### **Les tanins non-hydrolysables = Proanthocyanidines**

A l'infusé à 5 % (5ml), 1ml d'acide chlorhydrique concentré a été ajouté, le tout porté à ébullition pendant 15 mn. En présence de tanins catéchiques, il y a formation d'un précipité rouge soluble dans l'alcool amylique.

A 30ml d'infusé à 5 %, 15ml de réactif de Stiasny (10ml de formol à 40 %, 15ml d'acide chlorhydrique concentré) a été ajouté, l'ensemble chauffé au bain-marie à  $90^\circ\text{C}$  pendant 15 mn. L'obtention d'un précipité montre la présence de tanins catéchiques.

#### ▪ **Tanins galliques**

##### **Tanins hydrolysables= (gallotanins et ellagitanins)**

Pour déterminer la présence de tanin gallique, nous avons filtré et saturé le filtrat d'acétate de sodium pulvérisé puis ajouté 1ml (goutte à goutte) d'une solution de  $\text{FeCl}_3$  à 1 %, le développement d'une teinte bleu-noire montre la présence de tanins galliques non précipités par le réactif de Stiasny.

### ✓ **Flavonoïdes :**

A l'infusé à 5 % présentant une coloration plus ou moins foncée, l'ajout d'un acide (5ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) puis d'une base (5ml de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) a été réalisé. Si la coloration s'accroît par acidification puis vire au bleu violacé en milieu basique, on peut conclure à la présence d'anthocyane.

#### **Réaction à la cyanidine :**

L'introduction dans un tube à essai de (5 ml) de l'infusé à 5 %, a été suivie de l'ajout de (5 ml) d'alcool chlorhydrique (éthanol à 95 %, l'eau distillée, HCl concentré à parties égales en volumes) ; puis quelques copeaux de magnésium et 1ml d'alcool isoamylique.

L'apparition d'une coloration rose-orangée (flavones) ou rose-violacée (flavanones) ou rouge (flavonols, flavanonols) rassemblée dans la couche surnageante d'alcool isoamylique indique

la présence d'un flavonoïde libre (génine). Les colorations sont moins intenses avec les hétérosides flavoniques.

La réaction est négative avec les chalcones, les dihydrochalcones, les auronnes, les catéchines et les isoflavones.

✓ **Leucoanthocyanes :**

Après avoir effectué la réaction à la cyanidine sans ajouter les copeaux de magnésium, la solution a été chauffée pendant 15mn au bain-marie.

La présence de leucoanthocyanes, se révèle par le développement d'une coloration rouge cerise ou violacée. Les catéchols donnent une teinte brun-rouge.

✓ **Dérivés anthracéniques :**

Ils appartiennent au groupe des quinones. Ils se caractérisent par leur pouvoir oxydant élevé.

▪ **Anthracéniques libres :**

**Solution à analyser :**

A 1g de poudre végétale, ajouté (10ml) du chloroforme et chauffé prudemment trois (03) minutes au bain-marie. Filtré à chaud et complété à (10ml).

**Caractérisation :**

A 1ml de l'extrait chloroformique obtenu, 1ml d'ammoniaque dilué au 1/2 a été ajouté et l'ensemble soumis à une agitation.

La coloration plus ou moins rouge indique la présence d'antraquinones libres.

▪ **Anthracéniques combinés :**

**Hydrolysats :**

A une partie du résidu de la poudre épuisée par le chloroforme nous avons ajouté 10ml d'eau et 1ml de HCl concentré, maintenu ensuite le tube à essais dans le bain-marie bouillant pendant 15 minutes. Après refroidissement sous courant d'eau et filtrage, le filtrat a été complété à 10ml avec de l'eau.

### **O-hétérosides :**

Agité cinq (5ml) de l'hydrolysate avec (5ml) de chloroforme. Soutirer la phase organique, l'introduire dans un tube à essai. Garder la phase aqueuse.

A la phase organique, 1ml d'ammoniaque dilué au 1/2 a été ajouté. Une coloration rouge plus ou moins intense indique la présence d'anthraquinones.

Si la réaction est négative ou faiblement positive, rechercher les O-hétérosides à génine réduite.

Pour cela prélever (5ml) de l'hydrolysate et ajouté 3 à 4 gouttes de FeCl<sub>3</sub> à 10 %. Chauffer pendant 5mn au bain-marie puis refroidir sous courant d'eau. Agiter avec 5ml de chloroforme puis soutirer la phase chloroforme. L'introduire dans un tube à essai.

Ajouté 1ml d'ammoniaque dilué et agiter.

En présence de produits d'oxydation des anthranols ou des anthrones, la coloration rouge est plus intense que précédemment.

### **C-hétérosides :**

La solution à analyser est la phase aqueuse obtenue avec la solution à analyser des O-hétérosides. A cette solution ajoutée de l'eau (10 ml) et du FeCl<sub>3</sub> à 10% (1 ml). Maintenir le tube à essai au bain-marie bouillant pendant 30mn puis refroidir sous un courant d'eau. Agiter avec du CHCl<sub>3</sub> (5ml) puis soutirer la phase chloroformique. Ajouter de l'ammoniaque diluée au 1/2 (1ml).

L'apparition d'une coloration rouge plus ou moins intense indique la présence de génines de C-hétérosides.

### **✓ Stérols, triterpènes et caroténoïdes :**

#### **Solution à analyser :**

L'extrait à tester a été obtenu à partir de la poudre de drogue végétale un (1g) et de l'éther (20ml) laissés en macération pendant 24 heures. Après filtrage, le filtrat a été complété à 20ml avec de l'éther.

#### **Caractérisations :**

##### **▪ Stérols et triterpènes :**

Après évaporation à sec dans un tube à essai (10ml) d'extrait, le résidu a été dissous dans (1ml) d'anhydride acétique et (1ml) de chloroforme. Une fois la solution partagée dans deux

tubes à essai, l'un servant de témoin nous avons mis dans le fond du second tube à l'aide d'une pipette 1 à 2ml d'acide sulfurique concentré.

A la zone de contact des deux liquides il y a formation d'un anneau rouge brunâtre ou violet, la couche surnageante devenant verte ou violette révèle la présence de stéroïdes et triterpènes.

▪ **Caroténoïdes :**

Après évaporation jusqu'à sec de cinq (05) ml d'extrait, ajouté 2 à 3 gouttes d'une solution saturée de trichlorure d'antimoine dans le chloroforme. Il se développe en présence de caroténoïdes une coloration bleue devenant rouge par la suite.

✓ **Hétérosides cardiotoniques :**

**Solution à analyser :**

Introduire de la poudre végétale (1g) dans un tube à essais et ajouté (10ml) d'éthanol à 60° puis (5ml) d'une solution d'acétate neutre de Pb à 10%, porté en ébullition pendant 10mn et filtrer après refroidissement.

**Caractérisation :**

Après agitation du filtrat avec (10ml) de chloroforme ( $\text{CHCl}_3$ ), la phase chloroformique a été soutirée, partager entre trois (03) tubes à essai, évaporer au bain marie bouillant jusqu'à sec et le résidu a été repris par (0.4 ml) d'isopropanol.

Nous avons ensuite ajouté dans les trois tubes respectivement 1ml de réactif de Kedde ; 1ml de réactif de Baljet et 1ml de réactif de Raymond-Martoud. Puis, introduit dans chaque tube 5 gouttes de KOH à 5% dans l'alcool.

En présence d'hétérosides cardiotoniques, les colorations suivantes se développent :

Tube 1 Kedde : **rouge-violacé, orangé**

Tube 2 Baljet : **orangé**

Tube 3 Raymond-Martoud : **violet-fugace**

✓ **Saponosides :**

**Solution à analyser :**

La solution à analyser est un décocté à 1 %. Pour l'obtenir, porter à ébullition dans un erlenmeyer de 250ml de l'eau distillée (100ml) avec de la poudre de drogue végétale (1g).



Une ébullition modérée a été maintenue pendant 15mn. Nous avons filtré et ajuster après refroidissement à 100ml.

### **Caractérisation :**

Dans une série de 10 tubes à essai numérotés de 1 à 10, nous avons réparti successivement 1, 2, ...10 ml du décocté à 1%. Le volume de chaque tube a été ajusté à 10 ml avec de l'eau distillée. Chaque tube a été agité pendant 15 secondes dans le sens de la longueur en raison de deux agitations par seconde puis laisser au repos pendant 15 minutes, la hauteur de la mousse dans chaque tube a ensuite été mesurée.

L'indice de mousse (I.M.) a été calculé à partir du tube dans lequel la hauteur de la mousse a été de 1cm.

$$\text{Indice de mousse} = \frac{1000}{\text{N}^{\circ} \text{ du tube}}$$

#### ✓ **Autres caractérisations :**

##### ▪ **Composés réducteurs :**

Le décocté aqueux à 10 % (5ml) a été évaporé au bain-marie jusqu'à sec. Nous avons ajouté au résidu un (1ml) de réactif de Fehling (0,5 ml réactif A + 0,5 ml réactif B, mélange extemporané).

L'obtention d'un précipité rouge-brique indique la présence de composés réducteurs.

##### ▪ **Oses et holosides :**

Le décocté aqueux à 10 % (5ml) a été évaporé à sec. Nous avons ajouté au résidu 0.5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré, puis après cinq 5 mn (0.5 ml) d'alcool saturé avec du thymol.

Le développement d'une coloration rouge révèle la présence d'oses et holosides.

##### ▪ **Mucilages :**

Nous avons ajouté à 1 ml de décocté à 10 % de l'éthanol absolu (5ml).

L'obtention d'un précipité floconneux, par mélange, indique la présence de mucilages.

#### ✓ **Coumarines :**

Nous avons évaporé à sec l'extrait éthéré cinq (05) ml, obtenu après une macération de 24 heures, puis avons repris le résidu avec de l'eau chaude (2ml), partagé la solution entre deux

(02) tubes à essai, ajouté dans l'un des tubes de l'ammoniaque à 25 % (0,5 ml) mélangé et observé la fluorescence sous UV 366nm.

Une fluorescence intense dans le tube où il a été ajouté de l'ammoniaque indique la présence de coumarines.

#### ❖ **Chromatographie sur couche mince (CCM) :**

Les solutions des différents extraits seront examinées selon le schéma suivant :

##### ✓ **Les extraits aqueux :**

**Ecorces de racines :** 1=Décocté ; 2=infusé ; 3=extemporané ; 4=Ethanol 30 ; 5=Ethanol 70

**Ecorces de tronc :** 6=Décocté ; 7=infusé ; 8=extemporané ; 9=Ethanol 30 ; 10=Ethanol 70

**Feuilles :** 11=Décocté ; 12=infusé ; 13=extemporané ; 14=Ethanol 30 ; 15=Ethanol

##### ✓ **Les extraits organiques:**

**Feuilles :** 1=Ether de pétrole ; 2=DCM ; 3=DCM+Méthanol ; 4= Méthanol

**Ecorces de tronc :** 5=Ether de pétrole ; 6=DCM ; 7=DCM+Méthanol ; 8= Méthanol

**Ecorces de racines :** 9=Ether de pétrole ; 10=DCM ; 11=DCM+Méthanol ; 12= Méthanol

Nous avons travaillé dans les conditions suivantes :

##### ✓ **Dépôt des extraits :**

10  $\mu$ l de chaque extrait ont été déposés à l'aide d'une micropipette, en appuyant légèrement l'extrémité de la pipette sur la couche d'adsorbant, en prenant soin de ne pas la détériorer.

Les solutions ont été déposées sous forme de point distant de 1.5cm les unes des autres et situées à 1cm de la partie inférieure de la plaque. Chaque dépôt à été séché à l'aide d'un séchoir.

**Phase stationnaire :** Plaques de gel de silice G<sub>60</sub>F<sub>254</sub> sur support aluminium.

**Phase mobile :** Systèmes de solvants.

Nous avons utilisé des **systèmes de solvants** qui ont été préparés à l'avance ensuite mis dans une cuve de migration après le dépôt des extraits.

SS1 : Acétate d'éthyle - Méthyléthylcétone - Acide formique - Eau (50 : 30 : 10 : 10).

SS2 : Butanol – Acide acétique – Eau (BAW) dans les proportions (40 : 10 : 50).

SS3 : Butanol – Acide acétique – Eau (BAW) dans les proportions (60 : 15 : 25).

SS4 : Ether de pétrole-acétate d'éthyle (2 : 1).

✓ **Développement de la plaque :**

Les plaques ont été introduites en position verticale dans la cuve de migration restée fermée pendant le développement. Le front de solvant avait été tracé à 1cm de l'extrémité supérieure de la plaque ; quand la course a atteint le front de solvant, les plaques ont été retirées de la cuve. Le niveau atteint par le solvant a été marqué par un trait fin, puis la plaque est séchée à l'air libre.

