

MINISTERE DE L'EDUCATION



UNIVERSITE DE BAMAKO



FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
(F.M.P.O.S)

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un but – Une Foi



Année académique : 2004-2005

N°.....

***Alchornea cordifolia. SCHMACH
(EUPHORBIACEAE) : REVUE DES ACTIVITES
BIOLOGIQUES ET L'ETUDE DE LA TOXICITE.***

THESE

Présentée et soutenue publiquement le.....Décembre 2004
devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto – Stomatologie

par

Mamadou TRAORE

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLOME D'ETAT)

JURY



Président :

Professeur Amadou DIALLO



Membre :

Docteur Yaya COULIBALY



Co – Directrice thèse :

Docteur Rokia SANOGO



Directeur de Thèse :

Docteur Elimane MARIKO

***Alchornea cordifolia. SCHMACH (Euphorbiaceae) : REVUE DES ACTIVITES
BIOLOGIQUES ET L'ETUDE DE LA TOXICITE.***

MINISTERE DE L'EDUCATION

.....

UNIVERSITE DE BAMAKO

.....

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
(F.M.P.O.S)

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un but – Une Foi

.....

Année académique : 2004-2005

N°.....

Alchornea cordifolia. SCHMACH
(EUPHORBIACEAE) : REVUE DES ACTIVITES
BIOLOGIQUES ET L'ETUDE DE LA TOXICITE.

THESE

Présentée et soutenue publiquement le.....Décembre 2004
devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto – Stomatologie

par

Mamadou TRAORE

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLOME D'ETAT)

JURY



Président :



Membre :



Co – Directrice thèse :



Directeur de Thèse :

Professeur Amadou DIALLO

Docteur Yaya COULIBALY

Docteur Rokia SANOGO

Docteur Elimane MARIKO

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-
STOMATOLOGIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2004 - 2005**

ADMINISTRATION :

Doyen : **MOUSSA TRAORE** –PROFESSEUR
1^{er} ASSESSEUR : **MASSA SANOGO** – MAITRE DE CONFERENCES
2^{ème} ASSESSEUR : **GANGALY DIALLO** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE
SECRETAIRE PRINCIPAL : **YENIMEGUE ALBERT DEMBELE** – MAITRE DE CONFERENCES AGREGE
AGENT COMPTABLE : **MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL** – CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar Sall	Orthopédie Traumatologie – Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo – phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro – Entérologie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D E R & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALISTES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie – Traumatologie, Chef de D.E.R.
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie – Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aïda SOWv	Gynéco – Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco – Obstétrique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S DIABATE
Mr Mamadou TRAORE
Mr Sadio YENA
Mr Filifing SISSOKO
Mr Issa DIARRA
Mr Youssouf COULIBALY
Mr Samba Karim TIMBO
Mme TOGOLA Fanta KONIPO

Gynéco – Obstétrique
Gynéco – Obstétrique
Chirurgie Générale et Thoracique
Chirurgie Générale
Gynéco – Obstétrique
Anesthésie – Réanimation
ORL
ORL

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mme Diéneba DOUMBIA
Mr Mamadou L DIOMBANA
Mr Sékou SIDIBE
Mr Abdoulaye Diallo
Mr Tiéman COULIBALY
Mme TRAORE J THOMAS
Mr Nouhoum ONGOIBA
Mr Zanafon OUATTARA
Mr Zimogo Zié SANOGO
Mr Adama SANGARE
Mr Sanoussi BAMANI
Mr Doulaye SACKO
Mr Ibrahim ALWATA
Mr Lamine TRAORE
Mr Mady MAKALOU
Mr Aly TEMBELY
Mr Niani MOUNKORO
Mr Tiemoko D COULIBALY
Mr Souleymane TOGORA
Mr Mohamed KEITA

Anesthésie/ Réanimation
Stomatologie
Orthopédie Traumatologie
Anesthésie – Réanimation
Orthopédie Traumatologie
Ophtalmologie
Anatomie & Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Orthopédie – Traumatologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Orthopédie – Traumatologie
Ophtalmologie
Orthopédie – Traumatologie
Urologie
Gynécologie – Obstétrique
Odontologie
Odontologie
ORL

D.E.R DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO
Mr Siné BAYO
Mr Amadou DIALLO
Mr Moussa HARAMA
Mr Ogobara DOUMBO

Chimie Générale & Minérale
Anatomie–Pathologie – Histoembryologie
Biologie
Chimie Organique
Parasitologie – Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE
Mr Anatole TOUNKARA
Mr Amadou TOURE
Mr Flabou BOUGOUDOU

Chimie Organique
Immunologie **Chef de D.E.R**
Histoembryologie
Bactériologie – Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bakary M CISSE	Biochimie
Mr Abdourahamane S MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Mamadou KONE	Physiologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sékou F M TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie, Biologie Animale
Mr Abdourahamane TOUNKARA	Biochimie
Mr Ibrahim I MAIGA	Bactériologie – Virologie
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Amagana DOLO	Parasitologie
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie
Mr Souleymane DIALLO	Bactériologie – Virologie
Mr Cheik Bougadari TRAORE	Anatomie – Pathologie
Mr Lassana DOUMBIA	Chimie Organique

5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY	Hématologie
Mr Mahamadou A THERA	Parasitologie
Mr Mangara M BAGAYOGO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Guimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Djibril SANGARE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Mouctar DIALLO	Biologie Parasitologie
Mr Boubacar TRAORE	Immunologie
Mr Bokary Y SACKO	Biochimie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Mr Mamadou K TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie, Chef de D.E.R
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou M KEITA	Pédiatrie
Mr Hamar A TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y MAIGA	Gastro – entérologie – Hépatologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Bah KEITA	Pneumo – Phtisiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Somita KEITA	Dermato – Leprologie
Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mme Tatiana KEITA	Pédiatrie
Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr Adama D KEITA	Radiologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro – entérologie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Mahamadou B CISSE	Pédiatrie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mme DIARRA Assétou SOUCKO	Médecine Interne
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Idrissa A CISSE	Dermatologie
Mr Mamadou B DIARRA	Cardiologie
Mr Anselme KONATE	Hépatogastro – Entérologie
Mr Moussa T DIARRA	Hépatogastro – Entérologie
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mr Daouda K MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Soungalo DAO	Maladies Infectieuses

5. ASSISTANT

Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie
------------------------	------------

D.E.R DES SCIENCES PHARCEUTIQUES

1. PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie analytique, Chef de D.E.R.

Alchornea cordifolia. SCHMACH (*Euphorbiaceae*) : REVUE DES ACTIVITES BIOLOGIQUES
ET L'ETUDE DE LA TOXICITE.

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Ousmane DOUMBIA Pharmacie Chimique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum HAIDARA Législation
Mr Elimane MAROKO Pharmacologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Benoît KOUMARE Chimie Analytique
Mr Drissa DIALLO Matières Médicales
Mr Alou KEITA Galénique
Mr Ababacar I MAIGA Toxicologie
Mr Yaya KANE Galénique

5. ASSISTANTS

Mme Rokia SANOGO Pharmacognosie
Mr Saïbou MAIGA Législation
Mr Ousmane KOITA Parasitologie Moléculaire

D.E.R DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA Santé Publique, **Chef de D.E.R.**

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A MAIGA Santé Publique

3. MAITRE DE CONFERENCES

Mr Sanoussi KONATE Santé Publique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G TOURE Santé Publique
Mr Adama DIAWARA Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique
Mr Massambou SACKO Santé Publique
Mr Alassane A DICKO Santé Publique

5. ASSISTANTS

Mr Samba DIOP Anthropologie Médicale
Mr Seydou DOUMBIA Epidémiologie
Mr Oumar THIERO Biostatistique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Yaya COULIBALY	Législation

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr Doudou BA	Bromatologie
Pr Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr Eric PICHARD	Pathologie Infectieuse
Pr Mounirou CISSE	Hydrologie
Pr Amadou Papa DIOP	Biochimie

DEDICACE

DEDICACES

Au nom de Dieu, le clément ; le Miséricordieux !

Je dédie ce travail à :

Mes parents :

Monsieur Abdoulaye N'golo TRAORE, Madame TRAORE Haoussa OUOLOGUEM et feu ma mère Mèba OUOLOGUEM paix à son âme.

Vous m'avez donné le jour et vous m'avez accompagné dans mes premiers pas. Aujourd'hui, je suis le fruit de vos efforts et de toute votre attention. Soyez infiniment remerciés. Sachez que je vous aime profondément et que vous suis reconnaissant.

Que Dieu, le clément, le Miséricordieux, accorde à vous qui êtes de ce monde une longue vie et sa grâce à ceux ou celles qui nous ont quittés Amen.

Mes pères :

Messieurs Gaoussou N'Golo TRAORE, Hamidou N'Golo TRAORE et feu Sidiki N'Golo TRAORE.

Vous m'avez aider, soutenu et conseillé pendant les périodes difficiles. Cette thèse est le résultat de vos soutiens indéfinissables. Sachez que vous êtes irremplaçables dans ma vie . soyer infiniment remerciés.

Que Dieu, le clément, le Miséricordieux, accorde à vous qui êtes de ce monde une longue vie et sa grâce à ceux ou celles qui nous ont quittés Amen

Mes Tantes :

Anne Marie CARVALHO et Aminata SAMAKE vous avez été plus qu'une mère puisse le bon Dieu vous accorder une longue vie.

Mes frères et sœurs :

Seydou SECK, N'golo TRAORE, Sidiki TRAORE, Adama TRAORE, Oumar TRAORE, Niagalé TRAORE dite Bagnini, Aïssata TRAORE dite Tenin, Ousmane TRAORE dit Tonton, Ali TRAORE, Nouhoum TRAORE et la petite Mèba TRAORE.

Vous êtes l'une de mes principales raisons de vivre.

Ma femme :

Mariam Boubacar Fodé Bengaly DIALLO, merci de m'avoir accompagné jusqu'à la concrétisation de ce travail. Saches que je t'aime profondément, que Dieu, le clément, le miséricordieux bénisse notre union.

Mes neveux et nièces ;

Mes cousins et cousines ;

Mes oncles et tantes ;

Mes grands parents (paix aux âmes des disparus).

Mon fils :

Seydou TRAORE aujourd'hui Dieu à exaucé nos prières, merci pour tes bénédictions tu es le digne fils de ton père. Que Dieu, le clément, le Miséricordieux te donne une longue vie.

Monsieur Cheick Torade DIALLO et sa famille :

Vous avez été plus qu'un conseiller, particulièrement vous monsieur DIALLO, vous avez été un guide, un père réel. Puisse le bon Dieu nous guider dans la voie qu'il aura choisi.

Tous mes amis d'enfance et du lycée ;

Toutes les autres connaissances dont les noms n'ont pas figuré sur cette liste ;

Mon pays, le Mali.

MENTION SPECIALE

A Monsieur Lacine DIABATE

Vous m'avez accueilli, aidé et accompagné, moralement et financièrement tout au long de ce travail. Vous m'avez appris la fraternité, l'unité et l'humanité. Que Dieu tout puissant, le clément, le Miséricordieux vous protège, merci infiniment.

A Monsieur N'golo TRAORE :

Cher grand frère grâce à ta disponibilité, à ta compétence, à ton amour fraternel, j'ai pas connus les difficultés de la saisie et de la finition de ce travail qui est aussi le votre.

A l'équipe qui gagne : Boubacar B DIARRA, Sadia DIARRA, Abdoul Fatah TRAORE, Lamine KONATE.

A la promotion 97 (L A K C C) ;

A la famille NIARE au Point-G ;

A Madame NIARE Hassanatou OUOLOGUEM ;

A Madame Mah HAÏDARA;

Au Docteur Kabinè DIANE, merci pour la confiance que vous avez placé en moi.

REMERCIEMENT

REMERCIEMENTS

A mes collègues du DMT :

Aïssata DIALLO, Aminata KEÏTA dite Mimi, Judith ; Amadou DIALLO, Sory DIALLO, Yaya TOGOLA.

Au personnel du DMT ;

Au personnel de l'animalerie du CNAM ;

Au Docteur Rokia SANOGO et son mari le Docteur Sergio GIANI pour leur soutien et disponibilité ;

Au Docteur Elimane MARIKO pour votre aide et votre disponibilité tout au long de l'élaboration de ce document ;

A madame DIALLO Hawa OUOLOGUEM ;

A tous mes enseignants à la Faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS) de Bamako.

A Monsieur Lacine DIABATE Agent Comptable de l'Agence Nationale Pour l'Emploi (ANPE) ;

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin pour la réalisation de ce document.

AUX MEMBRES DE JURY

A notre Maître et président de jury :

Le professeur Amadou DIALLO agrégé en biologie, entomologiste médicale et vétérinaire, chef du D.E.R de science fondamentale.

Chargé de cours à la FMPOS.

Pour l'honneur que vous nous faites par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury ;

Pour le privilège d'avoir bénéficié de votre enseignement et vos conseils ; pour l'amabilité de votre accueil.

Veillez accepter cher Maître, l'expression de notre profonde admiration.

A notre Maître et membre de jury :

Docteur Yaya COULIBALY spécialiste en parasitologie et gestion pharmaceutique.

Chargé de cours de législation à la FMPOS.

Les enseignements que nous avons reçu de vous nous honorent.

Bien plus qu'un Maître pour nous, vous avez su à chaque fois nous encourager et nous apprendre la grandeur d'esprit, l'humilité.

Recevez cher Maître le témoignage de notre reconnaissance.