✓ **Observation :**

Après le séchage, les plaques ont été observées à l'œil nu, à l'UV 254 nm et 366 nm. Les taches observées ont été encerclées à l'aide d'un crayon, en traits pleins pour les taches détectées à l'UV 254 nm et en traits pointillés pour les taches détectées à l'UV 366 nm.

✓ **Révélation :**

Nous avons fait la révélation des chromatogrammes avec différents réactifs qui sont les suivants :

Godin (polyvalent) ; le  $\text{FeCl}_3$  (substances polyphénoliques) ; Dragendorff (alcaloïdes) ;  $\text{AlCl}_3$  (flavonoïdes).

La solution méthanolique à 2mg/ml du radical 1, 1, diphenyl-2 picrylhydryle (DPPH) a été utilisée pour l'identification des constituants antiradicalaires. Ces constituants antiradicalaires apparaissent sous forme de taches de couleur jaune-blanc sur un fond violet.

$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par la substance}}{\text{Distance parcourue par le solvant}}$$

**6-Tests biologiques :**

❖ **Matériels et méthodes :**

▪ **Matériels de laboratoire :**

- Balance analytique de précision
- Sondes gastriques, Seringues de 1 ml,
- Gants, cages, calculatrice.

▪ **Animaux :**

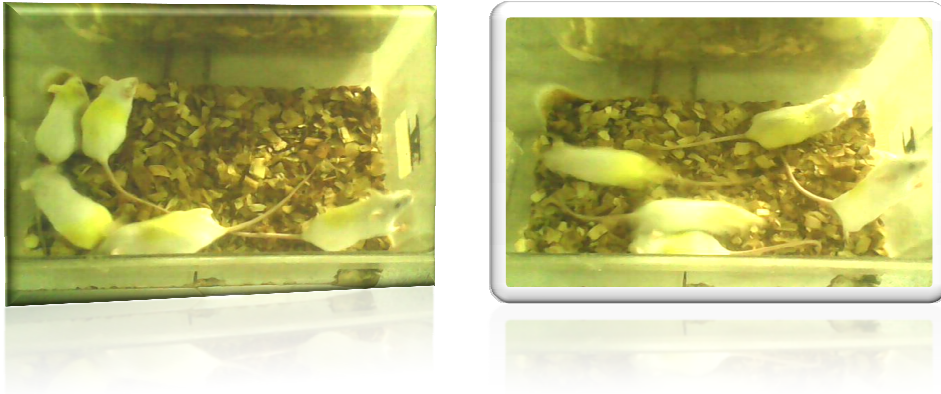
✓ **Préparation des animaux :**

Nous avons utilisé des souris blanches mâles et femelles provenant de l'animalerie du CNAM (date d'arrivée au labo 27/02/2013). Ce sont des souris dont le poids se situait entre (17 et 22) g le jour de leurs arrivées. Les souris ont été maintenues et suivies au DMT dix jours avant de les utiliser.

✓ **Constitution des lots :**

Les animaux ont été choisis au hasard, marqués pour permettre une identification individuelle et gardés dans leurs cages pour les acclimater aux conditions de laboratoire 24 heures avant l'expérience.

Ils ont été mis en jeun pendant 16h avec accès libre à l'eau avant de les utiliser pour le test.



**Figure N°13 et 14 : Souris blanches mâles et femelles**

**6.1-Estimation de la toxicité aiguë :**

L'estimation de la toxicité a été faite selon la méthode de l'OECD [70]

Nous avons utilisé des souris femelles réparties en 4 lots de trois souris de poids comprises entre 20-25g.

Le décocté extemporané à 20 % à raison de **20 ml/ kg** de poids corporel a été administré. Le même volume en eau distillée a été utilisé pour les animaux du lot témoin. L'extrait sec a été administré à la dose de **2000 mg/kg.**

### ❖ Mode opératoire :

#### ▪ Administration des doses :

La substance d'essai a été administrée en une seule dose en utilisant une sonde gastrique après la période de jeûne et les différentes pesées. Après l'administration de la substance, les animaux ont été à nouveau privés de nourriture, pendant 2 heures.

#### ▪ Observation :

- ✓ Les animaux ont été observés individuellement durant les 2 heures qui ont suivi l'administration et quotidiennement pendant 14 jours après l'administration de la substance, à l'exception des animaux qui sont morts au cours de l'étude. Une fiche individuelle a été établie pour chaque animal.
- ✓ Les observations ont porté sur la peau, l'appareil respiratoire, les muscles ainsi que le sommeil.

Après l'observation des signes de toxicités avec le décocté à 20% nous avons diminué la dose de moitié en administrant aux souris le décocté à 10% dans les mêmes conditions.

Aucun signe de toxicité n'est apparu durant les 14 jours d'observation pour le décocté à 10% donc cette dose a été considérée comme non toxique pour les souris.

### 6.2-Evaluation de l'activité pharmacologique:

Nous avons évalué l'effet des extraits aqueux extemporanés et secs sur les convulsions provoquées chez les souris par la strychnine et l'isoniazide . Nous avons également testés l'effet de l'extrait extemporané sur la prolongation du temps de sommeil provoqué par le diazépam chez les souris.

Les souris femelles et mâles réparties en lots de 5 souris ont été utilisées, leurs poids se situaient entre 20-27g.

### ❖ Determnation de l'activité anticonvulsivante :

#### Test de la strychnine :

Pour ce test nous avons utilisé huit lots de cinq souris :

Un lot témoin , qui a reçu par la voie intragastrique de l'eau distillée **25ml/kg**.

Un lot témoin positif, a été traité par la voie intragastrique avec le clonazépam **25mg/kg**.

Trois lots ont été traités avec les extraits aqueux extemporanés à 10% des feuilles, des écorces de tronc et de racine à la dose de **20ml/kg** par la voie intragastrique.

Trois lots ont été traités par la voie intragastrique avec les extraits aqueux secs des feuilles, des écorces de tronc et de racine respectivement à des doses de 135mg/kg, 145mg/kg et 75mg/kg.

Une heure après les traitements, les convulsions ont été provoquées par l'injection intrapéritonéale de la solution de strychnine à la dose de 2.5mg/kg selon la méthode reportée par Rakotonirina et al. [60].

Chaque souris a été mise dans une cage et ont été observés pour une durée de 20mn. Les observations ont porté sur le temps de latence, le nombre de convulsions, la durée des convulsions et les spasmes musculaires. Les réactions et types de convulsions ont été notés, les convulsions et les crises ont été comptées, les durées des crises et des convulsions ont été notées. Nous avons également enregistré le nombre et le temps de mort des souris.

### **Test de l'isoniazide**

Pour ce test nous avons utilisé huit lots de cinq souris :

Un lot témoin , qui a reçu par la voie intragastrique de l'eau distillée 25ml/kg.

Un lot témoin positif, a été traité par la voie intragastrique avec le diazépam 10mg/kg.

Trois lots ont été traités avec les extraits aqueux extemporanés à 10% des feuilles et des écorces de tronc et de racine à la dose de 20ml/kg par la voie intragastrique.

Trois lots ont été traités par la voie intragastrique avec les extraits aqueux secs des feuilles et des écorces de tronc et de racine respectivement aux doses de 135mg/kg, 145mg/kg et 75mg/kg.

Une heure après les traitements, les convulsions ont été provoquées par l'administration par voie orale de l'isoniazide à la dose de 300mg/kg selon la méthode reportée par [60].

Les observations ont porté sur le temps de latence, le nombre de convulsions, la durée des convulsions et les spasmes musculaires. Chaque souris a été mise dans une cage et ont été observés pour une durée de 60mn. Les différentes réactions et types de convulsions ont été notés, les convulsions et les crises ont été comptées, les durées des crises et des convulsions ont été notées.

### ❖ **Test de prolongation du temps de sommeil provoqué par le diazépam :**

Ce test a été effectué en deux temps.

#### **Pré-test Appréciation de l'activité sédatrice du diazépam :**

Le pré-test qui a consisté à une administration de différentes doses de diazepam aux souris et de noter le type de sommeil et la durée du sommeil. Le Diazepam a été administré aux doses de 3, 6 et 15 mg/kg. Le résultat du prétest nous a permis de choisir la dose de diazepam pour le test proprement dit.

#### **Test proprement dit:**

Nous avons utilisé 7 lots de 5 souris.

Un lot témoin , qui a reçu par la voie intragastrique de l'eau distillé 25ml/kg.

Trois lots ont été traités avec les extraits aqueux extemporanés à 10% des feuilles et des écorces de tronc et de racine à la dose de 20ml/kg par la voie intragastrique.

Après un délai d'une heure nous avons procédé à l'administration intrapéritonéale du diazépam à la dose de 3mg/kg. Les animaux ont été observés pendant une heure à partir de l'injection du diazépam selon la méthode modifiée par [78].

Nous avons aussi répété le test en administrant le diazépam 30 mn après les extraits enfin d'être sûr que les extraits soient dans l'organisme des souris au moment d'administrer le diazépam.

Les observations ont porté sur le temps de latence, la durée du sommeil et le type de sommeil.

#### **Statistique :**

Les données des tests d'activité ont été analysées avec le test *t* de Student et la significativité a été exprimée en  $p < 0,05$  et  $0,01$ .

# *RESULTATS*



# CHAPITRE IV : RESULTATS

## PLANTES UTILISEES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'EPILEPSIE :

Le tableau N°7. Quelques plantes utilisées dans la prise en charge de l'épilepsie et/ou ayant fait l'objet d'évaluation:

Noms scientifiques et Familles	Noms en Bamanan	Parties utilisées (formes utilisations)	Pays	Références
<i>Annona senegalensis</i> <i>Annonaceae</i>	Mandé sunsun	Racines (I)	CA, AC, AO, AS	[47] ; [85] ; [86]
<i>Calotropisprocera</i> <i>Asclepiadaceae</i>	Foko-foko	Racines (M, P, D) Ecorces (P) Tige feuillées (M,D)	MA, SE, BE, TO, BF	[47] ; [86]
<i>Danielliaoliveri</i> <i>Caesalpiniaceae</i>	Sanan	Ecorces et Feuilles (D)	AO ; AN, CA	[47] ; [85] ; [86] ; [79]
<i>Euphorbia hirta</i> <i>Euphorbiaceae</i>	Bojara	Plante entière (D)	CA	[47] ; [85]
<i>Fluggea virosa</i> <i>Euphorbiaceae</i>	Surukuje	Racine (D)	AO	[80]
<i>Pteleopsis suberosa</i> <i>Combrétaceae</i>	Térèni	Racine (D)	AO	[79] ; [80]
<i>Securidaca longepedunculata</i> <i>Polygalaceae</i>	Joro	Racines (PU, P, D, Ecorces (P, I) Feuilles (D) :	AO	[47] ; [86]

M=Macérées, P= poudre, D= Décoctées, I = infusée : PU = Pulpe

MA= Mali ; CA : Continent Africain ; AO= Afrique de l'Ouest ; AC= Afrique centrale ; AS : Afrique du Sud :

AN=Angola ; BE = Bénin, BF=Burkina Faso ; CA= Cameroun ; SE= Sénégal ; TO = Togo ;

*Securidaca longepedunculata*; *Calotropis procera*; *Daniellia oliveri* sont le plus souvent utilisés pour le traitement de l'épilepsie[12 ; 79 ; 80 ; 60], les écorces et racines de *Securidaca longepedunculata* sont utilisé pour leurs propriété anxiolytique, la plante entière d'*Euphorbia hirta* sous forme de décoction possède des propriétés anxiolytique et sédative, les racines d'*Annona senegalensis* sous forme d'infusion sont anticonvulsivant, les racines et écorces de *Daniellia oliveri* sont utilisés pour leur propriétés anticonvulsivantes.

*Pteleopsis suberosa* ; *Flueggea virosa* ont également fait l'objet d'étude « étude des activités antioxydantes et anticonvulsivantes des 2 plantes » par [80]).

*Daniellia oliveri* a été une des plantes les plus utilisées dans la prise en charge de l'épilepsie dont les évaluations sur les organes sont rares. C'est ainsi que nous avons décidé de travaillé sur les feuilles et les écorces de tronc et de racine de cette plante.

## QUALITE DES MATIERES PREMIERES

**Les teneurs en eau, en cendres et en substances extractibles par l'eau sont mentionnées dans le tableau N°8.**

**Tableau N° 8:** Teneurs en eau, en cendres et en substances extractibles par l'eau dans les feuilles et les écorces de tronc et de racine de *Daniellia oliveri*.

Teneurs	Valeurs en % dans les		
	<i>Ecorce de racine</i>	<i>Ecorce de tronc</i>	<i>Feuilles</i>
Eau	05.80	06.33	06.73
Cendres totales	09.58	04.83	08.58
Cendres insolubles dans HCl 10%	02.50	00.42	<b>03.58</b>
Cendres Sulfuriques (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 50%)	13.00	08.67	12.33
Substances extractibles par l'eau	07.00	14.00	06.00

Au vu du tableau ci-dessus on peut remarquer que les teneurs en eau des trois échantillons sont tous inférieures à 10% ; les substances extractibles par l'eau sont inférieures à 15%, ceci pourrai être un avantage pour nous lorsque la majorité de ces substances ont un effet sur le désordre aboutissant à des crises épileptiques et que le reste de ces substances n'interagissent pas avec les molécules actifs par(précipitation, compétition pour un substrat de transport etc.....).

## EXTRAITS :

Les rendements des extractions avec l'eau, les solutions hydroéthanoliques et des solvants organiques à polarités croissantes des feuilles et les écorces de tronc et de racine de *Daniellia oliveri* sont reportés dans les [tableaux N°9, N°10 et N°11](#).

**Tableau N°9** : Rendements des extractions avec l'eau, éthanol à 30% et 70% des feuilles et les écorces de tronc et de racine de *Daniellia oliveri*.

Organes	Rendements des extractions en % avec			
	Infusé à 10%	Décocté à 10%	Ethanol à 30%	Ethanol à 70%
Feuilles	16.54	13,50	<b>35.20</b>	19
Ecorce de tronc	12.91	14.50	30.60	19
Ecorce de racine	12.91	07.50	22.00	34

**Commentaire** : Les extraits éthanoliques ont un rendement beaucoup supérieur au rendement du décocté à 10%. Leurs rendements sont supérieurs ou égale à 19%.

**Tableau N°10**: Rendements des extractions avec les solvants à polarité croissantes des feuilles et les écorces de tronc et de racine de *Daniellia oliveri*.

Organes	Rendements en % des extractions avec			
	Ether de pétrole	DCM	DCM+ méthanol	Méthanol
Feuilles	1.8	1.8	0.8	4.6
Ecorce de tronc	<b>0.2</b>	0.6	0.8	11.4
Ecorce de racine	0.4	0.6	<b>0.2</b>	7.8

**Commentaire** : Les rendements sont faibles ici, le plus souvent inférieurs à 2% sauf les extraits méthanoliques qui ont un rendement supérieur à 4%.

## CONSTITUANTS CHIMIQUES

### ❖ Groupes chimiques caractérisés par les réactions colorées en tube

Les groupes chimiques des trois organes de *Daniellia oliveri* sont reportés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau N°11** : Constituants chimiques caractérisés par les réactions colorées en tube dans les trois organes de *Daniellia oliveri*.

<i>Recherche</i>	<i>Ecorce racine</i>	<i>Ecorce tronc</i>	<i>Feuille</i>
<b>Coumarines</b>	++	++	++
<b>Caroténoïdes</b>	--	++	++
<b>Antracénosides libres (Borntrager)</b>	++	++	++
<b>Antracénosides combinés</b>	--	--	--
<b>Flavonoïdes : Géninesflavoniques (Shibata)</b>	++	--	--
<b>Saponosides : Mousse</b>	++	++	++
<b>Saponosides : Indice de mousse</b>	<b>200</b>	<b>142.85</b>	<b>333.33</b>
<b>Tanin : Réaction avec FeCl<sub>3</sub></b>	+++	++	+
<b>Tanin : Réaction avec HCl</b>	++	+++	+
<b>Tanin catéchiques : Réaction de Stiasny</b>	++	++	+
<b>Composés réducteurs</b>	--	++	--
<b>Oses et holosides</b>	+++	++	++
<b>Stérols et triterpènes : Triterpéniques (Lieberman)</b>	++	+++	++
<b>Stérols et triterpènes : Stéroïdique (Lieberman)</b>	++	++	++
<b>Hétérosides cardiotoniques (Raymond-Martoud)</b>	+++	++	++
<b>Hétérosides cardiotoniques (Kedde)</b>	+++	++	++
<b>Hétérosides cardiotoniques (Baljet)</b>	++	++	++
<b>Leucoanthocyanes</b>	+++	++	+++
<b>Alcaloïdes</b>	--	--	--

Les réactions de caractérisation ont été négatives pour les antracénosides combinés C-hétérosides et O-hétérosides ; les alcaloïdes, les polyuronides, les anthocyanes et les stupéfiants.

Nos échantillons ont montré beaucoup de ressemblance en termes de composition chimique mais il existe tout de même des différences notamment les composés réducteurs qui sont présents seulement dans les écorces de tronc ; mais aussi la présence des flavonoïdes seulement dans les écorces de racines et l'absence des caroténoïdes dans les écorces de racines qui sont présent dans les autres échantillons.

#### ❖ Groupes chimiques caractérisés par la chromatographie sur couche mince des extraits des feuilles et les écorces de tronc et de racine de *Daniellia oliveri*

Les tableaux et chromatogrammes ci – dessous nous donnent les détails des informations dans les différentes conditions d'observation, les colorations et les facteurs de rétention des différentes taches.

##### • Chromatogrammes par révélateur chimique

Les extraits sont numérotés de 1 à 15 sur les différentes plaques :

**Ecorces de racines :** 1=Décocté ; 2=infusé ; 3=extemporané ; 4=Ethanol 30 ; 5=Ethanol 70

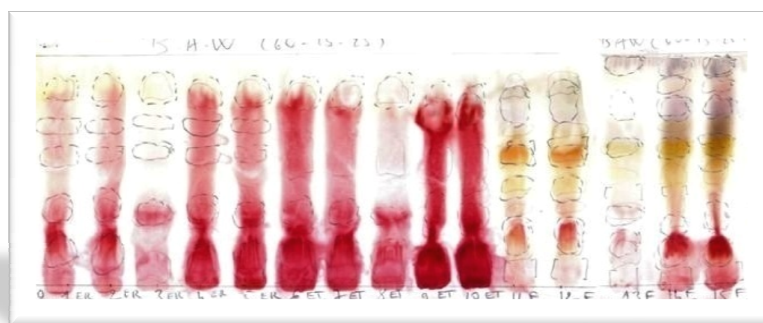
**Ecorces de tronc :** 6=Décocté ; 7=infusé ; 8=extemporané ; 9=Ethanol 30 ; 10=Ethanol 70

**Feuilles :** 11=Décocté ; 12=infusé ; 13=extemporané ; 14=Ethanol 30 ; 15=Ethanol 70



**Figure N°15 : Chromatogramme des extraits aqueux et hydroéthanoliques après migration dans du BAW (Butanol – Acide acétique – Eau) dans les proportions (60 : 15 : 25) et révélation par le Dragendorff.**

Les réactions en tubes avaient montrées une absence d'alcaloïde dans nos échantillons, cette plaque confirme ce résultat puisqu'on n'observe pratiquement pas de tache pouvant correspondre aux alcaloïdes.



**Figure N°16 : Chromatogramme des extraits aqueux et hydroéthanoliques après migration dans du BAW (Butanol – Acide acétique – Eau) dans les proportions (60 : 15 : 25) et révélation par le Godin.**

Les taches rouges foncées révélées par Godin peuvent être des tanins. Une remarque importante est que les feuilles ont un comportement différent des écorces, les taches jaunes situées au milieu des piques des extraits de feuilles ainsi que des taches violettes à l'extrémité supérieure de ces piques montrent une richesse des feuilles en d'autres constituants qui ne sont pas présents dans les écorces. Les décoctés et infusés de chaque organe ont les mêmes comportements, les décoctés extemporanés sont moins riches comparés aux autres extraits, les piques des extraits éthanoliques de chaque organe sont à peu près les mêmes. Ceci pourrait expliquer un peu une différence de l'activité de ces trois organes sur les crises provoquées par différentes substances.



**Figure N°17: Chromatogramme des extraits aqueux et hydroéthanoliques après migration dans du BAW (Butanol – Acide acétique – Eau) dans les proportions (40 : 10 : 50) et révélation par le FeCl<sub>3</sub>.**

Les taches noires sur cette plaque peuvent être des tanins. Ces taches apparaissent aux mêmes niveaux sur la plaque ; les feuilles sont moins riches en ces substances. On remarque également au milieu des piques de feuille des taches noires qui sont jaunes sur Godin.

**Tableau n°12** : Rapport frontal et coloration des tâches observées à l'UV 254 et l'UV 366 pour le chromatogramme des extraits aqueux et hydro-alcooliques migré dans du (butanol - acide acétique - eau) dans les proportions (60 : 15 : 25).

**Butanol - acide acétique - eau (60 : 15 : 25)**

Extraits	N° tâche	Rf	UV 254	UV 366
Décocté (ER)	1	0.1125	sombre	sombre
	2	0.3125	sombre	sombre
	3	0.5625	-	blanc
	4	0.6875	-	blanc
Infusé (ER)	1	0.1	sombre	sombre
	2	0.275	sombre	-
	3	0.5375	-	blanc
	4	0.6625	-	blanc
Extemporéné (ER)	2	0.2875	sombre	-
	3	0.55	-	blanc
	4	0.675	-	blanc
EtOH 30%	1	0.075	sombre	-
	2	0.2875	sombre	-
	3	0.525	-	blanc
	4	0.65	-	blanc
	5	0.8625	-	blanc
EtOH 70%	1	0.0875	sombre	-
	2	0.2875	sombre	-
	3	0.5375	-	blanc
	4	0.65	-	blanc
	5	0.7625	-	blanc
Décocté (ET)	1	0.1125	sombre	sombre
Infusé (ET)	1	0.075	sombre	sombre
Extemporéné (ET)	1	0.1	sombre	sombre
EtOH 30%	1	0.075	sombre	sombre
EtOH 70%	1	0.0875	sombre	sombre
Décocté (F)	1	0.1125	sombre	vert
	3	0.5875	vert	sombre
Infusé (F)	1	0.1125	sombre	vert
	3	0.5938	vert	sombre
Extemporéné (F)	1	0.1625	sombre	-
	2	0.3375	-	blanc
	4	0.6	vert	sombre
	6	0.9188	-	orange
EtOH 30%	1	0.1375	sombre	vert
	3	0.4125	vert	sombre
	4	0.5875	vert	-
	7	0.9125	-	orange
EtOH 70%	1	0.125	sombre	vert
	3	0.4625	vert	sombre
	7	0.8875	-	orange

EtOH : Ethanol ; ER : Ecorces de racine ; ET : Ecorces de tronc ; F : Feuilles

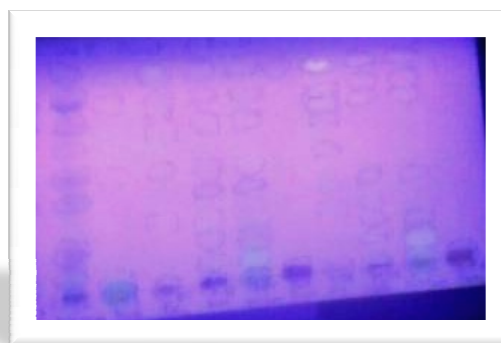
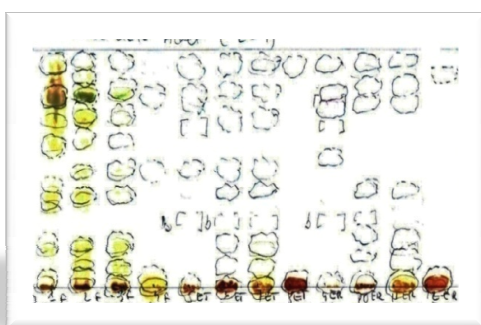
- **Chromatogrammes des extraits organiques :**

Les extraits sont numérotés de 1 à 10 sur les différentes plaques :

**Feuilles :** 1=Ether de pétrole ; 2=DCM ; 3=DCM+Méthanol ; 4= Méthanol

**Ecorces de tronc :** 5=Décocté ; 6=infusé ; 7=extemporané ; 8=Ethanol 30

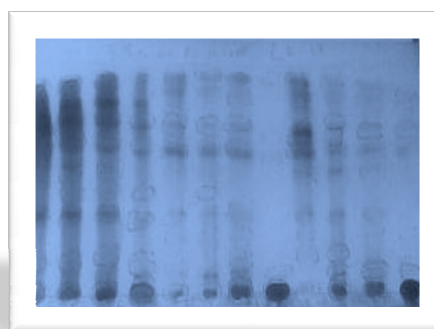
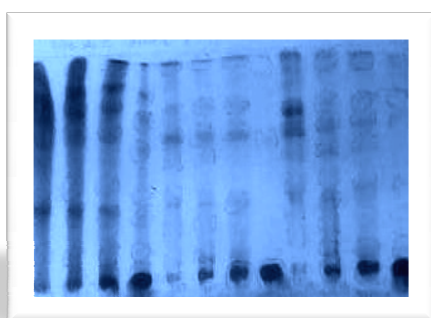
**Ecorces de racines :** 9=Décocté ; 10=infusé ; 11=extemporané ; 12=Ethanol 30



**Figure N°18 et 19 :** Chromatogramme des extraits organiques après migration dans de l'éther de pétrole-acétate d'éthyle dans les proportions (2 :1) et révélation par le  $AlCl_3$ .