A notre Maître et co-directrice de thèse :

Docteur Rokia SANOGO PHD en Pharmacognosie.

Chargé de cours à la FMPOS.

Vous nous avez appris le sens de la rigueur dans le travail.

Votre grande bonté, votre générosité, votre disponibilité ainsi vos qualités intellectuelles nous honorent.

Nous vous remercions pour tous vos enseignements.

Recevez cher Maître toute notre reconnaissance et profond respect.

A notre Maître et Directeur de Thèse :

Le Docteur Colonel Elimane MARIKO Maîtres de conférences en Pharmacologie.

Chargé de cours à la FMPOS.

Chargé de missions au Ministère des Forces Armées et des Anciens Combattants.

Votre grande bonté, votre simplicité, votre générosité et votre amour pour le travail bien fait nous honorent.

Nous vous remercions pour tous vos enseignements.

Recevez cher Maître toute notre reconnaissance et notre profonde gratitude.

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

cp/j:	<i>comprimé par jour</i>
CI₅₀ :	<i>Concentration Inhibitrice 50</i>
DMT :	<i>Département de Médecine Traditionnelle</i>
DL₅₀ :	<i>Dose Létale 50</i>
H₂O :	<i>Eau</i>
g:	<i>gramme</i>
h :	<i>heure</i>
INRSP :	<i>Institut National de Recherche en Santé Publique</i>
IM :	<i>Intra - Musculaire</i>
IV :	<i>Intra - Veineuse</i>
IP:	<i>Intraperitonéale</i>
j:	<i>jour</i>
kg:	<i>kilo gramme</i>
MGG:	<i>May Grumwald Giemsa</i>
MTA :	<i>Médicament Traditionnel Amélioré</i>
µl:	<i>micro litre</i>
µg:	<i>micro gramme</i>
mg:	<i>milligramme</i>
ml:	<i>millilitre</i>
mn:	<i>minute</i>
OMS:	<i>Organisation Mondiale de la Santé</i>
PO:	<i>Per Os</i>
%:	<i>pour cent</i>
mg/kg:	<i>milligramme par kilo gramme</i>
µg/g:	<i>micro gramme par gramme</i>
ml/kg:	<i>millilitre par kilogramme</i>
V:	<i>Volume</i>

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	2
MOTIVATIONS DE LA RECHERCHE.....	5
OBJECTIFS :.....	6
1-OBJECTIF GENERAL :.....	6
2-OBJECTIFS SPECIFIQUES :.....	6
TRAVAUX ANTERIEURS :.....	8
CHAPITRE 1 : . RAPPELS SUR LE PALUDISME	8
1-DEFINITION.....	8
2-PHYSIOPATHOLOGIE	8
2.1-La chaîne épidémiologique (Bryskier 1988).....	8
2.2-La reproduction : (Gentilini, 1986, Bryskier 1988).....	10
2.2.1-La voie asexuée chez l'Homme (schizogonie).....	10
2.2.2-La voie sexuée chez l'anophèle (sporogonie) :.....	15
2.3-La répartition géographique : (Bryskier 1988, Mouchet 1991).....	17
2.4-La chimiorésistance : (Touze et Coll 1998).....	17
3-DIAGNOSTIC DU PALUDISME :.....	18
4-ANTIPALUDIQUES UTILISES	19
4.1-Définition.....	19
4.2-Classification :.....	20
4.2.1-La Quinine :.....	21
4.2.2-Les amino-4-Quinoléines : (OMS 1984)	23
4.2.2.1-Chloroquine :.....	23
a-Activité : (TRAORE 1999).....	23
b-Forme pharmaceutique : (OMS 1984).....	24
c-Pharmacocinétique : (OMS 1984).....	24
d-Indication :.....	25
e-Contre indication de la chloroquine :.....	25
f-Avantage :.....	25
g-Effets secondaires :.....	25
4.2.2.2-Amodiaquine :.....	26
4.2.3-Les amino-alcools : (OMS 1984).....	27
4.2.3.1-Méfloquine :.....	27
4.2.3.2-Halofantrine : (OMS 1993).....	28
4.2.4-Les Antifoliques : (OMS 2000)	29
4.2.5-Les associations: (OMS 2000).....	29
4.2.6-Les amino-8-Quinoléines :.....	32
4.2.7-L'Arthemisinine et ses dérivés.....	33
4.2.7.1-Historique :.....	33
4.2.7.2-Composés.....	34
a-L'Arthemisinine	34
a.1-Formule chimique et nomenclature (Meshnick, 1991) :.....	34
a.2-Obtention.....	34
b-L'Artemether	34
b.1-Formule chimique et nomenclature :.....	34
b.2-Obtention :.....	35
c-L'Artesunate.....	35

c.1-Formule chimique et nomenclature (Plat, 1995) ;	35
c.2-Obtention	36
4.2.7.3-Propriétés pharmacologiques des composés (Torok, 1992)	36
4.2.7.4-Mécanisme d'action (Browning, 1989 ; Bougnoux, 1993)	36
4.2.7.5-Pharmacocinétique	37
4.2.7.6-Présentations :	37
5-PROPHYLAXIE	38
<i>a-Collective</i>	38
<i>b-Individuelle</i> :	38
CHAPITRE 2 : RAPPEL SUR <i>ALCHORNEA CORDIFOLIA</i>	42
1-BOTANIQUE	43
1.1-Position dans la systématique (Crète, 1965)	43
1.2-Description botanique	43
1.3-Habitat	44
1.4-Répartition:	44
2-UTILISATIONS EN MEDECINE TRADITIONNELLE	44
3-CHIMIE	46
CHAPITRE 3 : ACTIVITES BIOLOGIQUES DE <i>ALCHORNEA CORDIFOLIA</i>	48
I-INTRODUCTION :	48
1-Activités antiparasitaire	48
1.1-Activités antipaludiques :	48
1.2-Autres activités antiparasitaires :	49
2-Activités antimicrobiennes :	50
3-Autres activités biologiques :	51
CHAPITRE 4 : RAPPEL SUR L'ETUDE DE TOXICITE :	53
1-Etude de la Toxicité:	53
1.1-Toxicité par administration unique: Toxicité aiguë	53
1.2-Toxicité par administration répétée: Toxicité sub-aiguë et toxicité chronique	53
1.3-Détermination de la DL50:	54
1.3.1-Définition:	54
1.3.2-Différentes méthodes de détermination:	54
1.3.2.1-Méthode de Dragstedt et Lang (Dragstedt et Lang, 1957)	54
1.3.2.2-Méthode de Karber et Behrens:	55
a-Principe:	55
b-Manipulation:	56
1.3.2.3-Méthode de Miller et Tainter (Valette, 1972)	56
1.3.2.4-Méthode de Wilcoxon (Dupont,1970)	57
a-Principe:	57
b-Méthode:	57
CHAPITRE 1 : METHODOLOGIE :	60
1-Matériel végétal :	60
2-Matériel animal :	60
3-PRÉPARATION DES EXTRAITS	62
3.1-Décoction :	62
3.2-Macération :	62
4-Etude de la toxicité aiguë :	63
4.1-Administration par voie orale	63
4.2-Administration par la voie intra-péritonéale (I P)	65
CHAPITRE 2 : RESULTATS :	67

1-Voie orale :	67
2-Voie Intra-Péritonéale (IP) :.....	69
COMMENTAIRE ET DISCUSSIONS	75
CONCLUSION	77
REFERENCE BIBLIOGRAPHIE.....	78
ANNEXE.....	82
LOCALISATION ET RESUME DE LA THESE	84
SERMENT DE GALIEN	86

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Au Mali, comme dans la plupart des pays en développement, près de 80% de la population a recours aux ressources de la médecine traditionnelle pour se soigner (Akererele, 1990). Cette médecine est la plus accessible en termes économiques, géographiques et culturels.

Depuis 1978, l'OMS a pris des dispositions pour une évaluation approfondie de l'efficacité des ressources de la médecine traditionnelle afin de faire face aux problèmes de santé de la majorité des populations des pays en voie de développement (WHO, 1978). Le Département de Médecine Traditionnelle (DMT), Centre Collaborateur de l'OMS, travaille depuis des années à la valorisation des ressources de la médecine traditionnelle au Mali, à la mise au point et à la production de Médicaments Traditionnels Améliorés (MTA) à partir des recettes des thérapeutes traditionnels. Ces recherches scientifiques sont menées en vue de mieux exploiter les connaissances pharmacologiques du système traditionnel de soins dans le traitement des pathologies les plus fréquentes, comme le paludisme.

Parmi ces MTA, on note le Malarial 5 utilisé pour le traitement du paludisme. Ce paludisme qui, malgré les efforts déployés par l'OMS, demeure la première endémie mondiale, occasionnant plus de 2.000.000 de décès par an (WHO, 1996). Il reste encore aujourd'hui une priorité, non seulement de l'OMS, mais de tous les pays victimes de cette endémie.

Au Mali, le paludisme constitue la première cause de consultation et d'hospitalisation dans les centres de protection maternelle et infantile et dans les services de pédiatrie (Bouvier *et coll.* 1997). La mortalité et la morbidité liées au paludisme sont respectivement 14 et 15 % chez les sujets à risque constitués par les enfants de moins de dix ans et les femmes enceintes (Doumbo *et coll.* 2001).

La chloroquine recommandée comme médicament de première intention dans le traitement de l'accès palustre simple présente depuis quelques années des cas de résistances de *Plasmodium falciparum* (Doumbo *et coll.*, 2001). En effet des problèmes d'ordre thérapeutique se posent aujourd'hui notamment avec l'apparition des souches de *Plasmodium* résistantes aux antipaludiques de synthèse.

Il fallut dès lors réorienter la recherche antipaludique; les plantes médicinales constituent l'une des voies d'investigation alternative intéressante à l'image de la découverte de la quinine, de l'artémisinine et de leurs dérivés issus de plantes utilisées en médecine traditionnelle.

C'est dans ce cadre que le DMT continue de travailler à la formulation de nouveaux médicaments antipaludiques à base de plantes.

En médecine traditionnelle, le traitement du paludisme est essentiellement basé sur l'utilisation des recettes à base de plantes. La préparation se fait par macération, infusion ou décoction de plantes et parties de plantes dans l'eau. La recette est administrée en boisson, en bain corporel, en bain de vapeur ou en fumigation.

Parmi ces nombreuses plantes utilisées dans le traitement du paludisme, figure *Alchornea cordifolia*.(SCHMACH THONN.) MÜELL. ARG. (Euphorbiaceae). *Alchornea cordifolia* est une plante qui est très appréciée au Mali et dans la sous-région ouest africaine, seule ou en association avec d'autres plantes comme antipaludique, antidiarrhéique, antifongique, antibactérien, cicatrisant des plaies et bien d'autres utilisations. Une recherche récente menée au DMT a porté sur la phytochimie et l'évaluation de l'activité antipaludique de *Alchornea cordifolia* (Togola, 2002).

Dans la présente étude, il s'agit dans un premier temps de passer en revue la littérature scientifique pour faire le point de l'activité antipaludique et d'autres activités biologiques de la plante et dans un second temps d'évaluer la toxicité aiguë d'extraits aqueux de la plante par la détermination de la dose létale 50 (DL₅₀).

MOTIVATIONS DE LA RECHERCHE

La stratégie de l'OMS (2002-2005) s'est résolument engagée à la valorisation de la Pharmacopée Traditionnelle afin de pouvoir satisfaire aux besoins de santé des populations. Dans cette optique la sécurité d'utilisation doit être le critère primordial du choix des plantes médicinales.

Notre travail s'inscrit dans cette perspective et a été motivé par :

- La volonté de promouvoir et de valoriser les plantes médicinales au Mali ;
- La nécessité de faciliter l'accès des populations aux médicaments à moindre coût compte tenu du coût élevé des médicaments conventionnels.
- La mise à la disposition des professionnels de la santé et du public des informations à jour et vérifiées sur les effets bénéfiques et nocifs des plantes médicinales par :
 - * L'établissement d'une monographie sur *Achornea cordifolia*
 - * La contribution à l'étude de la toxicité de *Achornea cordifolia* plante médicinale beaucoup utilisée au Mali et en Afrique.

OBJECTIFS :

1-Objectif général :

Promouvoir l'utilisation des plantes médicinales par la détermination de la toxicité des extraits aqueux des feuilles de *Alchornea cordifolia*.

2-Objectifs spécifiques :

- Passer en revue la littérature scientifique par rapport à l'activité antipaludique et d'autres activités biologiques de *Alchornea cordifolia*.
- Evaluer la toxicité aiguë des extraits aqueux des feuilles de *Alchornea cordifolia* par la détermination de la dose létale 50 (DL₅₀).

TRAVAUX ANTERIEURS

TRAVAUX ANTERIEURS :

CHAPITRE 1 : . RAPPELS SUR LE PALUDISME

1-Définition

- C'est une parasitose due à des hématozoaires du genre Plasmodium transmis par des moustiques femelles du genre Anophèles.
- C'est une maladie hémolytique (Fléau mondial la plus fréquente et la plus meurtrière).
- 42 % de la population mondiale vit en zone d'endémie palustre (101 pays infectés).
- 300-500 millions de nouveau cas avec 2 à 3 millions de victimes par an.
- En France 800 cas palustres d'importations.

2-Physiopathologie

2.1-La chaîne épidémiologique (Bryskier 1988)

4 espèces de Plasmodiums sont Pathogènes chez l'Homme :

- Plasmodium falciparum, agent de la fièvre tierce dont la description la plus fidèle est qu'il est petit résistant et mortel. Il est le plus répandu en zone chaude. Sa longévité est en moyenne de 2 mois et atteint exceptionnellement 1 an ;
- Plasmodium vivax des zones tempérées chaudes dont la durée de vie est de 3 à 4 ans.
- Plasmodium malaria localisé dans les foyers tropicaux et vivant jusqu'à 20 ans.
- Plasmodium ovale, rare.