L'image de la gauche a été scannée et l'image de la droite prise par l'appareil photo.

A l'UV 366 nous avons observé des fluorescences bleues et blanches qui pourraient être des coumarines. Ces fluorescences sont intenses avec les deux écorces.



**Figure N°20 :** Chromatogramme des extraits organiques après migration dans de l'éther de pétrole-acétate d'éthyle dans les proportions (2 :1) et révélation par le Godin à droite et l'Anisaldéhyde gauche.

Ces deux images ont été prises par l'appareil photo.



Une première remarque est que les taches sont à peu près au même niveau sur les piques.

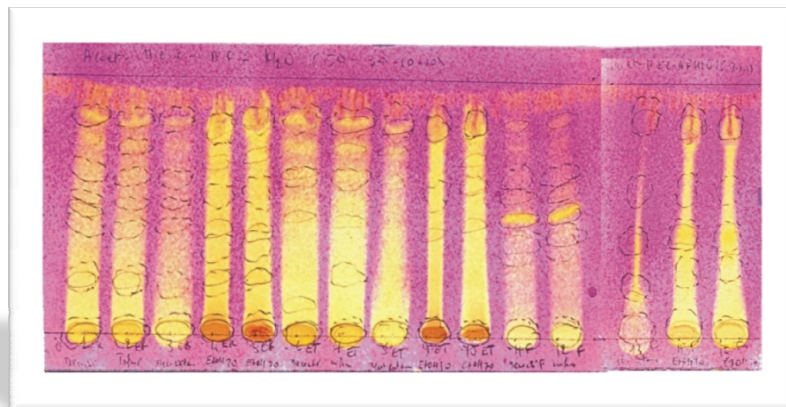
Les taches sont moins intenses avec les derniers solvants parce que les premiers solvants extraient le maximum de substances. On note une richesse des feuilles en constituants comparé aux autres organes.

**Tableau n°13** : Rapport frontal et coloration des tâches observées à l'UV 254 et l'UV 366 pour le chromatogramme des extraits organiques migré dans de l'éther de pétrole - acétate d'éthyle dans les proportions (2 : 1).

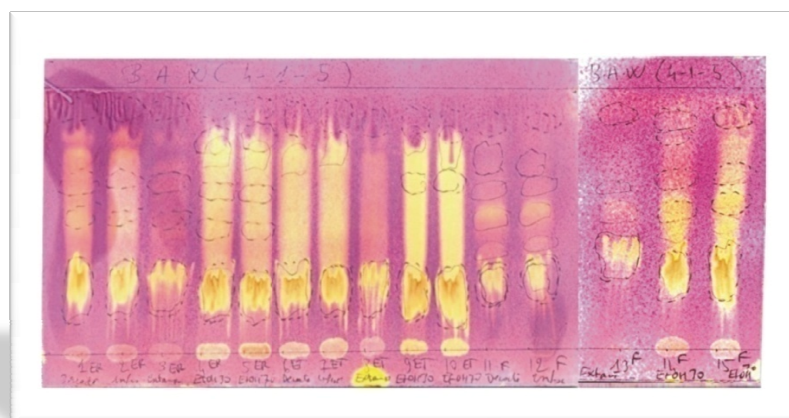
<b>Ether de pétrole-acétate d'éthyle (2 :1)</b>				
<b>Extraits</b>	<b>N° tâche</b>	<b>Rf</b>	<b>UV 254</b>	<b>UV 366</b>
Ether P (ER)	5	0.95	-	vert
DCM (ER)	1	0.025	sombre	vert
	4	0.95	-	vert
	6	0.95	-	vert
DCM+MeOH (ER)	1	0.012	-	verdâtre
	2	0.1625	sombre	verdâtre
	6	0.95	-	vert
MeOH (ER)	5	0.937	-	vert
Ether P (ET)	5	0.95	sombre	vert
DCM (ET)	5	0.937	-	vert
DCM+MeOH (ET)	1	0.0125	sombre	verdâtre
	3	0.2125	sombre	sombre
	8	0.9625	-	vert
	1	0.025	gris	jaune
	3	0.1375	-	orange
Ether P(F)	4	0.2625	vert	-
	8	0.875	vert	orange
	9	0.9625	vert-foncé	orange
	1	0.031	gris	jaune
DCM (F)	3	0.15	vert	orange
	5	0.406	-	orange
	7	0.668	vert	orange
	10	0.987	vert-foncé	orange
	1	0.025	-	jaune
DCM+MeOH (F)	2	0.081	-	vert
	6	0.6625	vert	orange
	8	0.875	-	orange
	9	0.968	vert	orange
MeOH (F)	6	0.6375	vert	-

Ether P : Ether de pétrole ; DCM : Dichlorométhane ; MeOH : Méthanol ;  
ER : Ecorces de racine ; ET : Ecorces de tronc ; F : Feuilles

❖ **Constituants antiradicaux caractérisés dans les extraits des feuilles et les écorces de tronc et de racine de *Danielliaoliveri***



**Figure N°23** : Chromatogramme des extraits aqueux migrés dans Acétate d'éthyle - Méthyléthylcétone - Acide formique - Eau (50 : 30 : 10 : 10) et révélé par la solution méthanolique de DPPH



**Figure N°24** : Chromatogramme des extraits aqueux migrés dans *n*-Butanol – Acide acétique – Eau (BAW) dans les proportions (40 : 10 : 50) et révélé par la solution méthanolique de DPPH

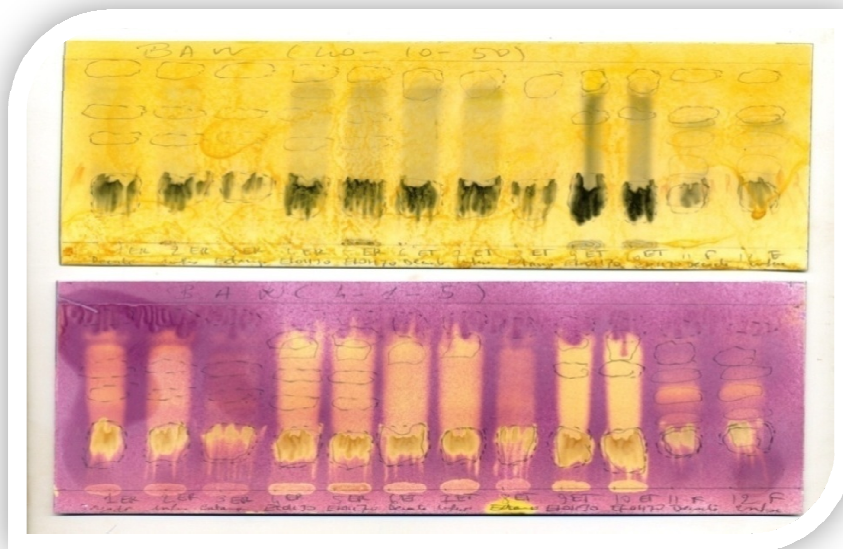
On aperçoit une migration de tous nos extraits dans les deux cas. On peut noter une richesse de nos extraits en constituants antiradicaux qui apparaissent sous forme de taches de couleur jaune sur un fond violet.

Les décoctés extemporanés sont moins riches en constituants antiradicalaires que les autres extraits, les écorces de tronc et de racine possèdent plus de constituants antiradicalaires que les feuilles.

### **Comparaison de deux plaques révéler par $\text{FeCl}_3$ et DPPH**

Ces deux plaques montrent que certaines substances polyphénoliques correspondent aux constituants antiradicalaires des extraits.

Ces deux plaques ont été réalisées avec les extraits aqueux en utilisant deux systèmes de solvant et révélée par le DPPH.



**Figure N°22 : Relation structure-activité : chromatogrammes des extraits dans le BAW et révélés par  $\text{FeCl}_3$  en haut et DPPH en bas.**

## ACTIVITES BIOLOGIQUES :

Les activités biologiques portent les données de toxicité des extraits, leur activité anticonvulsivante contre des agents convulsivants et les effets des extraits sur le temps de sommeil provoqué par le Diazépam.

### 1. Données de toxicité :

- **Décoctés extemporanés à 20%**

Au cours de l'estimation de la toxicité nous avons observé avec les décoctés extemporanés à 20% des feuilles, les écorces de tronc et de racine de *Daniellia oliveri* un certain nombre d'anomalie reportées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau N°14** : Signes et effets observés chez les souris après administration des décoctés extemporanés à 20% des feuilles et les écorces de tronc et de racine de *Daniellia oliveri*

Extraits	NM (%)	NST(%)	Toxidromes
Feuilles	0/3 (0,00)	1/3 (33,33)	Dyspné, immobilité, <b>sédation</b> ,
Ecorce tronc	1/3 33,33)	2/3 (66,66)	Respiration difficile, cris, <b>mort après agitation dans les 90mn suivant l'administration.</b>
			Respiration difficile et sifflante, immobilité momentanée, <b>sédation.</b>
Ecorce racine	0/3 (0,00)	1/3 (33,33)	Respiration difficile et sifflante, cris, poils dressés.

NM = Nombre Mort NST=Nombre avec signe de toxicité (%).

Ces résultats montrent une toxicité du décocté extemporané concentré à 20%.

- **Décoctés extemporanés à 10%**

Le décocté extemporané à 10% des feuilles, les écorces de tronc et de racine de *Daniellia oliveri* administré à 20ml/kg ainsi que l'extrait sec administré à 2000mg/kg n'a présenté aucun signe de toxicité observé chez les souris. Les doses de décoctés extemporanés à 10% (concentrations toxiques) et d'extrait sec à 2000mg/kg sont supérieures à 20ml/kg.

## 2. Activité anticonvulsivante:

### 2.1. Effet contre les convulsions provoquées par la strychnine :

**Tableau N°15** : Effets des décoctés extemporanés et extraits aqueux à 10% des feuilles et les écorces de tronc et de racine de *Daniellia oliveri* sur les convulsions provoquées chez les souris par la Strychnine: Temps de latence, Nombre de convulsions, durée des convulsions et mortalité et nombre d'animaux qui ont convulsés

Traitements et doses/kg	Temps de latence (mn) (M±DS)	Nombre de convulsions (M±DS)	Temps de survie (mn) (M±DS)	% de morts
Temoin ED 20ml	3.6±1.14	1.0±0.00	0,17±0,14	5/5 (100%)
Clonazépam 25 mg	3.4±1.52 <sup>NS</sup>	4.4±2.70*	11.2±6,61**	1/5 (20%)
Ecores racine (DE10) 20ml	4.8±2.05 <sup>NS</sup>	4.0±5.20 <sup>NS</sup>	6.0±6,92 <sup>NS</sup>	3/5 (60%)
Ecores racine (DS) 75 mg	3.4±1.82 <sup>NS</sup>	2.6±1.82 <sup>NS</sup>	2.0±1,2*	3/5 (60%)
Ecorces tronc (DE10) 20ml	3.6±3.78 <sup>NS</sup>	1.0±0.00 <sup>NS</sup>	0,02±0,007 <sup>NS</sup>	4/5 (80%)
Ecorces tronc (DS) 145 mg	5.0±2.92 <sup>NS</sup>	3.2±4.44 <sup>NS</sup>	2.6±4,16 <sup>NS</sup>	3/5 (60%)
Feuilles (DE10) 20ml	4.4±2.30 <sup>NS</sup>	4.4±4.50 <sup>NS</sup>	4.8±4,9 <sup>NS</sup>	3/5 (60%)
Feuilles (DS) 135 mg	6.4±3.51 <sup>NS</sup>	1.2±1.30 <sup>NS</sup>	1.4±1,67 <sup>NS</sup>	2/5 (40%)

N= 5 souris par lot; valeurs en Moyenne ± Déviations standards (M±DS); DE10=Décoctés extemporanés à 10% (selon la forme d'utilisation traditionnelle). DS=Extraits sec du décocté à 10%.

NS : Non significatif (P> 0,05); \* Significatif (P<0,05) ; \*\* Très significatif (P<0,01)

En absence de protection, la strychnine, administrée par voie IP provoque des convulsions et tue les souris en moins de 10mn.

Avec les différents traitements nous avons effectués des constats suivants :

- **Temps de latence** : il n'y a pas de différence significative entre les différents temps de latence ( $P > 0,05$ )
- Pour le **nombre de convulsions**, leur nombre et leur durée dépendent de la protection ou non de l'animal. Lorsque l'animal n'est pas protégé on observe une seule convulsion clonique qui dure à peine cinq secondes avant la mort. Tous nos extraits sauf le décocté extemporané des écorces de tronc ont entraînés une augmentation non significative ( $P > 0,05$ ) du nombre de convulsions par rapport au groupe traité avec de l'eau distillée. Le Clonazepam utilisé comme médicament de référence a entraîné une augmentation significative ( $P < 0,05$ ) du nombre du convulsion.
- En ce qui concerne le **temps de survi**, seul l'extrait sec des écorces de racine à la dose de 75mg/kg a entraîné une augmentation significative ( $P < 0,05$ ) de la durée de survie. Le Clonazepam utilisé comme médicament de référence a entraîné une augmentation significative ( $P < 0,05$ ) du temps de survi des souris.
- Pour les **pourcentages de mortalité et de protection**, nous avons obtenu :
  - 100% de mortalité chez le lot témoin qui a été traité avec de l'eau distillée donc aucune protection.
  - 20% de mortalité chez le lot traité avec du Clonazepam à la dose 25 mg/kg ce qui correspond à 80% de protection des animaux.
  - 60 % de mortalité chez les lots traités avec les décoctés extemporanés des feuilles et de l'écorce de racine soit 40 % de protection;
  - 80 % de mortalité chez le lot traité avec le décocté extemporané de l'écorce de tronc soit 20 % de protection ;

Avec les extraits secs, nous avons obtenu comme résultats :

- Le lot traité avec l'écorce de racine a donné la même protection que le décocté extemporané.
- Le lot traité avec l'écorce de tronc a donné 40 % de protection contre 20% de son décocté extemporané.
- Le lot traité avec l'extrait sec des feuilles a donné une meilleure protection 60% contre 40% obtenu avec le décocté extemporané.

## 2.2. Effet contre les convulsions provoquées par l'isoniazide:

**Tableau N°16** : Effets des décoctés extemporanés et extraits aqueux à 10% des feuilles et les écorces de tronc et de racine de *Daniellia oliveri* sur les convulsions provoquées chez les souris par l'isoniazide: Temps de latence, Nombre de convulsions, durée des convulsions et mortalité et nombre d'animaux qui ont convulsé.

Traitements et doses/kg	Temps de latence (mn) (M±DS)	Nombre de convulsions (M±DS)	Temps de survie (mn) (M±DS)	% de morts
<b>Temoin ED 20ml</b>	43±1.58	1.6±0.55	4.80±2,59	5/5 (100)
<b>Diazépam 10 mg</b>	> 60	0.00±0.00	> 60**	<b>0/5 (0,00)</b>
<b>Ecores racine (DE10)20ml</b>	42.50±5.51 <sup>NS</sup>	<b>5.75±3.10*</b>	<b>15.50±7,72*</b>	<b>2/5 (40)</b>
<b>Ecores racine (DS) 75 mg</b>	39.60±11.50 <sup>NS</sup>	1.60±1.52 <sup>NS</sup>	02.20± <b>2,16</b> <sup>NS</sup>	<b>4/5 (80)</b>
<b>Ecorces tronc (DE10) 20ml</b>	32.33±4.04 <sup>NS</sup>	<b>4.33±1.53**</b>	<b>21.33±7,57**</b>	<b>2/5 (40)</b>
<b>Ecorces tronc (DS) 145 mg</b>	43.00±9.77 <sup>NS</sup>	1.2±1.10 <sup>NS</sup>	02.40±3,71 <sup>NS</sup>	<b>4/5 (80)</b>
<b>Feuilles (DE10)20ml</b>	30.60±5.98 <sup>NS</sup>	<b>9.00±4.30**</b>	07.80±3,96 <sup>NS</sup>	5/5 (100)
<b>Feuilles (DS) 135 mg</b>	34.40±7.67 <sup>NS</sup>	3.20±3.90 <sup>NS</sup>	05.00±3,46 <sup>NS</sup>	5/5 (100)

N= 5 souris par lot; valeurs en Moyenne ± Déviations standards (M±DS); DE10=Décoctés extemporanés à 10% (selon la forme d'utilisation traditionnelle). DS=Extraits sec du décocté à 10%.

NS : Non significatif (P> 0,05); \* Significatif (P<0,05) ; \*\* Très significatif (P< 0,01)

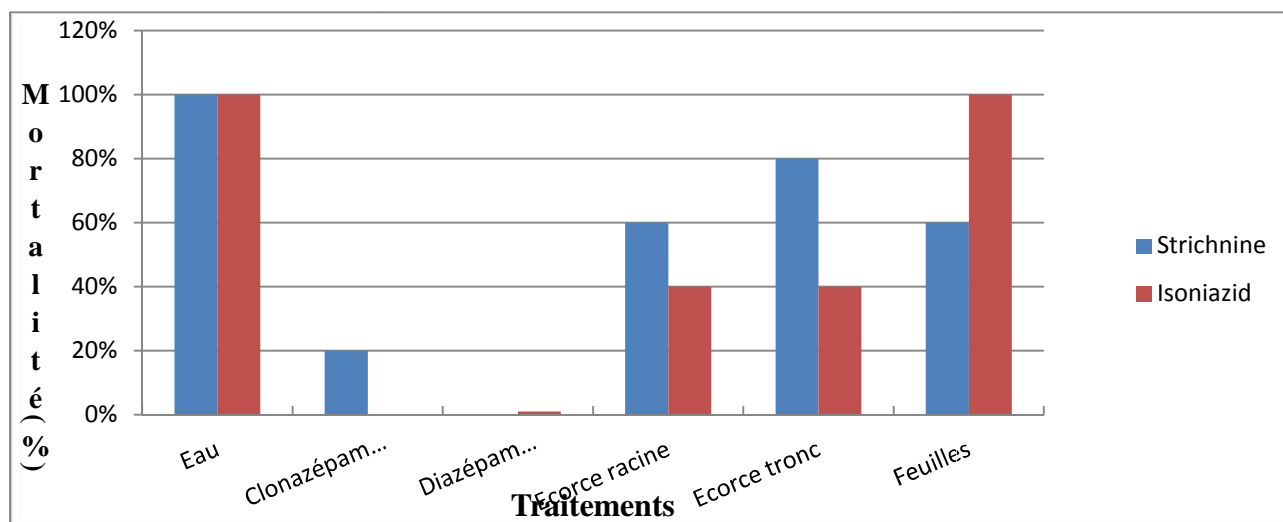
Pour l'effet des traitements contre les convulsions provoquées par l'isoniazide, nous avons effectués des constats suivants :

- **Les temps de latence** ont été tous supérieurs à 30 minutes sans différence significative ( $P > 0,05$ ).
- Pour le **nombre de convulsions**, leur nombre et leur durée dépendent de la protection ou non de l'animal. Lorsque l'animal n'est pas protégé on observe une seule convulsion ou quelques convulsions qui ne durent pas assez longtemps avant la mort. Les décoctés extemporanés des trois organes ont entraînés une augmentation significative du nombre de convulsion chez les souris par rapport au contrôle traité par l'eau distillée. Les souris traitées avec le Diazépam n'ont effectué aucune convulsion et ne sont pas mortes pendant tout le temps d'observation..
- Le temps de survi a été les décoctés extemporanés des écorces de racine et de tronc ont augmenté significativement ( $P < 0,05$ ) la durée de survie des souris rapport au groupe traité par l'eau distillée ont été augmenté par les extraits extemporanés mais pas les extrait secs.
- Pour les **pourcentages de mortalité et de protection**, nous avons obtenu:
  - 100% de mortalité, aucune protection chez le groupé traité avec seulement l'eau distillée et les groupes traités avec les extraits extemporanés et secs des feuilles.
  - 0% de mortalité, une protection totale de l'ensemble des animaux pour le groupe traité avec le Diazépam 10 mg/kg.
  - 40% de mortalité, 60% de protection avec les décoctés extemporanés des écorces de racine et de tronc.
  - 80% de mortalité, 20% de protection avec les extraits secs des écorces de racine et de tronc.

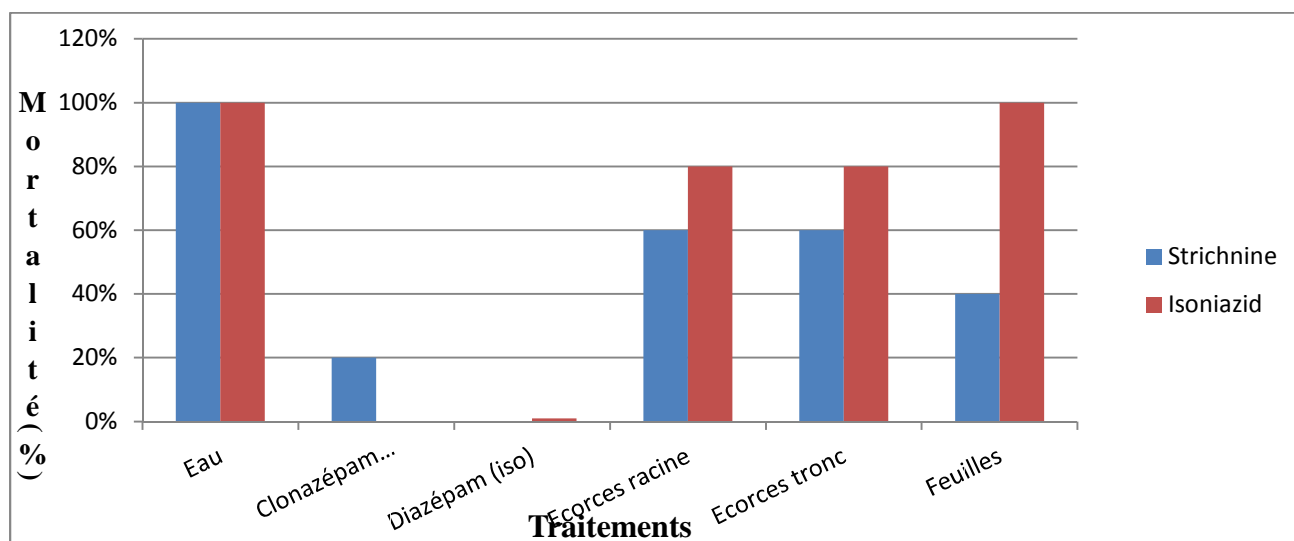


### 2.3. Comparaison des effets contre des convulsions provoquées par la strychnine et l'isoniazide

Les figures ci-dessous (**Figure N°25 et N°26**) reportent les pourcentages de mortalité pour les différents traitements sur les convulsions provoquées par la **strychnine** et l'**isoniazide**.



**Figure N°25** : Pourcentages de mortalité pour les différents traitements (Eau 20ml/kg ; Clonazépam 25 mg/kg ; Diazépam 10 mg/kg ; Décoctés extemporanés à 10%, 20 ml/kg) sur les convulsions provoquées par la **strychnine** et l'**isoniazide**.



**Figure N°26** : Pourcentages de mortalité pour les différents traitements (Eau 20ml/kg ; Clonazépam 25 mg/kg ; Diazépam 10 mg/kg ; Extraits secs du décocté à 10% de feuilles, écorces de tronc et écorces de racines respectivement aux doses de 135mg/kg, 145mg/kg et 75mg/kg) sur les convulsions provoquées par la **strychnine** et l'**isoniazide**.

### 3. Effets des extraits sur le temps de sommeil provoqué par le diazépam :

Les résultats concernent les données du prétest et du test proprement dit.

**Prétest :** Relation dose/effet, temps latence, types et durée du sommeil induit chez les souris par le diazépam :

**Tableau N°17 :** Sommeil induit chez les souris par le diazépam : Relation dose/effet, temps latence, types et durée du sommeil

Paramètres	Doses de diazépam, Nombre de souris, durée du sommeil					
	3mg/kg		6mg/kg		15mg/kg	
	1	2	3	4	5	6
<b>Temps de latence</b>	2mn	3mn	1mn	1mn	40secs	1 mn
<b>Durée de sommeil</b>	29mn	79mn	24mn	61mn	90mn	>120 mn
<b>Sommeil paradoxal</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>	Non	Non	Non
<b>Sommeil profond</b>	Non	Non	Non	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>

A partir de résultats du prétest nous avons choisi la dose de 3 mg/kg de diazépam pour induire le sommeil dans le test effet des extraits sur le temps de sommeil.

Pour tester les effets des extraits sur le temps de sommeil, nous avons administré les extraits 1 heure et 30 mn avant l'induction du sommeil par le diazépam.

- **Extraits administrés à 1 heure avant l'induction du sommeil**

**Tableau N°18** : Effet des extraits extemporanés à 10% administrés à 1 heure avant l'induction du sommeil temps latence, durée et types et du sommeil.