En zone d'endémie palustre, le réservoir est constitué, non pas par les sujets malades, mais par les enfants autochtones peu immuns et porteurs de gamétocytes.

La transmission est assurée par la piqûre nocturne et indolore de l'anophèle femelle, dont il existe de très nombreuses variétés. L'adage des épidémiologistes « pas d'anophèle pas de palus » doit être modulé par le fait qu'en milieu urbain et tout particulièrement s'il existe une climatisation, il n'y a pas non plus de paludisme.

Les espèces les plus efficaces dans la transmission sont anthrophiles et endophiles, c'est à dire pénétrant volontiers dans les habitations.

Deux sortes de gîtes sont à distinguer : les gîtes de ponte naturels ou artificiels, et les gîtes de repos constituées par les herbes hautes.

La reproduction exige « Sang, eau et chaleur », expliquant l'absence de paludisme pendant la saison sèche ou froide selon la région, avec reprise respectueusement à la saison des pluies ou chaude en pays tropicaux humides, la transmission est per annuelle.

En zone d'endémie, la transmission peut être :

Régions équatoriales	Transmission permanente	Immunité +
Régions de savane	Transmission saisonnière	Forme grave
Régions sahéliennes	Transmission épisodique	

A ce mode de transmission majoritaire s'ajoutent des transmissions exceptionnelles :

– Le paludisme congénital possible seulement si la mère n'est pas immunisée ;

- Le paludisme transfusionnel ou du toxicomane grave car les trophozoïtes transmis sont directement infectants.

Chez le sujet réceptif, il n'existe aucune immunité naturelle mais, soumis à des re infestations multiples, il développe une immunité toujours relative à une espèce plasmodiale précise, incomplète et fluctuante qui limite les effets pathogènes des plasmodiums. L'hémoglobine du drépanocytaire est toxique pour le plasmodium.

Les sujets les plus fragiles développant les formes graves sont donc les enfants à bas âges et les transplantés.

2.2-La reproduction : (Gentilini, 1986, Bryskier 1988)

La reproduction sexuelle a lieu sur l'anophèle, l'homme est l'hôte intermédiaire.

L'anophèle va se multiplier par voie asexuée chez l'Homme (schizogonie) et sexuée chez l'anophèle (sporogonie).

2.2.1-La voie asexuée chez l'Homme (schizogonie)

L'anophèle infectée, lorsqu'elle pique va injecter de la salive remplie de sporozoïtes (environs 50 000). Durant les 30 premières minutes ils restent dans le sang périphérique puis ils disparaissent.

– Phase Hépatique :

Au 3^{ème} jour ils vont dans les hépatocytes et dans tout le corps (ceux-ci mourront).

Ils ne survivent que dans les hépatocytes (10 ou 30 y arrivent seulement) on parle d'hépatozoïde, c'est la phase hépatique qui correspond à la phase d'incubation de la maladie (elle est asymptomatique).

A ce stade il existe deux possibilités :

- Soit les hépatozoïdes restent dormants et on parle d'hypnozoïde (plasmodium ovale et vivax) ;
- Soit-ils se divisent par caryodiérèse (division du noyau) et grossissent jusqu'à devenir des schizontes exo érythrocytaire (schizonte qui n'est pas dans un globule rouge).

Puis ils éclatent avec les cellules hépatiques. Chaque division relâchée lors de l'explosion s'appelle merozoïte.

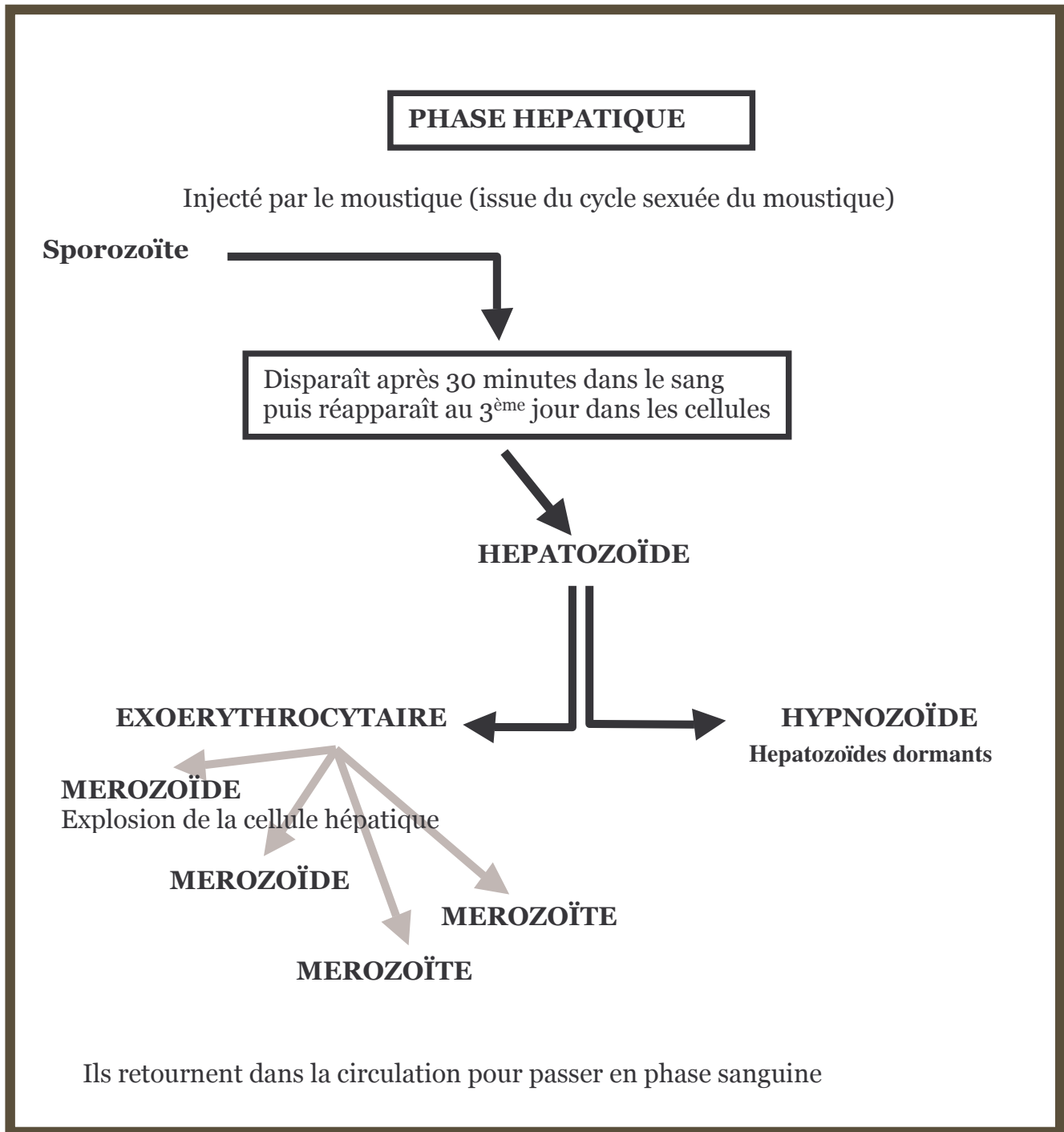


Schéma N°1 : Phase hépatique de la voie asexuée

– **Phase sanguine :**

- Ces merozoïtes vont se loger dans les globules rouges pour passer dans la phase sanguine et ils deviennent des trophozoïtes (Trophozoïte se nourrit et zoïte animal, ils se nourrissent d'hémoglobine et fabriquent des résidus, pigments repartis dans les hématies).

- Pour le *Plasmodium falciparum*, les Trophozoïtes qui ont un tropisme cérébral resteront dans les capillaires cérébraux en adhérant à la paroi capillaire par des KROBS ;
- Pour les *Plasmodium* ovale, vivax et malariae, les Trophozoïtes restent dans la circulation générale. Ils se divisent et grossissent pour devenir des SCHIZONTES ENDOERYTHROCYTAIRES (Schizonte dans un globule rouge).

Ils grossissent encore pour devenir des Schizontes mûrs, CORPS EN ROSACE ; le corps en rosace explose avec son globule rouge en émettant des merozoïtes. Lors de l'explosion du corps en rosace, le globule rouge explose et libère les pigments qui contiennent des facteurs pyrethogènes qui sont phagocytés par les globules blancs (leucocytes melanifères).

C'est la fin d'un cycle intra-erythrocytaire (découvert par Golgi). Il est de 48 heures pour le *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax* et de 72 heures pour le *Plasmodium malariae*.

Ensuite il y a 2 possibilités, soit il repart dans un cycle intra-erythrocytaire et contamine d'autres globules rouges vierges soit ils vont donner, après un certain nombre de cycles, des gamétocytes mâles et femelles (certainement à partir de merozoïtes prédéterminés vraisemblablement de l'éclatement des globules rouges mais peut être des cellules hépatiques).

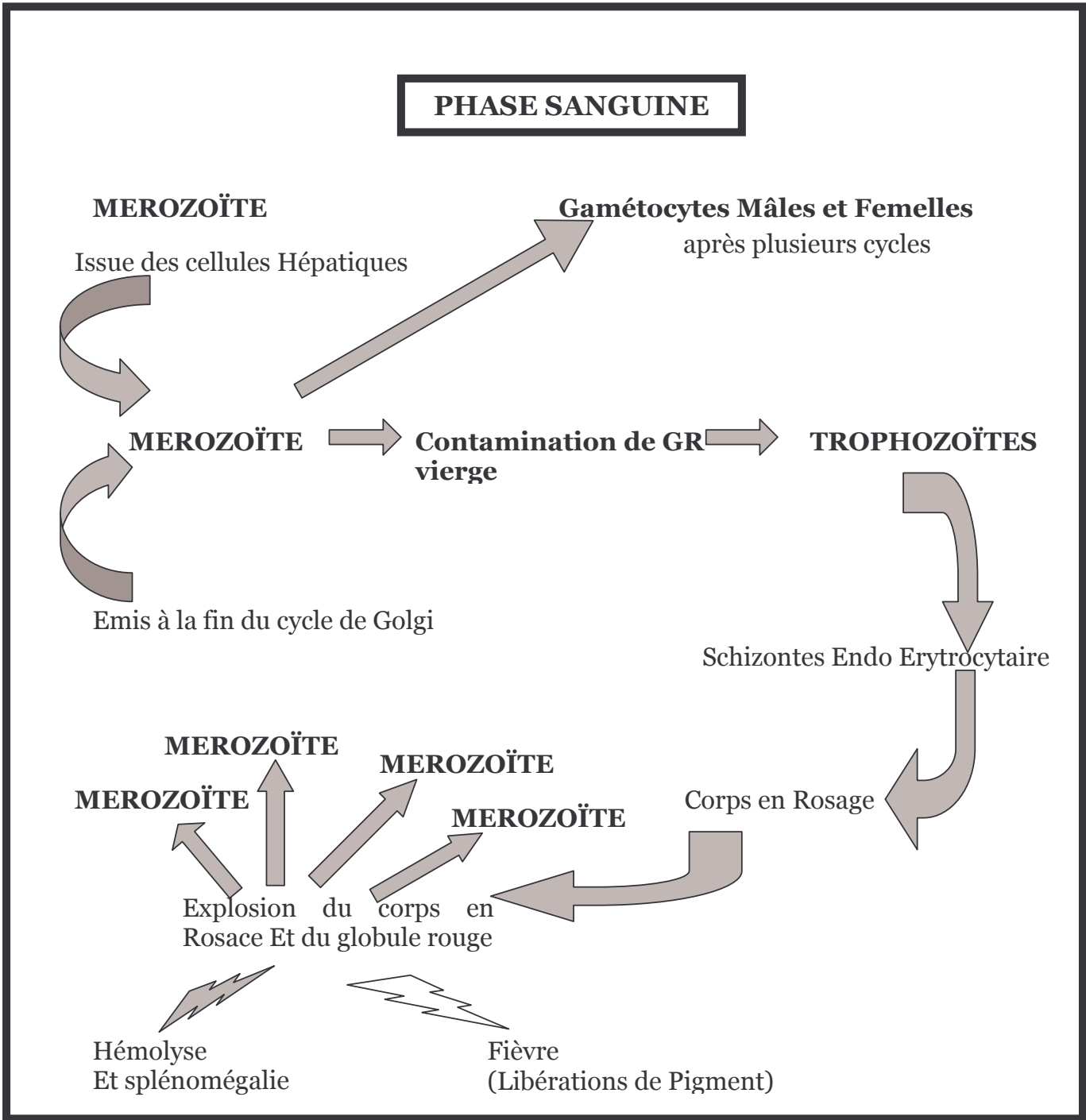


Schéma N°2 : Phase sanguine de la voie asexuée

2.2.2-La voie sexuée chez l'anophèle (sporogonie) :

Le lieu de cette reproduction est l'intestin moyen de l'anophèle (correspond à l'estomac chez l'Homme).

- Le gamétoocyte mâle va émettre des flagelles qui correspondent à des gamètes (il y en a plusieurs) ;
- Le gamétoocyte femelle ne va produire qu'un seul gamète femelle.

Ces 2 gamètes forment un œuf qui bouge OOKINETE (œuf mobile) puis il va se fixer sur la paroi interne de l'intestin moyen et ne bouge plus il s'appelle alors OOCYSTE.

La caryodiérèse intervient, des sporozoïtes se fabriquent à l'intérieur de l'oocyste.

L'œuf fini par éclater et libère les sporozoïtes dans la cavité générale, par Tropisme, les sporozoïtes se concentrent dans les glandes salivaires (ce n'est que maintenant que l'anophèle devient infectante). La période extrinsèque (développement de l'agent à l'intérieur du vecteur) est de 10 à 20 jours.

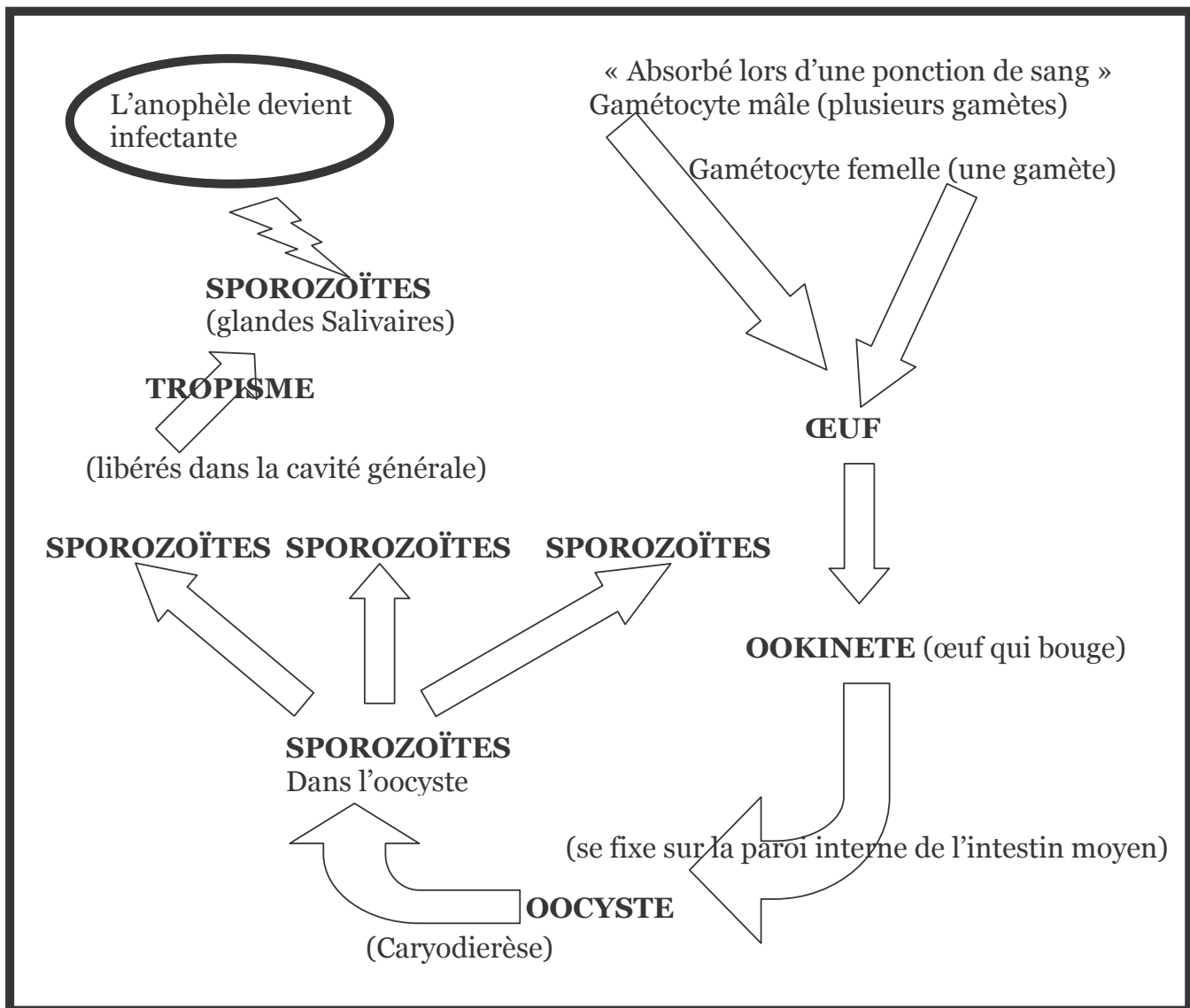


Schéma N°3 : Voie sexuée chez l'anophèle

2.3-La répartition géographique : (Bryskier 1988, Mouchet 1991)

Les exigences bio écologiques du cycle expliquent la répartition géographique :

- En zone intertropicale chaude et humide, l'affection est endémique avec parfois des poussées épidermiques lors de la saison des pluies. *Plasmodium falciparum* domine. Cela concerne l'Afrique du Sud du Sahara, l'Amérique centrale et du Sud, l'Asie méridionale et du Sud-Est ;
- En zone subtropicale ou tempérée chaude, le paludisme est saisonnier et principalement du a *Plasmodium vivax*. Ici, il s'agit de la méditerranée orientale, du Moyen-Orient et de l'Océanie.
- Dans les pays tempérés, le paludisme est le plus souvent une pathologie d'importation. En France, parmi les 3000 cas recensés chaque année, 80 % sont dus à *Plasmodium falciparum*.

2.4-La chimiorésistance : (Touze et Coll 1998)

Jusqu'à la fin des années 70, l'efficacité et la bonne tolérance de la chloroquine permettait d'éviter facilement la maladie. Complétées par la lutte antivectorielle en zones d'endemie, elles laissaient entrevoir la possibilité d'éradication du paludisme.

Ces données ont été bouleversées par l'apparition de chimiorésistances, en particulier à la chloroquine mais aussi à d'autres antipaludéens, d'abord localisée mais dont l'étendue ne cesse de croître. Cette chloroquinorésistance à plusieurs caractéristiques :

- Extension géographique de proche en proche ;
- Emergence brutale de foyers urbains ;
- Hétérogénéité dans une même région, voire dans une même ville.

Cette chimiorésistance est chiffrable en laboratoire permettant un suivi épidémiologique précis.

Cela a donné lieu à une catégorisation en 3 groupes de chimiorésistance en constance évolution, auxquels vient s'ajouter un 4^{ème} groupe.

Groupe I : Absence de Plasmodium falciparum ou pas de chloroquinorésistance rapportée

Groupe II : Présence de Plasmodium Falciparum chloroquinorésistant.

Groupe III : Prévalence élevée de chloroquinorésistance et multirésistance.

Groupe IV : Certaines régions très limitées d'Asie, en particulier les zones forestières du Cambodge et de la Thaïlande.

3-Diagnostic du Paludisme :

En cas de fièvre la question d'un séjour récent même très bref en zone d'endemie palustre

Une réponse positive fait immédiatement évoquer le diagnostic, même si la chimioprophylaxie à été prise régulièrement.

La crainte d'un paludisme à plasmodium falciparum, grave et au diagnostic et traitement urgent, conditionne l'attitude du praticien : la numération formule sanguine, frottis sanguin, goûté épaisse et hémocultures sont à réaliser en urgence.

En plus de la numération formule sanguine, ces examens permettent le diagnostic de paludisme, de préciser l'espèce en cause (possibilité de multiparasitage) et d'apprécier le parasitisme (en % d'hématies envahies), mais aussi le diagnostic d'autres parasites sanguins=trypanosomes et borrelia.

L'hypocholesterolemie est classique. L'hyperbilirubinemie libre est variable.

La numération formule plaquette peut donner des signes d'orientation positifs : anemie régénérative, leucopénie, thrombopénie parfois importante mais sans gravité par elle-même.

Le frottis Sanguin par prélèvement d'une goûte de sang au doigt, étalement, coloration MGG et examen au microscope optique à immersion répond à plusieurs impératifs :

- Effectue avant tout traitement pour une identification plasmodiale impérative ;
- La parasitemie retrouvée peut être faible ou nulle en cas d'auto méditation ou de chimioprophylaxie : le Frottis doit alors être répété.

Tout médecin se doit de pouvoir faire et interpréter un frottis sanguin à la recherche du plasmodium falciparum : celui-ci est plus petit, à une forme de bague à chaton, contient parfois 2 noyaux, et surtout est capable de multiparasitisme.

Non obligatoire mais fortement conseillée en zone de multirésistances est l'étude de la sensibilité in vitro des antipaludiques. L'apport des dosages médicamenteux permet de savoir si la crise est due à une mauvaise observance ou une résistance vraie.

En cas de paludisme viscéral évolutif, ils sont négatifs et l'on doit avoir recours à la sérologie et à la ponction sternale.

Dans la crise de paludisme, la sérologie par immunofluorescence indirecte ou ELISA n'a qu'un intérêt partiel mais toujours rétrospectif.

4-Antipaludiques utilisés

4.1-Définition

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse qui, administré par voie orale ou parentérale ou encore rectale, à dose unique ou à dose respectée

permet de détruire le parasite du paludisme ou de bloquer sa croissance dans le but de prévenir ou de guérir la maladie palustre.

4.2-Classification :

Les seuls antipaludiques naturels sont la quinine et les dérivés du quing haosu : Artémisine. Tous les autres sont des antipaludiques de synthèse.

Ces antipaludiques ont été divisés en deux groupes selon leur rapidité d'action.

Groupe 1 : La quinine et les amino-4-quinoléïnes comme antipaludiques d'action rapide.

Groupe 2 : Les antifoliques (sulfones et sulfamides) et les antifoliniques (biguanides et diaminopyridines) comme antipaludiques d'action lente.

- Selon le point d'impact des médicaments on distingue des Schizonticides (chloroquine, Amodiaquine, Quinine, Mefloquine, Halofantrine, Proguanil, Pyriméthamine, Artémisine) et des gametocides (amino-8-quinoléïnes : Primaquine).
- Selon la structure chimique des médicaments on distingue :
 - Les amino-4-quinoléïnes : (chloroquine, Hydroxychloroquine, Oxychloroquine, Novaldiamine, Dabequine, Amodiaquine, Amopyroquine, Cycloquine, Tebuquine, Sentoquine).
 - Les Quinoléïne-méthanols : (Quinine, Cinchonine, Quinidine, Cinchonidine, Halophantrine, Mefloquine).
 - Les Amino-8-Quinoléïnes : (Primaquine, Pamaquine, Pentaquine, Plasmocide, Quinocide).
 - Les Antifoliques et Antifoliniques : (Proguanil, Pyriméthamine, Sulfadoxine, Chlorproguanil) ;
 - Artemisinine.

4.2.1-La Quinine :

hydrate de methoxy-6 ethenyl-3 rubanol-9 ou methyl-cupreïne

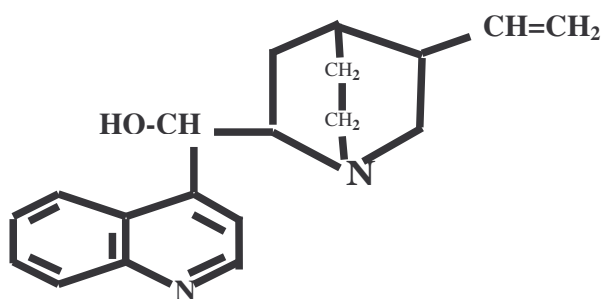


Figure 1: Structure de la quinine (OMS 1984)

Alcaloïde naturel du quinquina, la quinine est la plus ancienne (découverte depuis le 18^{ème} Siècle) et la plus utilisée de ces amino-alcools. Ses propriétés pharmacologiques et en particulier la possibilité de l'administrer par voie intraveineuse ou intra rectale en font le médicament de choix lors du traitement du Paludisme grave, d'autant plus qu'il existe peu de souches résistantes a ce produit (elles sont surtout présentes en Asie). Aux doses thérapeutiques (24 mg/kg/j de quinine base en 3 prises), les effets secondaires sont limités (troubles auditifs avec bourdonnements d'oreilles, vertiges...) mais les surdosages entraînent rapidement des troubles cardiaques graves, la voie intramusculaire doit être la plus possible évitée compte tenu des risques de nécrose locale et de paralysie sciatique qui lui sont rattachés ainsi que de son manque d'efficacité dans des formes déjà trop évoluées.

Les essais concluants de l'administration en intra rectale de ce produit devraient pouvoir pallier cet inconvénient majeur dans un futur proche.

Elle agit essentiellement sur les formes érythrocytaires asexuées de toutes les espèces de plasmodium. La quinine se fixe sur l'ADN parasite et inhibe la formation de l'hémozoïne par fixation sur la proto porphyrine IX.

La structure de la quinine se caractérise par la présence d'un noyau quinoléine, et du noyau quinuclidique liés par un groupement hydroxy méthylène.

La juxtaposition de l'hydroxyl alcool et de l'atome d'azote quinuclidique est nécessaire à l'activité antipaludique.

La quinine est rapidement absorbée par la muqueuse gastro intestinale. La concentration sanguine maximale est détenue 1 à 2 heures après absorption.

Elle s'unit aux protéines plasmatiques et passe la barrière placentaire et de petites quantités passent dans le liquide cephalo rachidien.

Elle se fixe sur tous les organes mais surtout sur les poumons sur les reins et sur la rate.

Elle est excrétée rapidement dans les urines sous formes naturelles et sous forme hydroxylée.

L'excrétion commence 15 minutes après l'absorption, est maximale 4 heures après et complète en 24 heures. Ce facteur nécessite une répétition de la dose journalière.