Traitements	Temps latence (mn) (M±DS)	Durée sommeil (M±DS)	Types sommeil
Temoin ED 20ml	9.33±1.53	28.00±3.00	Paradoxal (0 Profond)
Ecores racine (DE10) 20ml	6.75±4.86 <sup>(NS)</sup>	39.25±16.03 <sup>(NS)</sup>	Paradoxal ( <b>1 Profond</b> )
Ecorces tronc (DE10) 20ml	<b>5.20±1.30**</b>	<b>62.8±11.58**</b>	Paradoxal ( <b>2 Profond</b> )
Feuilles (DE10) 20ml	<b>2.20±0.84**</b>	<b>65.20±6.18**</b>	Paradoxal ( <b>1 Profond</b> )

N= 5 souris par lot; valeurs en Moyenne ± Déviations standards (M±DS) ; NS : Non significatif (P>0,05) ; \*\* Très significatif (P<0,01)

Nous avons observé un effet tranquilisant avec l'écorce de racine et les feuilles dans l'intervalle séparant l'administration des extraits et celle du diazépam.

Les sommeils profonds sont observés avec les extraits, mais pas avec le contrôle négatif.

Les décoctés extemporanés des feuilles et des écorces de tronc diminuent très significativement (P< 0,01) le temps de latence et potentialisent l'effet sédatif du diazépam par rapport au groupe témoin.

## Extraits administrés à 30 minutes avant l'induction du sommeil par le diazépam

**Tableau N°19** : Effet des extraits extemporanés à 10% administrés à 30 minutes avant l'induction du sommeil temps latence, durée et types et du sommeil

Traitements	Temps latence (mn) (M±DS)	Durée sommeil (M±DS)	Types sommeil
Temoin ED 20ml	9.33±1.53	28.00±3.00	Paradoxal (0 Profond)
Ecores racine (DE10) 20ml	<b>4.20±2.28**</b>	<b>38.80±6.06**</b>	Paradoxal ( <b>1 Profond</b> )
Ecorces tronc (DE10) 20ml	<b>5.40±0.55**</b>	35.60±16.74 <sup>(NS)</sup>	Paradoxal ( <b>1 Profond</b> )
Feuilles (DE10) 20ml	<b>3.60±0.89**</b>	<b>48.80±3.27**</b>	Paradoxal ( <b>1 Profond</b> )

N= 5 souris par lot; valeurs en Moyenne ± Déviations standards (M±DS) ; NS : Non significatif (P>0,05) ; \*\* Très significatif (P<0,01)

Les décoctés extemporanés des écorces de racine et des feuilles potentialisent très significativement (P<0,01) l'effet sédatif du diazépam, par contre les trois extraits entraînent une diminution très significative (P < 0,01) du temps de latence par rapport aux groupes traités par l'eau distillé.

Le temps du sommeil est plus long avec les extraits administrés 1h avant l'induction du sommeil par le diazépam.

Les extraits des feuilles prolongent plus la durée du sommeil que les autres extraits.

# *ANALYSE ET DISCUSSIONS*

## CHAPITRE V : ANALYSE ET DISCUSSIONS

Notre étude à portée sur la chimie et les activités biologiques des feuilles, des écorces de tronc et de racine de *Daniellia oliveri*, utilisée dans la prise en charge de l'épilepsie au Mali.

Les valeurs des teneurs en eau et en cendres permettent de montré que nous avons des échantillons de bonne qualité.

Les rendements sont tous inférieurs à 20% pour les extraits avec l'eau. Ils sont supérieurs ou égale à 19% pour les extractions avec l'éthanol.

Pour les extractions avec les solvants à polarité croissante les rendements sont faibles, le plus souvent inférieurs à 2% sauf les extraits méthanoliques qui ont un rendement supérieur à 4% mais inférieurs à 12%.

Quelques constituants de *Daniellia oliveri* ont une affinité plus marquée pour les solvants polaires : 7% ; 14% et 6% des substances contenues respectivement dans les écorces de racines, de tronc et les feuilles de *Daniellia oliveri* sont extractibles par l'eau.

Aussi 22% ; 30.6% et 35.2% des substances contenues respectivement dans les écorces de racines, de tronc et les feuilles de *Daniellia oliveri* sont extractibles par l'éthanol à 30%.

Enfin 34% des substances contenues dans les écorces de racines de *Daniellia oliveri* et 19 % des substances contenues dans les écorces de tronc et les feuilles de *Daniellia oliveri* sont extractibles par l'éthanol à 70%. Ce qui suggère que beaucoup de constituants passent dans l'éthanol que dans l'eau.

Aux cours des extractions, le rendement le plus élevé (35.20%) a été obtenu avec les feuilles de *D oliveri* en macération éthanolique (éthanol à 30%) et le rendement le plus faible (0.2%) avec l'extrait à l'éther de pétrole des écorces de tronc et avec l'extrait DCM+ méthanol des écorces de racine de la même plante. D'une manière générale, tous les échantillons testés renferment des substances qui ont une affinité plus élevée pour les solvants polaires que pour ceux apolaires. En effet les rendements obtenus avec les solvants apolaires utilisés dans cette étude (éther de pétrole, dichlorométhane, dichlorométhane+méthanol et méthanol) vont de 0.2 à 11.4.

Les tanins, oses et holosides, saponosides, glucosides cardiotoniques, stérols et terpènes, les coumarines, et les leucoanthocyanes ont été retrouvés dans les différents extraits par les réactions colorées. Ce résultat va en concordance avec les travaux antérieurs [53 ; 54 ; 55]. Les réactions colorées ont été négatives pour les antracénosides combinés C-hétérosides et O-hétérosides, les polyuronides, les anthocyanes et les stupéfiants.

Les alcaloïdes ont été absent dans nos extraits, ce résultat est contraire à ceux de [53 ; 54 ; 55] qui ont trouvé des alcaloïdes dans les feuilles, les écorces de tronc et de racine de *D. oliveri*. Cette différence peut être due aux conditions de récolte mais aussi à la zone de récolte.

Tous les extraits obtenus ont été soumis à la CCM laquelle a permis de vérifier la présence ou non de certaines substances caractérisées lors des réactions en tubes. C'est ainsi que l'absence d'alcaloïde a été confirmée par l'utilisation d'un révélateur spécifique (réactif de Dragendorff)

Les flavonoïdes ont été identifiés par la méthode chromatographique sur couche mince (CCM) dans les écorces de tronc et les feuilles alors qu'ils étaient absents lors des réactions en tube.

L'observation à l'UV et la révélation par le réactif de Godin ont permis d'apprécier la présence dans les échantillons, de certains composés dont les flavonoïdes et les tanins.

Dans nos conditions expérimentales, chacun des organes étudiés a montré un pouvoir antioxydant. Les constituants antiradicalaires (flavonoïdes ; tanins) ont été trouvés en abondance dans les écorces de tronc et de racine, ils sont également présents dans les feuilles à des proportions faibles par rapport aux écorces.

**Flavonoïdes** : ils agiraient sur la réduction de l'acide déhydroascorbique via le glutathion à l'encontre duquel ils se comporteraient comme des donneurs d'hydrogène. Plus généralement, les flavonoïdes sont des piègeurs de radicaux libres. Ils réagissent avec ces derniers, empêchant les dégradations liées à leur intense réactivité au niveau des phospholipides membranaires. Cette capacité antioxydante serait liée à l'affinité pour les radicaux et donc à la structure du flavonoïde : la présence de 2 hydroxyles en ortho sur le noyau B, la conjugaison du noyau B au groupe oxo en 4 via la double liaison en 2,3 sont des éléments favorables [61]. L'activité antiépileptique sera due à leurs actions sur les radicaux qui déstabilisent les membranes neuronales.

**Tanins** : ils inhibent la peroxydation lipidique, ce sont des piègeurs de radicaux libres, des inhibiteurs de la formation de l'ion superoxyde [61]. Toutes les plantes en contiennent à un degré plus ou moins élevé. Ces tanins sont des donneurs de protons aux radicaux libres lipidiques produits lors de la peroxydation. Des radicaux tanniques plus stables sont alors formés, ce qui a pour conséquence de stopper la réaction en chaîne de l'auto oxydation des lipides [62]. Il y'a donc une stabilisation des lipides de la membrane neuronale.

Les écorces de tronc ont été la partie la plus riche en substances antioxydantes.

L'utilisation d'une plante très riche en constituants antiradicalaires (flavonoïdes et tanins) comme dans notre cas est donc bénéfique dans le traitement de l'épilepsie, puisque ces constituants s'opposent aux radicaux libres lorsque le système de défense antiradicalaire de l'organisme est défaillant.

Les signes de toxicité sont apparus à une dose très élevée (décocté concentré à 20% et administrée à 20ml/kg), ils ont disparus après dilution au 1/2 de la concentration de 20%. Cette étude de toxicité réalisée chez les souris a révélé une marge de sécurité beaucoup plus grande, résultat montrant une facilité d'utilisation des organes de cette plante en thérapie.

Nos échantillons ont montré une protection (% de survie)  $\geq 40\%$  pour le test de la strychnine, soit la moitié de protection du contrôle positif (80% de protection) sauf l'écorce de tronc dont les décoctés extemporanés semblent ne pas avoir d'effet sur les convulsions provoqués par la strychnine. *Daniellia oliveri* présente un intérêt dans le traitement de l'épilepsie. Cette même indication est rapportée par Rakotonirina et al., [78], qui ont obtenu 77.7% de protection avec les extraits des écorces de *D.oliveri*.

Pour le test de l'isoniazide on peut conclure que les décoctés extemporanés des écorces de tronc et de racine de *Daniellia oliveri* protègent contre les crises provoquées par l'isoniazide (augmentation du pourcentage de survie et du temps de survie) mais les extraits secs de ces deux organes protègent très peu, par contre les extraits (extemporanés et secs) des feuilles de *Daniellia oliveri* ne protègent pas contre les crises provoqués par l'isoniazide, les convulsions se succèdent rapidement et ne durent pas assez longtemps avant que l'animal ne meurt. Ce résultat va dans le même sens que le résultat de l'étude réalisé par E. Ngo Bum et al., [60], qui n'ont pas eu de protection élevée avec les feuilles lors du test à l'isoniazide. Cependant le décocté extemporané des feuilles potentialisent l'effet sédatif du Diazépam.



L'intervalle de temps entre l'administration des décoctés extemporanés et le Diazépam dans le test de sommeil semble avoir un impact sur la durée de sommeil parce que nous avons constaté une diminution de la durée de sommeil lorsque l'intervalle de temps est de 30mn.

Les écorces de tronc de *D. oliveri*, contiennent des glycosides cyanogènes. Les extraits au méthanol ont été trouvés posséder des propriétés de blocage neuromusculaire [59].

L'extrait méthanolique de feuilles semble agir principalement par l'inhibition de l'influx de calcium extracellulaire ( $Ca^{++}$ ) principalement par l'inhibition des canaux potassiques ( $K^+$ ) [59], ce qui pourrait empêcher la transmission exagérée d'information nerveuse par les ions  $K^+$  visant à prévenir l'apparition des crises épileptiques. L'action inhibitrice de l'extrait méthanolique d'écorce de tronc semble être médiée par une interférence avec la libération du transmetteur et une action sur plusieurs sites [59].

Ces différents résultats nous montrent que tous nos échantillons peuvent être utilisés dans la prise en charge de l'épilepsie car ils ont tous des effets sur l'une ou l'autre des étapes de la physiopathologie de cette maladie avec les meilleurs effets pharmacologiques obtenus avec les décoctés extemporanés.

# *CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS*

## CHAPITRE VI : CONCLUSION

Au terme de cette étude, il ressort que les feuilles, les écorces de tronc et de racine de *D. oliveri* contiennent des substances polyphénoliques responsables de leurs activités antiradicalaires (DPPH). Les formes d'utilisation traditionnelle (décoctés extemporanés) sont les meilleurs extraits bénéfiques dans la prise en charge de l'épilepsie (en augmentant temps de survie, le pourcentage de survie et en potentialisant l'effet sédatif du diazépam), ce qui justifie l'utilisation de *D. oliveri* dans la prise en charge de l'épilepsie.

Les écorces de racine semblent être la plus active, cependant nous proposons les écorces de tronc pour des investigations futures afin de produire un MTA pour la prise en charge de l'épilepsie dans le souci de conserver et de préserver l'espèce *D. oliveri*.

### DIFFICULTES RENCONTREES AUCOUR DE L'ETUDE

**Parmi d'autres difficultés nous pouvons citer :**

- Le problème de coupure de courant au cours des réactions en tubes et la CCM qui nous ont retardés à cause de l'absence d'un groupe électrogène au DMT pour prendre le relais.
- L'achat et l'entretien des souris qui ont été réalisés sur font propre du professeur.
- L'insuffisance du nombre de technicien du DMT.

# CHAPITRE VII : RECOMMANDATIONS

## A l'INRSP/DMT,

- Poursuivre les investigations sur *Daniellia oliveri* pour la mise au point d'un médicament traditionnel amélioré dont l'emploi contribuera à l'amélioration de l'état de santé des populations et diminuer le coût du traitement.
- Tester les extraits éthanoliques avec lesquels on obtient le maximum de constituants.

## Au Ministère de la Santé,

- Appuyer la mise en œuvre du document de politique nationale.
- Financer les projets de recherches.

## Au Ministère de l'Agriculture et de l'Environnement, et aux Populations :

- Procéder à la culture des plantes médicinales.

## A la population :

- Se servir prudemment et rationnellement des plantes pour éviter les accidents graves qu'elles peuvent engendrer et la disparition de certaines espèces regorgeant de potentialités thérapeutiques.

# *REFERENCES*

## CHAPITRE VIII : REFFERENCES

- 1-**FORSQREN L, HAUSERWA, OLAFSSON E**- Mortality of epilepsy in developed Countries: a review. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 11: S18-27.
- 2-**BURNEO JG, TELLEZ-ZENTENO J, WIEBE S** - Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res* 2005; 66: 63-74.
- 3- **DEBROCK C, PREUX PM, HOUINATO D**- Estimation of the prevalence of epilepsy in the Benin region of Zinvié using the capture recapture method. *Int J Epidemiol* 2000; 29:330-5.
- 4- **NGOUNGOU EB, QUET F, DUBREUIL CM**– Epidemiology of epilepsy in sub-Saharan Africa: a review *Santé* 2006; 16: 225-38.
- 5- **PREUX PM, DRUET-CABANACM**- Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-saharan Africa. *Lancet Neurol* 2005; 4: 21-31.
- 6- **Jallon P**. Epilepsy and epileptic disorders, an epidemiological marker? Contribution of descriptive epidemiology. *Epileptic Disord* 2002; 4: 1-13.
- 7- **MAC TL, TRAN DS, QUET F, PICOT MC, CRESPEL A, HAUSER WA et Coll** - Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematicreview. *Lancet Neurol* 2007; 6: 533-43.
- 8- **Farnarier G, Ogobara D**. Bibliographie de l'épilepsie en milieu rural au Mali. *RevNeurol* 2000 ; 4: 18-8.
- 9- **TedongmoTiayo**. Epilepsies et troubles mentaux- Etude épidémio-clinique dans le service de psychiatrie du CHU du Point-G à Bamako à propos de 342 cas. Thèse, Med, Bamako, 2005; 2-43-57.
10. **O. Foussard-blanpin, R. Lacroix**.. "Les antiépileptiques", *Le moniteur* tome 6, (1996) p.303-334.
11. [http:// www.who.int/fr/](http://www.who.int/fr/), (2001) et (2013).

**12-Sékou BAH**–Epilepsy in: “Ethnopharmacological and phytochemical investigation of plants used against schistosomiasis in Mali”, (2006) p.14 Faculty of Mathematics and Natural Sciences University of Oslo.

**13-www. MediPedia**, (2010).

**14-Elger, C.E and D.Schmidt.**“Modern management of epilepsy: a practical approach”.  
Epilepsy Behav (2008).12(4): p.501-39.

**15-Shneker, B.F and N.B. Fountain.**“Epilepsy Dis Mon” ,(2003). 49 (7): p. 426-78.

**16-[www.Wikipedia.org](http://www.Wikipedia.org)**,(2013).

**17-Andrea O. Rossetti, MargittaSeeck**, Rev Med Suisse.« Traitement médicamenteux actuel de l'épilepsie »; (2010) 6 : 901-6.

**18-John X. Wilson**, Canada ;“Antioxidant defense of the brain : a role for astrocytes”, (1997). p.1149-1163.

**19- Tagny M.R.** Epidémiologie des épilepsies dans 2 communes du district de Bamako. Thèse, Med, Bamako, 2000; 3.

**20- Diallo F, Sarr MM, Genton P, Szepetowski P, Diarra A, Sarr NG, Sall ND, Toure M, N'diaye IP, Farnarier G, Gueye L.** Epilepsie au Sénégal : mise en place d'une étude génétique. Epilepsies, 2004, 16(3): 153-159.

**21- Jallon P.** Epidémiologie de l'épilepsie. Symposium Sanofi : Les épilepsies en afrique. Objectif médical, numéro spécial, Mars 1990.PP13-18.

**22- KONATE NIAGNA-** Contribution à l'étude des remèdes traditionnels utilisés dans le traitement de l'épilepsie au Mali. Thèse, Phar, Bamako, 1986; 1.

**23- Farnarier G, S Diop.** Onchocercose et épilepsie : Enquête épidémiologie au Mali. Bull Soc PathExot, 2000, 83, 123-93

**24 Pierre Thomas, Pierre Gentond-** Abrégé d'épilepsie; 1988 Ed John libbey; 85-91.

- 25- Roger J-** Le risque de psychose chez l'épileptique adulte. Epilepsie et risque ; Ed. John Libbey, Montrouge, 1988, Pp 85-91
- 26- Pierre Genton., Remy C.** Epilepsie, 2ième édition, Paris, Masson, 1996 ; 127p.
- 27- Arzimanoglou A, Aiardi J et Laplane D.** Sémiologie des crises épileptiques. Editions techniques Encycl. Med. Chir. (Paris France), neurologie 17-044-K-10, 199315p.
- 28- Semah F, Vallée L, Ryvlin Ph, Weber M et Loiseau P.** Epilepsie de la clinique aux examens complémentaires. Lab Cassenne, 1998. Une société de Hoeschst Marion Roussel.
- 29- Karfo.** L'épilepsie. L'image africaine. Synapse, Dec 1997; 141: pp 55-58.
- 30- Biraben A.** Les nouvelles techniques de la chirurgie de l'épilepsie. Mise au point, La lettre du Neurologue no 2 vol.III. Mars, avril 1999
- 31- Esquirol.** Synthèse des rassemblées entre 1812-1838 dans son service de femmes. Epileptique salienes chap VII pp-255-265 1831, tome I p 285
- 32- Duncan JS.** Imaging and epilepsy. Brain 1997; 120: 339-377
- 33- Geier S. et Hossard-Bouchaud H.** Crise épileptique, épilepsie et épileptique. Encycl, Med.Chir, Psychiatrie, 37250 A°, 2-1981
- 34- De Toffol B-** Syndromes épileptiques et troubles psychotiques. Paris Ed. John Libbey. (2001), Euro text P 201.
- 35- Timothy A. Pedley** Epilepsies CECIL : traite de médecine interne, Paris, 1 édition française Medecine-science Flammarion P 2113-2125.
- 36- Vuillemier P, Jallon P.** Epilepsie et trouble psychiatriques, données épidémiologiques. Revue de Neurologie., Paris, 1998, 154 (4) 305-317.
- 37- Jackson GD.** New techniques in magnetic resonance and epilepsy. Epilepsia 1994; 35 (suppl 6):S2-13.



- 38- Ngoungou EB, Quet F, Dubreuil CM, Marin B, Houinato D, Nubukpo P et al.** Epidemiology of epilepsy in sub-Saharan Africa: a review Santé 2006;16 : 225-38.
- 39- Preux PM.** Epidemiology of epilepsy in sub-Saharan Africa: a review. Sante 2006.16(4):225-38.
- 40- Farnarier G, Diop S, Coulibaly B, Arborio S, Dabo A, Diakité M, al.** Onchocerciasis and epilepsy. Epidemiological survey in Mali. Med Trop 2000 ; 60(2) : 151-5.
- 41- Traoré M, Tahny R, Sacko M.** Prévalence de l'épilepsie chez les enfants de 3 à 15 ans dans 2 communes du district de Bamako. Rev. Neurol 2000 ; 156 (suppl 1) : 1S18.
- 42- Maiga Y, Pereaon Y, Marjolet M, Traoré AH, Preux PM, Keita MM et al.** Situation du paludisme et du paludisme cérébral au Mali. Rev Neurol 16 5S (2009). A147-A1491.
- 43- Maiga Y, Diallo M, Bouteille B, Konaté A, Diarra M, et al.** Neurocysticercose dans un pays musulman : à propos d'un cas autochtone au Mali (premier cas de littérature). Pathexot 2009 ; 102 : 211-214.
- 44- Thomas P et Genton P.** Epilepsies. 2 édition. Paris : Masson. 1994 ; 139.
- 45- Osuntokumb O, Adevja A O.** Prevalence of the epilepsy in Nigeria African: A community based study Epilepsia 28 (3) 1987 pp: 273-279.
- 46- Farnarier G, Nimaga K, Desplat D, Doumbo O.** Traitement des épileptiques en milieu rural au Mali. Rev Neurol 2002 ; 158 : 8-9 : 815-818.
- 47- Malgras D,** « Arbres et arbustes guérisseurs des savanes maliennes ». Karthala ed. et ACCT, Paris (1992), 478 p.
- 48- H. Sakakibara, Y. Honda, S. Nakagawa, H. Ashida, and K. Kanazawa.** "Simultaneous determination of all polyphenols in vegetables, fruits, and teas" Journal of Agricultural and Food chemistry, (2003), Vol. 51, no 3, pp. 571-581.
- 49- M.F. Abu Bacar, M. Mohamed, A Rahmat and J. Fry ,** "Phytochemicals and antioxidant activity of different parts of bambangan (Mangifera pajang) and tarap (Artocarpus adoratissimus)" Food chemistry, (2009). Vol. 113, no 2, pp. 479-483.

- 50-K. chitindingu, A.R. Ndhkala, C. Chapano, M.A. Benhura and M.Muchuweti**, “Phenolic compound content, profiles and antioxidant activities of *Amaranthus hybridus* (pigweed), *Brachiaria Brizanta* (upright *Brachiaria*) and *Panicum maximum* (Guinea grass)” *Journal of Food Biochemistry*, (2007). Vol 31, no 2, pp 206-216.
- 51-S.Mandal, B. Hazra, R. Sarkar, S. Biswas and N. Mandal**, “ Assessment of the antioxidant and reactive oxygen species scavenging activity of methanolic extract of *Caesalpinia crista* leaf” *Evidence-Based complementary and Alternative Medicine*. In press.
- 52-G.Guarin**. “Plantas medicinais do Estado do Mato Grosso”, *Associação Brasileira de Educação Agrícola Superior*, (1996). p. 31.
- 53-O. Heard**, Contribution of the study of *Desmodium adscendens*: chemistry pharmacology, (1994). Ph D., University of tours, France.
- 54-M.A. Gyamfi, M. Yonamine, and Y. Aniya**, “Free-radical scavenging action of medicinal herbs from Ghana: *thoningia sanguinea* on experimentally- induced liver injuries” *General Pharmacology*, (1999). Vol. 32, no 6, pp. 661-667.
- 55-E.J. Adjanohoun**, “Contribution to ethnobotanical and floristic studies in the People’s Republic of congo” *traditional Medicine and Pharmacopolia supplement*, (1988). Vol.3, p. 428.
- 56-[www.Prota 4U.org](http://www.Prota4U.org)**, (2013).
- 57-Ahmadu AA, Zezi AU, Yaro AH**, “Anti-diarrheal activity of the leaf extracts of *Daniellia oliveri* Hutch and Dalz (Fabaceae) and *Ficus sycomorus* Miq (Moraceae)”. 2007; 4(4):524-8.
- 58-Ahmadu A, Haruna AK, Garba M, Ehinmidu JO, Sarker SD**. “Phytochemical and antimicrobial activities of the *Daniellia oliveri* leaves”; (2004), 75(7-8):729-32.
- 59-Onwukaeme ND, Lot TY, Udoh FV**, Effects of *Daniellia oliveri* stem bark and leaf extracts on rat skeletal muscle. (1999).13(5):419-21.
- 60-E. Ngo Bum, G.S. Taiwe, F.C.O. Moto, G.T. Ngoupaye, R.R.N. Vougat, V.D. Sakoue, C. Gwa, E.R. Ayissi, C.Dong, A. Rakotonirina and S.V. Rakotonirina**, “Antiepileptic Medicinal Plants used in Traditional Medicineto Treat Epilepsy”, 2011. p.176-192.