La quinine se présente sous forme :

Injectable : Dichlorhydrate de quinine, Formiate de quinine, Gluconate de quinine

Comprimés : Chlorhydrate ou Sulfate de quinine.

4.2.2-Les amino-4-Quinoléïnes : (OMS 1984)

4.2.2.1-Chloroquine :

diethylamino-4 methyl-1 butylamino-4 chloro-7 quinoléine.

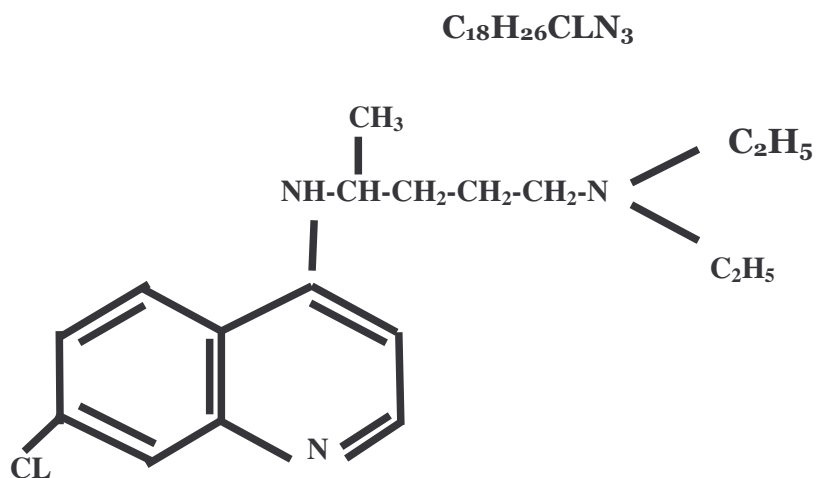


Figure 2 : Structure de la Chloroquine.(OMS 1984)

La chloroquine a été découverte par les chercheurs allemands en 1934, puis redécouverte et développée en 1944 aux Etats-Unis.

a-Activité : (TRAORE 1999)

La Chloroquine est une base faible lysosomotrope, elle est capable de traverser la membrane de l'érythrocyte parasité ; et s'accumule dans la vacuole digestive du parasite en suivant le gradient de PH[38]. A l'intérieur de cette vacuole, l'hémoglobine est dégradée par les protéases et fournit une alimentation en acides aminés au parasite, mais aussi produit des groupements d'hème toxiques comme dérivés (hématine). Le parasite normalement detoxifie l'hématine en polymérisant le dérivé en hémozoïne. La chloroquine exerce son activité antimalarique en formant un complexe avec

l'hématine toxique pour le parasite, lequel inhibe sa séquestration en hématozoïne.

L'hème libre est lytique pour la cellule.

La chloroquine empêcherait l'utilisation des acides aminés indispensables aux parasites provoquant donc sa lyse. En tant que base faible elle agirait en bloquant l'activité des lysosomes.

La chloroquine inhibe également la DNA- polymérase des hématozoaires et les protéases acides parasitaires.

b-Forme pharmaceutique : (OMS 1984)

Poudre blanche, amère, elle est utilisée sous forme de sulfate ou de diphosphate dans les pays anglo-saxons.

Présentation : comprimé de 0,10 g et 0,30 g, sirop à 0,5 % ;

c-Pharmacocinétique : (OMS 1984)

Après administration orale, l'absorption est rapide et quasi complète (80 %).

Elle apparaît dans le sang après 30 minutes et atteint son pic entre la 3^{ème} et la 4^{ème} heure un peu plus tardivement chez le paludéen grave.

La chloroquine se fixe aux protéines dans la proportion de 50% à des protéines tissulaires de nombreux tissus : foie, rein, rate, myocarde.

La pénétration dans les hématies normales est très rapide, aboutissant à une concentration de 3 à 6 fois de celle du plasma. Cette dernière s'élève considérablement dans les hématies parasitées par une souche résistante sont en revanche incapables de concentrer la chloroquine qui ressort de l'hématie.

La chloroquine est éliminée lentement. Une partie éliminée dans les selles (10 %, la majorité dans les urines, dont 60 % sous forme intacte et 30 % sous forme métabolisée. Le principal métabolite est la monodeséthylchloroquine, active également sur les hématozoaires.

La demi-vie de la chloroquine est une dose dépendante de 3 jours après une prise de 150 mg, 5 jours après 600 mg.

d-Indication :

La chloroquine est utilisée en chimioprophylaxie, en association avec le proguanil dans les régions où des souches chloroquino-résistantes sont présentes mais minoritaires. Elle est le médicament de choix du traitement présomptif du paludisme en zone d'endémie, du traitement curatif du paludisme à *Plasmodium vivax*, ovale, et *Plasmodium falciparum* contracté en toutes zones et de *Plasmodium chloroquino-sensibile*.

e-Contre indication de la chloroquine :

Elle est contre indiquée chez les personnes présentant une hypersensibilité, un psoriasis, des antécédents d'épilepsie.

f-Avantage :

C'est l'antipaludique le moins cher et très efficace sur les souches chloroquino-sensibles. Elle a une action rapide et facilement manipulable.

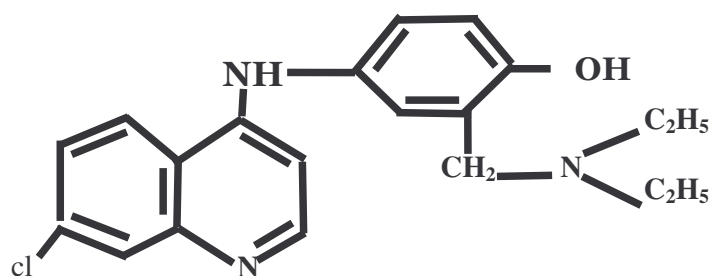
g-Effets secondaires :

Cet antimalarique est bien toléré en dehors de la survenue de signes cutanés (prurit pigmentation ardoisée des phanères), digestifs (nausées ou vomissements), voire rares troubles de l'humeur ou d'un syndrome cérébelleux.

Sa prise au long cours, dans le cadre de chimioprophylaxie, impose classiquement une surveillance ophtalmologique à la recherche d'une chorioretinopathie iatrogène.

4.2.2.2-Amodiaquine :

dichlorohydrate dihydraté de (diéthylaminométhyl-3, hydroxy-4, aniline-4, Chloro-7, quinoléine.



Amodiaquine

Figure 3 : Structure de l'Amodiaquine (OMS 1984)

Comprimés dosés à 200 mg.

Le médicament ne doit pas être utilisé en prophylaxie, mais il reste très utilisé en thérapeutique même dans certains cas de résistance à la chloroquine où il garde son efficacité. En prophylaxie, le médicament a été accusé d'hépatotoxicité et quelques cas d'agranulocytose ont été décrits. Le traitement de l'accès palustre consiste en une prise de 25 mg/kg d'amodiaquine base soit 10 mg/kg le premier jour, 10 mg/kg le deuxième jour et 5 mg/kg le 3^{ème} jour.

Les effets secondaires sont généralement des nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, prurit, hépatite toxique, agranulocytose.

4.2.3-Les amino-alcools : (OMS 1984)

4.2.3.1-Méfloquine :

4-quinolinemethanol, α -2-piperidinyl-2, 8-bis (trifluoromethyl)



C'est un dérivé hydrochloride.

L'utilisation de la méfloquine et de l'halofantrine qui avait suscité au moment de leur mise sur le marché, de grands espoirs pour le traitement des accès simples à *plasmodium falciparum* chimiorésistant à du être nuancée du fait de leur coût et du recensement progressif d'effets secondaires préoccupants : troubles dermatologiques (éruptions allergiques), gastro-intestinaux (nausées, vomissements, cardiologiques, bradycardies, allongement de l'espace QT), hématologiques (anémies, agranulocytoses), et neuropsychiques (hallucinations, dépression, convulsions) limitent à présent leur prescription.

La très longue demi-vie de la méfloquine reste cependant un atout pour son utilisation en prophylaxie hebdomadaire dans les zones de chloroquinorésistance (5mg/kg/semaine sans dépasser un comprimé à 250 mg /semaine) et son action complémentaire dans certaines associations.

Ce médicament est encore officiellement contre-indiqué chez la femme enceinte.

Un autre amino-alcool synthétisé en Chine, le benfluméthol ou luméfantine, apparenté à l'halofantrine, est en phase de développement.

Comprimés dosés à 500 mg. Elle est assez voisine de la quinine et ayant des effets analogues. Utilisable uniquement per-os, en prophylaxie à la dose de 1 comprimé par semaine ou en thérapeutique, en une prise de 15 mg/kg.

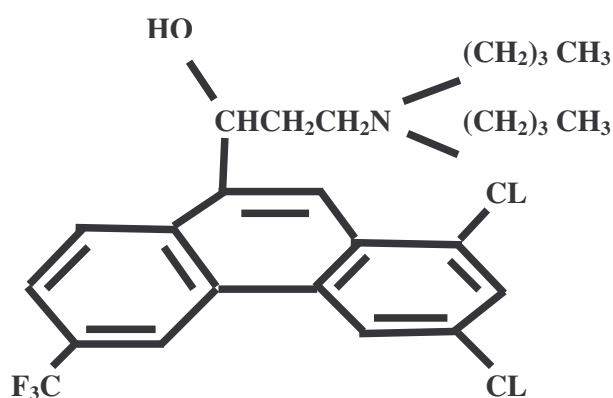
Utilisé en prophylaxie la mefloquine ne provoque pas plus d'effets secondaires que les autres antipaludiques. Chez certains sujets néanmoins, elle peut être la cause de troubles neuropsychiatriques.

4.2.3.2-Halofantrine : (OMS 1993)

« 9-phenanthrenemethanol, 1,3-dichloro- α -[2-(dibutylamino) ethyl]-6-(trifluoromethyl).



C'est un dérivé d'hydrochloride.



Halofantrine

Figure 4 : structure de l'halofantrine

L'halofantrine est présente sous forme de comprimés dosés à 250 mg utilisé à des fins uniquement thérapeutiques, le médicament est prescrit en trois prises de 24 mg /kg base espacées de 6 heures (il est recommandé une seconde cure une semaine après le traitement). Il existe une suspension buvable à usage pédiatrique.

L'halofantrine est généralement bien tolérée, mais un electro cardiogramme doit toute fois être effectué avant de prescrire le médicament car il peut induire des troubles cardiaques sévères, même chez les sujets indemnes de

cardiopathie d'autres effets secondaires sont rencontrés tels que : Nausées, douleurs abdominales, diarrhées prurits, rash cutanées arythmie ventriculaire, convulsions, et compromission de la fonction rénale.

4.2.4-Les Antifoliniques : (OMS 2000)

Chlorhydrate de proguanil :

Chlorhydrate de la N, para-chlorophenyl isopropyl diguanide



Comprimé dosé à 100 mg est surtout utilisé en prophylaxie à la dose de deux comprimés par jour, en association avec la chloroquine à la dose de 1 comprimé à 100 mg /j. Le médicament peut aussi être utilisé à des fins thérapeutiques. Il agit comme antagoniste de l'acide folique.

Le proguanil peut entraîner des ulcérations buccales comme effet secondaire.

Trimethoprime : 2,4 pyrimidine diamine, 5-[(3,4,5-trimethoxy-phenyl)methyl]-



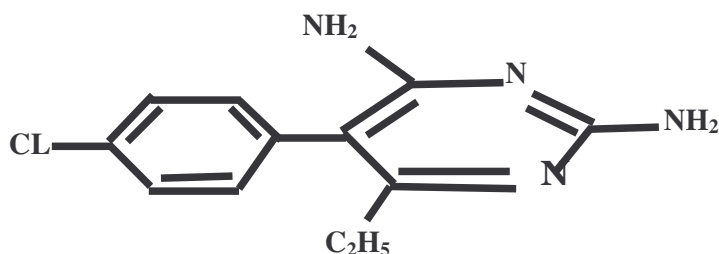
4.2.5-Les associations: (OMS 2000)

Comme dans la prise en charge des affections bactériennes, l'association de plusieurs molécules antipaludiques vise à améliorer l'efficacité du traitement, dans certains cas par synergie potentialisatrice, en rendant improbable l'émergence de résistances

En prophylaxie seule l'association chloroquine-proguanil est recommandée chez l'adulte dans les zones de chloroquino résistance modérée.

En curatif, les associations font surtout appel aux antifoliques et antifoliniques. Si la pyriméthamine-sulfadoxine (25 mg/500 mg par comprimé) occupe une place importante dans les schémas thérapeutiques, d'autres associations jouent un rôle plus discret : pyriméthamine –dapsone en prophylaxie. La pharmacocinétique du triméthoprime –sulfaméthoxazole ne permet pas de l'utiliser dans le traitement du paludisme.

La Sulfadoxine pyriméthamine : cette association a démontré dans les années 1960 une potentialisation d'effets tels qu'on obtient souvent une guérison lorsque la souche de *plasmodium falciparum* est modérément résistante à chacun des composants (mécanismes d'action complémentaires de la sulfadoxine découverte en 1960 et de la pyriméthamine découverte en 1950)



Diamino-2-4 (Chloro-4-phenyl)-5 ethyl-6 pyrimidine



Figure 5 : Structure de la Pyriméthamine

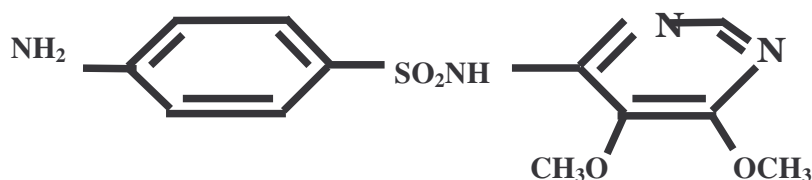
– Indication et contre-Indication :

Il est indiqué dans le traitement curatif des souches des plasmodies plus précisément dans le traitement de *falciparum* chloroquino-résistant.