- 61-Bruneton J.** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Technique et documentation, Lavoisier, (1993). 2e ed. , Paris, 915 p.
- 62-Cavin A.** Investigation phytochimique de trois plantes indonésiennes aux propriétés antioxydantes et antiradicalaires : *Tinospora crispa* (Menispermaceae), *Marremiaemarginata* (Convolvulaceae) et *Oropheaanneandra* (Annonaceae). (1999). Thèse de doctorat, Lausanne, 243 p.
- 63-Ezekiel, M.A. Mabrouk, J.O. Ayo, A.D.T. Goji, A.O. Okpanachi, A.Mohammed and Y.Tanko.**“ Study of the Effect of Hydro-Ethanollic Extract of *Commiphora africana* (Stem-bark) on Sleeping Time and Convulsion in Mice” (2010), p.85-88.
- 64-Adebayo G.B, Oguntoye S O and Agbowo E U.**“The Phytochemical Analysis and Antibacterial Screening of Extracts of *Daniellia oliveri* Stembark”, p.1-5.
- 65-Chaulya NC, Haldar PK, Mukherjee A, Khanra R, Chakraborty A,.**“Anticonvulsant Activity of Extract of Rhizomes of *Cyperus tegetum* Roxb”, (2011) p.1-4.
- 66-E. Ngo Bum, GT Ngoupaye, E. Talla, T Dimo, G.C.N Nkantchoua, M.M Pelanken and G.S. Taiwe,** “The anticonvulsant and sedative properties of stems of *Cissus quadrangularis* in mice”, (2008). Vol.2/3, pp.042-047.
- 67-Diener W., and Schlede E,** “Acute Toxicity Class Methods”: Alternatives to LD/LC50 Tests. (1999). ALTEX 16, 129-134.
- 68-Schlede E., Mischke U., Roll R. and Kayser D,** A National Validation Study of the Acute-Toxic-Class Method. An Alternative to the LD50 Test. (1992). Arch. Toxicol.69, 455-470.
- 69-Schlede E., Mischke U., Diener W. and Kayser D.** The International Validation Study of the Acute-Toxic-Class Method (oral). (1994). Arch. Toxicol.69, 659-670.
- 70-OECD.**Guidance Document on Acute Oral Toxicity. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment N°24. (2000)

**71-OECD.** Guidance Document on the Recognition and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment N° 19. (2000)

**72-OECD.** Harmonized Integrated Hazard Classification System For Human Health And Environmental Effects Of Chemical Substances as endorsed by the 28th Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals in November 1998, Part 2, p. 11.

**73-Lipnick LR, Cotruvo, J A, Hill R N, Bruce R D, Stitzel K A, Walker A P, Chu I; Goddard M, Segal L, Springer J A and Myers R C.** Comparison of the Up-and Down, Conventional LD50, and Fixed Dose Acute Toxicity Procedures. (1995). *Fd. Chem. Toxicol* 33, 223-231.

**74-Chan P K and A.W. Hayes.** Chap. 16. Acute Toxicity and Eye Irritancy. Principles and Methods of Toxicology. Third (1994). Edition. A.W. Hayes, Editor. Raven Press, Ltd., New York, USA.

**75-Rémy Houéhounha.** Analyse des impacts écologiques et socioculturels de l'exploitation des produits de *Daniellia oliveri* sur la viabilité de ses peuplements au Bénin. (2009).

**76-Rossetti AO, Villemure JG, Seeck M,** Le traitement actuel des épilepsies chez l'adulte. (2005). *Rev Med Suisse*;1:1220-6.

**77- I. Okezie, A.Kobundu, C.W.Agyakwa.** « Guide des adventices d'Afrique de l'ouest ». (1989). p.222-223.

**78- Rakotonirina, S.V.; Ngo Bum, E.; Rakotonirina, A. &Bopelet, M.** “Sedative properties of the extract of the rhizome of *Cyperus articulatus*. *Fitoterapia*”, (2001). Vol.72, No.1, (September 2001), pp. 22-29, ISSN 0367-0326.

**79- Diarra M.** « Etude du traitement traditionnel de l'épilepsie au Mali : enquête ethnobotanique, phytochimie et activité antioxydante ». Mémoire de Diplôme d'Etude Approfondies. (2010). P : 1-71.

**80- Sanogo B.** « Etude des activités antioxydantes et anticonvulsivantes de deux (02) plantes médicinales du Mali ». Thèse de Doctorat, (2010).

**81-Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Clinique DCEM3**

(2004/2005).« Les anticonvulsivants » - **M. Grima** - Mise à jour : mars 2006.

**82- Arzimanoglou A, Gueguen B, Cachera C.** Les épilepsies.2006; Rev Neurol 162:11, 1125- 1127.

**83- Tekle-Haimanot R., Forsgren L., Ekstedt J.** Incidence of epilepsy in rural central Ethiopia. *Epilepsia*, 1997; 38 (5): 541-546.

**84-**[http:// www. vidal.fr/](http://www.vidal.fr/) (2012).

**85- Mutasa, S.L.; Khan, M. & Jewers, K. -Methylphyscion and cassiamin A** from the root bark of *Cassia singueana*. *Planta Medica*. (1990). Vol.56, No.2, (April 1990) pp. 244-245, ISSN0032-0943.

**86- Hutchinson, J. & Dalziel, J.M.** *Flora of West Tropical Africa*. Crown Agents, Ed. (Revised by R.W.J. Keay), The Whitefriars Press, London & Tonbridge, Great Britain. (1958)

**87- Adjanohoun, J.E.; Ake Assi, L.; Chibon, P.; De Vecchy, H.; Duboze, E.; Eyme, J.; Gassita, J.N.; Goudote, E.; Guinko, S.; Keita, A.; Koudogbo, B.; Le Bras, M.; Mourambou, I.; Mve-Mengome, E.; Nguema, M.G.; Ollome, J.B.; Posso, P. & Sita, P.** *Médecine traditionnelle et pharmacopée: contribution aux études ethnobotaniques et floristiques du Gabon*. (1984). Editions A.C.C.T. ISBN 0754-0924, Paris, France.

# *ANNEXES*

# CHAPITRE IX: ANNEXES

## COMPOSITION DES REACTIFS :

- ► **Réactif de BALJET**
- Acide picrique.....1 g
- Ethanol à 50° alcoolique q s p.....100 ml
  
- ► **Réactif de DRAGENDORFF**
- Nitrate de bismuth pulvérisé.....20,80 g
- Iode.....38,10 g
- Iodure de sodium anhydre.....200 g
- Eau distillée q s p.....1000 ml
- Agiter pendant 30 mn
  
- ► **Réactif du DPPH**
- 1,1 diphenyl 2 picrylhydrazyle en solution méthanolique à 2 mg / ml (M / V).
  
- ► **Réactif de FEHLING**
- **Solution A :**
- CuSO<sub>4</sub> .....35 g
- Eau distillée.....500 ml
- H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> .....5 ml
- Laisser refroidir et compléter à 1 litre avec de l'eau distillée.
- **Solution B :**
- Sel de Seignette.....150 g
- Eau distillée.....500 ml
- Refroidir et ajouter 300 ml de lessive non carbonatée à 1 litre avec de l'eau distillée.
- **NB :** Mélanger les deux solutions à volume égal au moment de l'emploi.
  
- ► **Réactif de GODIN**
- **Solution A :**
- Vanilline.....1 g
- Ethanol à 95° alcoolique.....1000 ml
  
- **Solution B :**
- Acide perchlorique.....3 ml
- Eau distillée.....100 ml
- Mélanger les deux solutions au moment de l'emploi, ensuite pulvériser sur les plaques CCM avec une solution de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à 4 %.

- ► **Réactif de KEDDE**
- Acide dinitro 3,5 benzoïque.....1 g
- Ethanol à 95 ° alcoolique q s p.....100 ml
  
- ► **Réactif de MAYER**
- Iodure de potassium.....25 g
- Chlorure mercurique.....6,77 g
- Eau distillée q s p.....50 ml
  
- ► **Réactif de RAYMOND MARTHOUD**
- 1,3 dinitrobenzène.....1 g
- Ethanol à 96° alcoolique q s p.....100 ml

#### **Etude de toxicité selon l'OECD :**

#### **Détermination de la dose létale :**

#### **1.1-Considérations initiales :**

Il ne faut pas administrer des substances d'essai à des niveaux de dose dont on sait qu'elles provoquent des douleurs et une détresse importante du fait de propriétés corrosives ou sévèrement irritantes. Au cours de l'essai, on doit tuer avec humanité les animaux moribonds et les animaux qui souffrent de façon manifeste ou qui montrent des signes de détresse grave. Ces animaux doivent être pris en compte dans l'interprétation des résultats au même titre que les animaux morts au cours de l'essai.

- ✓ La méthode utilise des doses prédéterminées et donne des résultats qui permettent le classement des substances dans le Système de classification globalement harmonisé (SGH) de substances entraînant de la toxicité aiguë.
- ✓ La méthode ne vise pas le calcul d'une valeur précise de la DL50. Comme la mort d'une partie des animaux reste le principal effet observé, la méthode permet de déterminer dans quelle gamme de doses la substance doit être considérée létale. Une DL50 peut être déterminée seulement dans le cas où au moins deux doses donnent une mortalité supérieure à 0% et inférieure à 100%.



- ✓ Il faut rassembler toutes les informations disponibles sur la substance d'essai avant de procéder à l'essai.

## **1.2-Principe de l'essai :**

- ✓ Le principe de cet essai est qu'avec un processus séquentiel, utilisant un nombre minimum d'animaux par étape, des informations sur la toxicité aiguë de la substance sont obtenues qui sont suffisantes pour les besoins de classification. L'absence ou la manifestation de mortalité liée à la substance dans un groupe ayant reçu une dose à une étape donnée détermine l'étape suivante, c'est à dire:

\_arrêt de l'essai,

\_administration de la même dose à trois animaux supplémentaires,

\_administration de la dose immédiatement supérieure ou inférieure à trois animaux supplémentaires.

- ✓ La méthode rend possible d'exercer un jugement concernant la classification de la substance d'essai dans une classe de toxicité délimitée par des valeurs préalablement fixées de DL50.

## **Description de la méthode :**

### **1.3-Choix de l'espèce animale**

- ✓ Normalement on utilise des femelles. L'étude de la littérature sur les essais traditionnels de DL50 permet de conclure qu'il y a peu de différence de sensibilité entre sexes et que, lorsqu'il y a une différence, les femelles sont généralement légèrement plus sensibles.

### **1.4-Conditions d'hébergement et d'alimentation**

La température du local des animaux d'expérience doit être de 22°C ( $\pm$  3°C). Le taux d'humidité relative 30% au moins et ne doit pas dépasser 70%. Un éclairage artificiel doit être utilisé avec une séquence 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité. Pour l'alimentation des animaux, il faut utiliser la nourriture classique de laboratoire avec de l'eau distillée. Les animaux sont groupés par lot de 3 animaux.

Toutefois le nombre d'animaux par cage ne doit pas faire obstacle à une observation précise de chaque animal.

## **1.5-Préparation des animaux**

Les animaux sont choisis au hasard, marqués pour permettre une identification individuelle et gardés dans leurs cages pour les acclimater aux conditions de laboratoire 24 heures avant l'expérience.

## **1.6-Mode opératoire**

### **1.6.1-Administration des doses**

- ✓ La substance d'essai est administrée en une seule dose en utilisant une sonde gastrique.
- ✓ Les animaux sont mis à jeun avant l'administration de la substance, il faut supprimer la nourriture, mais pas l'eau, pendant la nuit. Après la période de jeune, les animaux sont pesés puis la substance d'essai leur est administrée. Après l'administration de la substance, les animaux sont à nouveau privés de nourriture, pendant 2 heures.

### **1.6.2-Observation :**

- ✓ Les animaux sont observés individuellement durant les 2 heures suivant l'administration et quotidiennement pendant 14 jours après l'administration de la substance, à l'exception des animaux qui sont morts au cours de l'étude. Une fiche individuelle est établie pour chaque animal.

## Résumé

Ce travail a porté sur l'étude de la chimie et des activités biologiques de *Daniellia oliveri*, une plante utilisée dans la prise en charge de l'épilepsie au Mali.

Une enquête ethnobotanique a permis de recenser les différentes indications de cette plante dont les plus fréquentes sont : céphalées, troubles gastro-intestinaux, tuberculose, affections hépatique, épilepsie.

Le screening phytochimique réalisé sur les échantillons récoltés (feuilles, écorces de tronc et de racine) de *Daniellia oliveri* a mis en évidence des groupes chimiques susceptibles de justifier les utilisations traditionnelles de cette plante.

Le screening biologique a montré que cette plante possède des activités anticonvulsivante, sédative et antioxydante.

L'extrait extemporané à 10% des écorces de racine a montré la plus grande activité anticonvulsivante à la dose de 20ml/kg sur les convulsions provoquées par la strychnine et l'isoniazide.

L'extrait extemporané à 10% des écorces de tronc à la dose de 20 ml/kg administré une heure avant l'induction du sommeil par le diazépam a montré la plus grande activité sédative.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les formes d'utilisation traditionnelle (décoctés extemporanés).

Les activités antibactériennes et antivirales n'ont pas été déterminées dans cette étude.

Cependant, les données de la littérature sur les composés présents dans les drogues, donnent une indication sur leur possible activité à l'égard des virus et des bactéries.

Contact :

[rosanogo@yahoo.fr](mailto:rosanogo@yahoo.fr) +233 66 74 65 34

[diabyblo@yahoo.fr](mailto:diabyblo@yahoo.fr) +223 63 78 08 70

[smydos@yahoo.fr](mailto:smydos@yahoo.fr) +223 76 01 90 68

Faculté de Pharmacie (Mali).