La Sulfadoxine pyriméthamine ne doit pas être utilisée à titre prophylactique en raison des risques liés à la toxicité de la pyriméthamine et surtout de la sensibilisation possible aux sulfamides (syndrome de Lyell). Certains médecins l'utilisent cependant il est contre indiqué dans les antécédents d'hypersensibilité, chez le nouveau-né (moins de 3 mois), dans les atteintes hépatiques rurales sévères. La tératogénicité n'a jamais été observée chez l'homme. La contre indication est donc relative chez la femme enceinte.

– **Avantages et inconvénients :**

L'observance thérapeutique est excellente puisque le traitement s'administre en dose unique (oral ou intramusculaire). Ces médicaments ont une longue durée d'action et les inconvénients majeurs sont donc la sélection des parasites résistants, le risque d'agranulocytose et les réactions allergiques cutanées graves.



(L' amino-4 benzène Sulfonamide)-6 diméthoxy-4, 5 pyrimidine)



Figure 6 : Structure de la Sulfadoxine

– **Mode d'utilisation de Sulfadoxine pyriméthamine :** est utilisé en traitement curatif dans les zones chloroquinorésistantes sous forme de comprimé (contenant 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine) ou en solution injectable par voie intramusculaire (contenant 400 mg de sulfadoxine et 20 mg de pyriméthamine) à la dose unique de 25 mg/kg de sulfadoxine et 1,25 mg/kg de pyriméthamine.

– **Mode d'action :**

Le Fansidar est composé de sulfadoxine qui est un antifolique inhibant la dihydroptéroate synthétase (DHPS) en compatissant avec son substrat, l'acide para-amino-benzoïque. Elle est inactive sur les gamétocytes et les formes pré-érythrocytaires. Peu active sur les trophozoïtes, modérément active sur les schizontes érythrocytaire. Son rôle essentiel est la potentialisation des anti-foliniques, notamment de la pyrimétamine qui est un anti-folinique d'action lente, inhibant la dihydrofolate reductase (DHFR), la pyriméthamine est active sur les stades pré-érythrocytaire et altère la gamogonie chez l'anophèle, ce qui diminue la transmission.

4.2.6-Les amino-8-Quinoléïnes :

Cette classe de produit est la seule réellement active sur les formes Hépatiques et les formes sexuées du parasite, elles ont également un effet gamétocyte. Hélas la seule molécule actuellement disponible (la primaquine® comprimé dosée à 15 mg) est trop toxique pour pouvoir être utilisé à large échelle, surtout chez les sujets déficitaires en G-6-PD (Glucose-6-phosphate-deshy-drogenase) ou elle provoque des hémolyses massives.

Un nouveau dérivé dans ce groupe, le WR238605 ou étaquine, mieux toléré et plus efficace est à l'étude.

La primaquine agirait par une réduction de l'ubiquinone, substance impliquée dans la chaîne de transport des électrons au niveau des mitochondries.

Pour le traitement radical de P vivax et P ovale elle est utilisée à la dose de 0,25 mg, 0,5mg/kg dépendant de la région et de la durée du traitement. Et 0,5-0,75mg/kg dose unique pour le traitement des gamétocytes.

(Amino-4 methyl-1 butylamino)8 methoxy-6 Quinoleïne

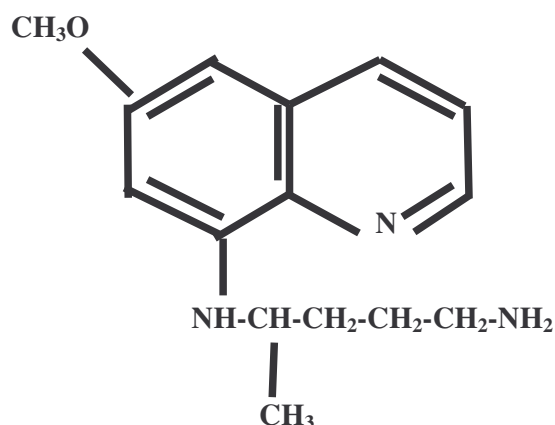


Figure 7 : Structure de la primaquine

4.2.7-L'Arthemisinine et ses dérives

4.2.7.1-Historique :

La prise en charge du paludisme se heurte actuellement au problème de la résistance du Plasmodium vis-à-vis des antipaludiques ; une nouvelle classe chimique d'antimalariques d'origine végétale a été découverte grâce à l'isolement par des chimistes chinois en 1970, de l'ARTEMISININE appelé « QUINGHAOSU ».

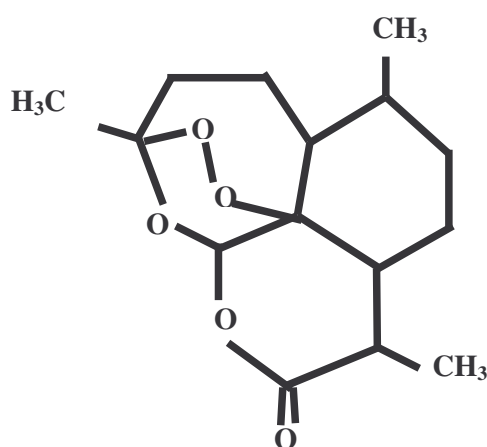
Ses propriétés antimalariques ont été décrites pour la première fois en 341 après Jesus-Christ en Chine ; *Artemisia annua*, la seule espèce productrice d'artémisinine est connue depuis des siècles pour ses vertus antipyrétiques.

4.2.7.2-Composes

a-L'Artemisininine

a.1-Formule chimique et nomenclature (Meshnick, 1991) :

- Dénomination commune internationale (D C I) : Artémisinine ;
- Nom commun : Quinghaosu ;
- Formule brute : $C_{15}H_{12}O_5$;
- Formule développée :



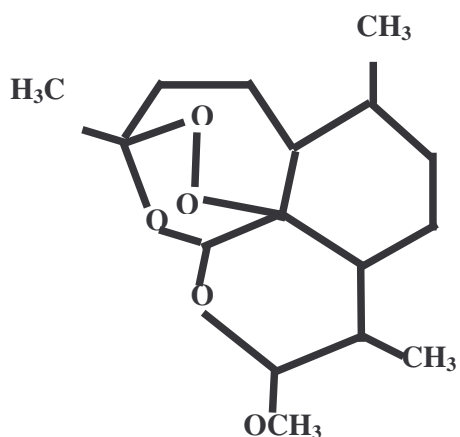
a.2-Obtention

L'extraction à partir des feuilles et des fleurs de *Artemisia annua* L présente le meilleur rendement.

b-L'Artemether

b.1-Formule chimique et nomenclature :

- Dénomination commune internationale : Artémether ;
- Formule brute : $C_{16}H_{26}O_5$;
- Formule développé :
- Nom chimique : 3 6 9-triméthyl, 10-méthoxy, 3 12-époxydécahydro, 12-pyrano 1 2-benzodioxépine.



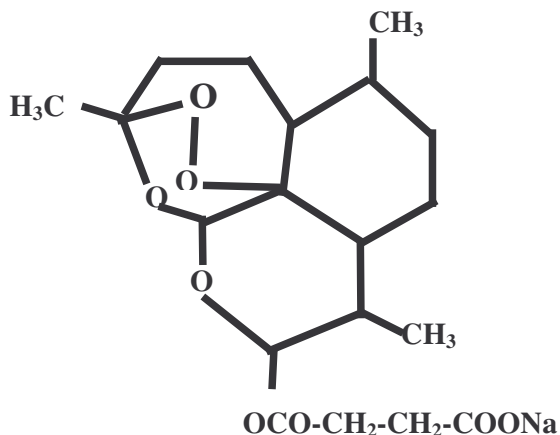
b.2-Obtention :

L'artémether est un dérivé semi synthétique préparé à partir de l'artémisinine en deux étapes d'abord une réduction de l'oxygène fixé sur le carbone en position 12 ensuite une estérification du groupe OH formé. La réaction abouti à la formation de deux isomères α et β .

c-L'Artesunate

c.1-Formule chimique et nomenclature (Plat, 1995) ;

- Dénomination chimique internationale : Artésunate ;
- Formule moléculaire : $C_{19}H_{28}O_8$;
- Nom chimique : dihydro artémisinine 10 α hémisuccinate.



c.2-Obtention

La synthèse de l'artésunate se fait à partir de l'artémisinine. La réduction du groupement lactone entraîne l'obtention de la dihydroartémisinine avec un rendement de 88 à 90 %. En présence de pyridine de chloroforme et d'anhydride succinique, on obtient l'hémisuccinate de dihydroartémisinine.

4.2.7.3-Propriétés pharmacologiques des composés (Torok, 1992)

L'artémisinine et ses dérivés sont de puissants schizonticides, notamment avec les souches de *Plasmodium falciparum* chimiorésistances.

4.2.7.4-Mécanisme d'action (Browning, 1989 ; Bougnoux, 1993)

Des études réalisées en microscopie électronique montrent que la cible principale de l'artémisinine et de ses dérivés est la structure membranaire du Plasmodium.

Au point de vue biochimique, leur mécanisme d'action *in vitro* semble être l'inhibition de la synthèse protéique.

4.2.7.5-Pharmacocinétique

L'artémisinine et ses dérivés sont rapidement hydrolysés *in vitro* en dihydroartémisinine, ce métabolite actif s'élimine plus lentement que la molécule mère.

Dix minutes après l'administration par voie orale la concentration en artésunate est plus élevée dans l'intestin que dans les tissus ; des concentrations élevées sont retrouvées dans le cerveau, le foie et les reins ; par contre, une heure après l'injection d'artésunate les concentrations ont fortement diminué dans la majorité des tissus, à l'exception du cerveau et des graisses ; ceci serait dû au caractère lipophile de la dihydroartémisine, le métabolite principal de l'artésunate.

La fixation aux protéines plasmatiques est de 76 %, le pic est atteint au bout de 6 heures environ ; la demi-vie d'élimination est de 4 heures, avec une concentration efficace qui se maintient pendant 50 heures.

Le métabolisme est hépatique et faiblement rénale ; l'élimination se fait dans l'urine et les selles.

4.2.7.6-Présentations :

Les présentations les plus souvent disponibles sont les suivantes :

- Par voie orale :

Artémisinine comprimés	250 mg
Artémisinine capsules.....	250 mg
Artéméther capsules	40 mg
Artésunate comprimés.....	50 mg
Dihydroartémisinine comprimés	60 mg

- Par voie I M

Artéméther, solution huileuse 80 mg / ampoule de 1 ml

Artésunate à 60 mg par ampoule de 1 ml.

- **Par voie I V**

La formulation d'artésunate utilisée est identique à celle destinée à l'administration intramusculaire.

- **Par voie rectale**

Artémisinine suppositoire de 100 mg.

5-Prophylaxie

a-Collective

Elle comporte deux (2) cibles : l'anophèle adulte est combattue par la pulvérisation d'insecticides rémanents dans les domiciles (DDTHCH...), les gîtes larvaires aquatiques doivent être supprimés ou traités chimiquement ou biologiquement, la destruction des gîtes de repos correspond au débroussaillage.

En second lieu, il s'agit du traitement présomptif des accès fébriles.

b-Individuelle :

Les méthodes de protection contre la piqûre d'anophèle connaissent un regain d'intérêt devant les déficiences de la chimioprophylaxie. Elles consistent-en :

- La pose de grillage fin aux ouvertures des maisons ;
- L'utilisation systématique de la moustiquaire de lit (plus ou moins moustiquaire de tête) pendant le sommeil, bordée la nuit et relevée le jour, imprégnée d'insecticides à action prolongée sur D-méthrine (K-Othrine moustiquaire) ou perméthrine. Celle-ci a une action prolongée sur 6 mois, annulée si la moustiquaire a été mouillée. Une vigilance particulière doit être portée sur son étanchéité ;

- La pulvérisation d'insecticides domestiques courants ;
- L'utilisation de répulsifs cutanés disponibles en lotion, aérosol ou crème et efficace pendant 3 heures, associé aux ports de vêtements courant dès la tombée de la nuit.

La chimioprophylaxie individuelle a un intérêt collectif et reste malgré tout une aide précieuse dont il convient de connaître les limites : même bien observée elle n'empêche ni l'infestation, ni les manifestations cliniques. L'indication est le sujet non-immun se rendant en zone impaludée à *plasmodium falciparum*. Elle doit être efficace dès l'arrivée, maintenue pendant tout le séjour et couvrir un délai de 4 semaines après le retour.

Selon la zone et la durée du séjour, mais aussi de certaines contre-indications individuelles, elle fait appel :

En zone I, à la chloroquine, 100 mg/jour (ou 300 mg 1 fois par semaine).

En zone II, à la chloroquine 100 mg +proguanil 200 mg à la posologie simplifiée de 1 comprimé/jour. En cas de prises séparées, la chloroquine peut être prise 1 fois par semaine.

Le patient doit disposer d'une dose curative de méfloquine, halofantrine ou de l'association sulfadoxine+pyriméthamine. Au retour, une numérotation formule plaquette est préconisée en raison de l'action antifolique du proguanil.

En zone III, à la méfloquine 250 mg/semaine pour les séjours < 3 mois en commençant 1 semaine avant le départ pour tester la tolérance. La dernière prise a lieu 3 semaine après le retour, à l'association chloroquine+proguanil dans les autres cas (comprenant une C I à la méfloquine...).

En zone IV, à la doxycycline 100 mg/jour à débiter la veille du départ.

En cas de grossesse, la chimioprophylaxie est obligatoire et fait appel à l'association chloroquine+proguanil en zone II et III à la chloroquine en zone I. La meilleure solution reste l'abstention de tout voyage.

La vaccination serait la solution idéale mais reste encore du domaine de la recherche.

Le paludisme, maladie potentiellement mortelle, est mondialement réparti dans les pays tropicaux où il est répandu. En métropole, les cas observés sont des cas d'importation. La chimioprophylaxie antipaludique simple par la chloroquine est devenue plus complexe avec l'apparition des résistances : elle doit maintenant être adaptée à la destination et connaît une évolution constante, parallèle à celle des chimiorésistances.

Tableau des Antipaludiques utilisés

	Posologie	Efficacité, effets secondaires, contre-indications, taux de résistance.
Quinine (quiniforme, quinimax) 25 mg/kg/jour.	8 mg /kg/8 heures en perfusion I V continue dans du glucosé à 5 %	Action rapide et brève par voie IV :Intérêt dans l'urgence.
Amino-4-quinoleines chloroquine (Nivaquine)	10 mg / kg /j PO ; - 5 comprimés/jour de 100 mg sur 5 jours en une prise ; - 600 mg/600/400/200/200	Très maniable et très bien tolérée
Amino-alcools méfloquine (Lariam)	25 mg/kg/jour en un jour : 3 comprimés/2/1 comprimé seulement si le sujet pèse plus de 60 kg, toutes les 8 heures.	Très active sur les souches résistantes à la chloroquine trop lente pour être utiliser dans des formes graves. Nausées et vertiges, plus fréquents au cours du traitement curatif, la contre-indication donc en cas d'antécédents comitiaux.
Halofantrine (Halfan)	2 comprimés/2/2 toutes les 6 heures chez les sujets non-immun, une 2ème cure a J8	Même indications, voie d'administration, posologie et efficacité pour une tolérance meilleure
Antifoliniques : chlorhydrate de proguanil (paludisme)		Tolérance excellente taux de résistance élevé.
Pyriméthamine (Malocide)		Toxicité non-négligeable résistance.
500 mg de sulfadoxine+25 mg de pyrimétamine (Fansidar)	En une prise 3 comprimés ; 2 ou 3 ampoules I M selon le poids	Intolérances cutanées, rares mais grave à type de Lyell ou de Stevens-Johnson, en limite l'utilisation au traitement curatif. Résistances augmentent actuellement.
Artémisinine (Quinghaosu)	?	Action rapide, brève, efficace avec bonne tolérance.

CHAPITRE 2 : Rappel sur *Alchornea cordifolia*

Alchornea cordifolia (Schmach. Thonn.) Müell. Arg.

(EUPHORBIACEAE)

Synonymes: *Alchornea cordata* Benth., *Schousboea cordifolia*

Noms locaux bamanan: Kô gira, Kounaninkala, Dunfêké, Konossasa , Moridaba.



Plante entière



Rameau feuillé

Figure 1 : Photo *Alchornea cordifolia*

Alchornea cordifolia (Schmach Thonn.) MÜELL. Arg. (**Euphorbiaceae**)

Synonymes : *Alchornea cordata* Benth

Schousboea cordifolia Schum. Et Thonn

Noms locaux bambara : kô gira; kounaninkala; dunféké; konossasa;
moridaba

1-Botanique

1.1-Position dans la systématique (Crète, 1965)

Tableau 1 : La systématique de *Alchornea cordifolia*.

Règne	EUCARYOTES
Embranchement	SPERMAPHYTES
Sous embranchement	ANGIOSPERMES
Série	THALAMIFLORES
Sous série	MERISTEMEMES
Classe	DICOTYLEDONES
Sous classe	DIALYPETALES
Ordre	EUPHORBIALES
Famille	EUPHORBIACEAE
Sous famille	CROTONOÏDES
Genre	<i>Alchornea</i>
Espèce	<i>cordifolia</i>

1.2-Description botanique

Petit arbre ou arbuste plus ou moins sarmenteux parfois grimpant de 4 à 5 m de haut, aux branches dressées partant dès la base, au port évasé et retombant. L'écorce est lisse, grise à tranche brun rougeâtre ; le rameau, pubescent à glabre, gris à marron (Arboronnier, 2002).

Les feuilles sont alternes, longuement pétiolées (pétiole de 5 à 15 cm), largement ovales, de 10 à 28 cm de long sur 6,5 à 16,5 cm de large, cordées à la base, acuminées au sommet; à bords parfois entiers mais le plus souvent dentés, finement pubescentes dessous avec des poils étoilés devenant plus ou moins glabres. Le limbe est trinervé portant quatre glandes à la base sur la face inférieure (Arbornnier, 2002).

Plante dioïque, les fleurs femelles de gris à verdâtres sont très petites et en grappes pendantes sur les branches ou sur le tronc, d'environ 25 cm; les fleurs mâles sont en panicule axillaire de 8 à 36 cm de long et de couleur verte (Arbornnier, 2002).

Les fruits sont capsulaires à deux ou trois loges plus ou moins aplatis d'environ 1 cm de diamètre pubescente (à poils étoilés), plus ou moins rougeâtre à maturité, très caractéristique à cause des deux très longs styles persistants à l'extrémité, laissant apparaître es graines rouges (Arbornnier, 2002).

1.3-Habitat

Savanes soudano-guinéennes et guinéennes, sur les sols frais, dans les galeries forestières, les soudaniennes, bords de rivières et marécages (Arbornnier, 2002).

1.4-Répartition:

Du Sénégal au Cameroun, Afrique tropicale. Répandue et disséminée, localement commune (Arbornnier, 2002).

2-Utilisations en Médecine Traditionnelle

Alchornea cordifolia est très apprécié et largement utilisé en Afrique, seul ou en association avec d'autres plantes. Les organes sont utilisés à l'état frais ou sec.

Les feuilles: Le décocté est utilisé en Côte d'ivoire, au Burkina et en Centrafrique comme antidysentérique (Kerharo, 1950) ; contre les maux de ventre au Ghana et comme emménagogue (Kerharo, 1950) .

L'écorce de tronc, selon le même auteur, est utilisée en association avec celle de *Symphonia lobulifera*, comme apéritif .

Les racines seraient utilisées pour soigner la lèpre (Abbiw, 1990)

La poudre de feuilles appliquée localement produirait une rapide cicatrisation des plaies et ulcères (Kerharo, 1950).

Une infusion des feuilles de *Alchornea cordifolia*, en association avec d'autres plantes est utilisée en lavement et bain de vapeur contre les fortes fièvres, tandis que les jeunes feuilles de *Alchornea cordifolia* enroulées sont utilisable en suppositoire La décoction des feuilles de *Alchornea cordifolia* est aussi appréciée en bain der bouche, 3fois par jour (Aké Assi et Guinko,)

En Guinée les organes de la plante possèdent différentes utilisations (Flore de la Guinée Conakry): Ecorce: vermifuge. Bouillie et appliquée en compresses en cas de splénomégalie. Racine: Traitement des morsures de serpents. Feuilles: antispasmodique; utilisées pour traiter bronchites, conjonctivites et troubles de l'estomac.

En Côte d'ivoire *Alchornea cordifolia* est utilisé contre le traitement du paludisme (Mustofa *et coll.* 2000).

En usage externe, le jus en friction permet de soigner les maladies de la peau [KERHARO] et d'éliminer la teigne.

La décoction des feuilles est utilisée pour laver les yeux, les plaies et baigner les enfants fiévreux. En usage interne cette décoction possède des propriétés anti-dysentériques, diurétique et désinfectantes urinaires.

3-Chimie

Les substances les plus anciennement connues sont des alcaloïdes; molécules instables, leur taux varie en fonction de l'organe étudié et selon la durée de conservation de l'échantillon; ainsi l'écorce de tige contient entre 0,03 à 11% d'alcaloïdes totaux; les racines environ 0,05 % et l'écorce de racines 0,20 % (Paris, 1958).

Deux molécules différentes de yohimbine ont été mises en évidence par chromatographie sur papier. Leur identification n'a pas été réalisée.

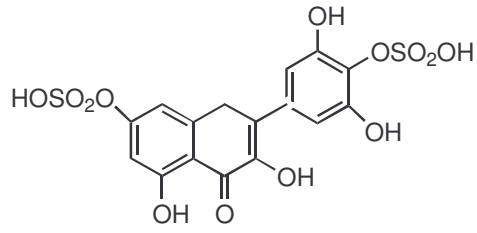
Bennet dès 1950 mentionne la présence de tannins à un taux de 10 % dans les feuilles et 11 % dans les écorces de tiges.

Les acides gentisiques et anthranique ont été identifiés dans les écorces par Ferreira en 1963.

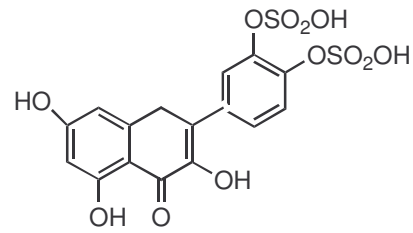
Les feuilles contiennent de la quercétine et du gallate d'éthyle (Pruja ,1987) . L'indole, le stérol et les glycosides terpéniques ont été isolés dans les racines (Ajali, 2000).

Dans la graine on a isolé l'acide alchornoïque, l'alchorneïne et l'alchonidine (Ajali, 2000).

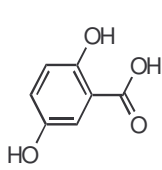
Deux composés nouveaux: la quercétine -3' 4' disulfaté et la quercétine 7- 4' disulfaté ont été isolés dans une autre espèce: *Alchornea laxiflora*, Ces composés sont des dérivés sulfatés de la quercétine isolés par les méthodes spectroscopiques (Ogundupe, 2001).



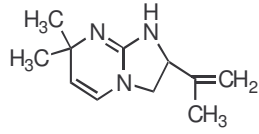
Quercetine 7 4' disulfaté



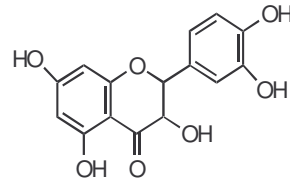
Quercetine 3' 4' disulfaté



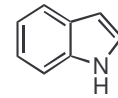
Acide
Gentisique



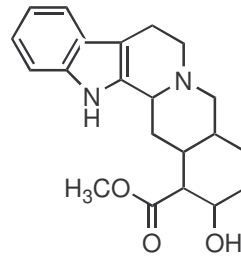
Alchorneïne



Quercetine



L'indole



Yohimbine

CHAPITRE 3 : ACTIVITES BIOLOGIQUES DE *Alchornea cordifolia*

I-Introduction :

Différentes activités biologiques de *Alchornea cordifolia* ont fait 'objet de publications scientifiques. Nous allons surtout passer en revue la littérature scientifique par rapport aux activités antiparasitaires avec un accent particulier sur l'activité antiplasmodiale, antimicrobiennes etc.

1-Activités antiparasitaire

1.1-Activités antipaludiques :

- L'activité antiplasmodiale des extraits de *A. cordifolia* a été examinée sur trois souches de *Plasmodium falciparum*, FcB1-Colombia et FcM29-Cameroun (contraines chloroquino-resistantes) et une souche Nigérianes (chloroquino-sensible). La décoction dans l'eau la poudre de la plante, forme employée par la plupart des thérapeutes traditionnels a été utilisée. Des extraits éthanolique et de pentane ont été examinés, les concentrations inhibant 50 % de la croissance de parasite [IC(50)] ou concentration inhibitrice sont comprises entre 0,35 et 43,40 microg/ml [MUSTOFA et coll (2000)]. La spécificité de l'extrait éthanolique de *A. cordifolia* sur le cycle erythrocytaire de parasite a été déterminée. L'estrat éthanolique de la plante a démontré une grande activité sur la phase de transition de trophozoïte au stade de schizonte [MUSTOFA et coll (2000)].

- L'activité antipaludique réelle de *A. cordifolia* sur la souche K1 de *Plasmodium falciparum* avec un extrait éthanolique a été de CI₅₀ = 4,19 µ/ml face au standard qui a une CI₅₀= 0,053 µ/ml [ADIARATOU (2002)]

- L'activité antiplasmodiale *in vitro* des extraits des feuilles de *A. cordifolia* a été étudiée. Des extraits chloroformiques et d'éther se sont avérés inactifs tandis que l'extrait éthanolique a montré une légère activité *in vitro* contre le *Plasmodium falciparum*. Le fractionnement de cet extrait a permis d'isoler l'acide ellagique comme constituant actif de l'extrait avec une IC (50) entre de

0,2-0,5 microM. La cytotoxicité de la fraction éthanolique et de l'acide ellagique a été également estimée sur les cellules humaines de Fibroblastes [IC₅₀ sur les cellules Hela est de 7,3 micro M à 24 h pour l'acide ellagique] **[BANZOUZI JT et COLL (2002)]**.

1.2-Autres activités antiparasitaires :

– L'activité trypanocidale de l'extrait de *A. cordifolia* à des doses de 200 µg/ml contre *Trypanosoma congolense* et *Trypanosoma brucei* a été démontrée **[Agbe et Coll (1987)]**.

– Des extraits d'écorce de racine de *A. cordifolia* ont démontré une activité anti-amibienne *in vitro* plus élevée de l'ordre de (MIC L 100 µg/ml) **[TONA L, et Coll (1998)]**.

– L'écorce de la racine de *A. cordifolia* agit en tant qu'agents anti-diarrhéiques par une action antibactérienne, anti-amibienne. La plante possède aussi une action antispasmodique prononcée **[TONA L, et Coll (1999)]**

– Des extraits de feuilles de *A. cordifolia*, ont été utilisés dans le cadre d'une étude pour leurs activités anti-amibienne et antispasmodique *in vitro*. Les résultats ont indiqué que les deux activités biologiques sont concentrées dans la fraction polyphénolique, et non pas dans la saponine ou l'alcaloïde présents dans les des fractions. Ces substances polyphénoliques empêchent la croissance de *Entamoeba histolytica* avec MAC < 10 micro grams/ml **[TONA L, et Coll (2000)]**.

– *A. cordifolia* possède une activité trypanocide sur une colonie multi-résistante de *Trypanosoma congolense*. Les extraits de *A. cordifolia* ont eu des concentrations mortelles médianes entre 13 et 69 µg/ml **[ADEWUNMI CO, Coll (2001)]**.

2-Activités antimicrobiennes :

Des études menées ont démontrés que les feuilles de *A. cordifolia* présentaient un pouvoir antimicrobien moyen vis-à-vis de *Echerichia coli*, *Citrobacta diversus* et une faible activité vis à vis de *Salmonella entéritidis*, *Shigella flexneri* et *Staphylococcus aureus* [TONA et Coll (1994)].

Fouraste *et coll.* (1986) isolèrent à partir des feuilles une substance qui présente un pouvoir antidermatophyte.

Ebi, (2000) démontrait que les écorces de tiges de *Alchornea cordifolia* possédaient une activité antimicrobiale sur *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Echerichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*.

– Des études ont démontrées que les écorces de tiges de *A. cordifolia* possèdent une activité antimicrobiale sur *Staphylococcus aureus*, *Bacillus Subtilis*, *Echerichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* [Ebi, (2000)]. D'Ebi a montré les propriétés antimicrobiennes des extraits de méthanol des feuilles de *A. cordifolia*, de la tige et des écorces de racine ont été étudiées.

– Une autre étude de d'extrait hydro-éthanolique (50 %) de *A. cordifolia* examiné contre les bactéries aérobies, facultatives et anaérobies de représentation de 74 souches microbiennes aussi bien que des mycètes a démontré qu'une concentration de 5 mg/ml d'extrait a empêché 36,5% des isolats et 95,9 % ont été empêchés par une concentration de 20 mg/ml seulement trois contraintes, tous les mycètes filamenteux n'étaient pas susceptibles de 40 mg/ml de l'extrait, la concentration la plus élevée examinée, l'extrait a montré la meilleure activité contre les bactéries et les levures gramme positives avec des concentrations inhibitrices au dessous de 5 mg/ml. Les résultats démontrent que l'extrait de *A. cordifolia* à un spectre très large d'activité et suggère qu'il puisse être utile dans le traitement de diverses infections microbiennes [Okeke DEDANS et Coll].

– Il a été démontré qu’au Nigeria les extraits de *A. cordifolia* a montré l’activité inhibitrice significative contre les bactéries pathogènes, dans certains cas, l’activité antibactérienne était comparable à celle de l’ampicilline et du gentamicine. Cependant, seulement la feuille de *A. cordifolia* a montré l’activité antifongique raisonnable [KA D’ABO, Ashidi JS (1999)].

– Une étude réalisée a montré que les résultats d’un criblage antimicrobien préliminaire des extraits successifs d’éther de pétrole, d’acétone, d’éthanol et de méthanol de l’écorce de tige de *A. cordifolia* sont rapportés [Ajali U (2000)].

L’extrait de feuille le plus actif a été séparé par PTLC dans 32 fractions qui ont été soumises d’avantage à de criblage phytochimique et antimicrobien. Quelques fractions notamment ceux contenant les composés phénoliques et le terpenoïde, ont montré l’activité significative contre *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus Subtilis* et *Escherichia coli* [D’EBI (2001)].

– L’activité antifongique de *A. cordifolia* sur *Microsporon canis* et *Trichophyton mentagrophytes* a été déterminé par [Barry et Coll (2002)].

3-Autres activités biologiques :

– Il a été démontré que *A. cordifolia* est largement distribué dans l’ensemble de l’Afrique tropicale, où elle est employée intensivement dans la médecine traditionnelle. Les larges conditions d’utilisation sont : toux, gonorrhée, ulcère, douleurs rhumatismales, fièvre et ennuis bronchiques. Cet article rapporte l’isolement des flavonoïdes. [Ogunbamita FO, Coll (1990)].

– Des feuilles rassemblées de *A. cordifolia*, identifiées, séchées, et réduites à la poudre brute et extraites au moyen du méthanol aqueux. En utilisant de divers traitements dissolvants, la feuille sèche en poudre a été fractionnée dans cinq fractions, A₁, A₂, B C D et E. les fractions ont été soumises à l’analyse phytochimique pour identifier les constituants biologiquement actifs. Les effets

anti-inflammatoires de l'extrait méthanolique brut (JE) des feuilles de *Alchornea cordifolia* et des cinq fractions ont été évalués en utilisant l'œdème de derrière œuf-albumen-induit de patte de rat comme modèle de l'inflammation. L'extrait brut a été également soumis à l'essai de toxicité aiguë. La fraction A₂, qui a montré l'effet anti-inflammatoire le plus promoteur, a été également soumise aux essais analgésiques et ulcerogènes. L'analyse phytochimique des extraits a montré la présence des terpènes, des Stéroïdes, des flavonoïdes, des tannins, des hydrates e carbone, des glucosides, des saponines et des traces de l'alcaloïdes. La DL (50) de l'aqueux JE s'est avéré 1131,4 mg/kg. Le brut JE (50 mg/kg) a donné l'activité anti-inflammatoire qui était significative (P< 0,05) à toutes les fois d'observation (1-3h). les différentes fractions dissolvantes ont montré des degrés variables d'activités anti-inflammatoires, avec la fraction terpénoïde (A₂) et la fraction à plusieurs éléments contenant du tannin, montrant très haut et significatif (P< 0,01) activité à 100 mg/kg avec l'inhibition de pourcentage de la valeur d'œdème de 87,69 pièces. En conclusion, l'extrait aqueux JE des feuilles de *A. cordifolia* à pu être salulaire dans la gestion de différents états inflammatoires de la maladie. Son activité anti-inflammatoires ne peut être attribuée seulement au contenu terpénoïde [**Osadebe P.O, Okoye FB (2003)**].

– L'utilisation traditionnelle rapporté de *A. cordifolia* contre des désordres inflammatoires topiques a été démontré par [**Manga HM, et Coll (2004)**].

CHAPITRE 4 : RAPPEL SUR L'ETUDE DE TOXICITE :

1-Etude de la Toxicité:

1.1-Toxicité par administration unique: Toxicité aiguë

C'est l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques qu'il est possible de rencontrer après administration unique de la ou des substances actives contenues dans le médicament. Cette étude décrit les symptômes observés, y compris les phénomènes locaux et fournit pour autant que cela est possible, l'indication de la DL_{50} avec ses limites de confiance (95%). L'étude sur l'animal de laboratoire doit être effectuée sur un nombre égal d'animaux mâles et femelles. La durée de l'observation des animaux est précisée par l'expérimentateur. En général elle n'est pas inférieure à une semaine (Ruckebusch, 1981).

1.2-Toxicité par administration réitérée: Toxicité sub-aiguë et toxicité chronique

Ces épreuves ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active examinée et d'établir les conditions d'apparition de ces altérations en fonction de la posologie. Les expérimentations se font sur deux espèces de mammifères dont une non-rongeur. Une des deux épreuves durera 2 à 4 semaines, l'autre 3 à 6 mois. Le choix de la ou des voies d'administration doit tenir compte de celles prévues pour l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption. Le mode et le rythme des administrations ne sont pas codifiés strictement mais doivent être clairement indiqués ainsi que la durée des essais.

Il est utile de choisir la dose la plus élevée de façon à faire apparaître des effets nocifs, les doses inférieures permettent alors de situer la marge de tolérance du

nouveau produit chez l'animal. L'appréciation des effets toxiques est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, de la formule sanguine et des épreuves fonctionnelles particulièrement celles qui se rapportent aux organes excréteurs ainsi que la base des comptes rendus nécropsiques, accompagnés des examens histologiques qui s'y rattachent (Ruckebusch, 1981).

1.3-Détermination de la DL₅₀:

1.3.1-Définition:

La DL₅₀ est la dose d'une substance chimique qui administrée à des animaux de laboratoire provoque la mort de la moitié d'entre eux.

1.3.2-Différentes méthodes de détermination:

- Méthode de Dragstedt et Lang
- Méthode de Karber et Behrens
- Méthode de Miller et Tainter
- Méthode de Wilcoxon

1.3.2.1-Méthode de Dragstedt et Lang (Dragstedt et Lang, 1957)

Deux postulats:

* Tout animal ayant survécu à une dose donnée aurait survécu à toute dose inférieure à celle-ci si elle lui avait été injectée.

* Tout animal ayant succombé à une dose déterminée aurait succombé à n'importe laquelle des doses supérieures si elle lui avait été administrée.

On peut ainsi pour chaque dose de la substance, totaliser tous les morts déjà observés aux doses inférieures et tous les vivants encore observés aux doses supérieures. Elle permet de calculer le pourcentage de mortalité à chaque dose sur un plus grand nombre d'animaux que celui qui a réellement reçu cette

dose. On fait ensuite la courbe représentant les pourcentages de mortalité en fonction de la dose. Si au voisinage de la DL_{50} la courbe est une droite on pourra déterminer ce point d'après l'équation de la courbe en utilisant la formule suivante:

$$DL_{50} = \frac{50 (X_2 - X_1) + X_1 Y_2 - Y_1 X_2}{Y_2 - Y_1}$$

X_2 : dose supérieure encadrant la DL_{50}

X_1 : dose inférieure encadrant la DL_{50}

Y_1 : pourcentage de mortalité correspondant à X_1

Y_2 : pourcentage de mortalité correspondant à X_2

1.3.2.2-Méthode de Karber et Behrens:

a-Principe:

On administre des doses croissantes de substance à des lots de six souris de masses uniformes : $20 \text{ g} \pm 2$

La dose administrée est exprimée en mg/kg ou ml/kg de masse corporelle.

La différence entre les doses voisines doit être constante.

Pour chaque lot, on note le pourcentage de mortalité dans l'heure qui suit ou au bout du temps imparti.

La DL_{50} est obtenue par la formule:

$$S(a . b)$$

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{S(a . b)}{n} \quad (\text{Karber et Behrens, 1935})$$

DL_{100} : plus petite dose tuant tous les animaux

a = moyenne de la somme des morts à deux doses consécutives

b = différence entre deux doses successives

n = nombre d'animaux utilisés par lot

b-Manipulation:

- Peser chaque animal (20 g \pm 2)
- Administrer un volume correspondant de solution
- Après chaque administration marquer l'animal suivant le code indiqué
- Suivre le comportement des animaux et noter les symptômes observés
- Relever le nombre de morts au bout du temps imparti.

1.3.2.3-Méthode de Miller et Tainter (Valette, 1972)

On dispose d'un papier logarithme-probabilité sur lequel on porte en abscisse (échelle logarithme) les doses et en ordonnée (échelles probits) les pourcentages de mortalité.

En général il se trouve dans chaque série d'essais une dose assez faible pour laisser en survie tous les animaux et une dose assez élevée pour tuer tous les animaux dans les lots assignés respectivement à chacune des doses. Or pour ces deux résultats la valeur des probits est infiniment grande. On convient alors suivant la suggestion de Bartlett, de remplacer 0 par 0,25 au numérateur de la fraction 0/n représentant le résultat obtenu avec la « dose maximum supportée » (aucun animal mort sur les n animaux employés) et de même de remplacer n' par n' - 0,25 au numérateur de la fraction n'/n qui représente le résultat obtenu avec la dose 100% mortelle.

Les deux points définis par ces coordonnées sont inscrits sur le graphique en regard des doses correspondantes. On trace alors à vue une « droite de régression provisoire » s'ajustant au mieux avec les points expérimentaux et les deux résultant de la correction effectuée ci-dessus pour les pourcentages 0 et 100. Ce faisant, on accordera une valeur plus grande aux points situés au voisinage du pourcentage 50 (probits = 5) qu'à ceux qui ont des coordonnées supérieures à 84 (probit = 6) ou inférieures à 16 (probit = 4). Le point correspondant au pourcentage 100 doit être situé au dessus.

La dose DL₅₀ est alors lue directement sur l'abscisse du point d'ordonnée 50 pour l'estimation de l'écart type de la DL₅₀, on lit sur le graphique les doses correspondant respectivement à 16% et 84% de mortalité (probits 4 et 6); en soustrayant le premier du second, on obtient la valeur 2S qui est l'accroissement de dose nécessaire pour accroître de 2 probités la réponse. L'écart type approché est donné par:

$$E = \frac{2S}{\sqrt{2N}}$$

N'étant le nombre total d'animaux dans les groupes qui ont donné des pourcentages de mortalité compris entre 6,7 et 93,3 P.100 (soit en probit : 3,5 et 6,50) .

1.3.2.4-Méthode de Wilcoxon (Dupont,1970)

a-Principe:

La détermination de la DL₅₀ consiste suite à une administration unique par une voie déterminée de doses croissantes d'une substance à différents lots d'animaux, à déterminer la dose qui tue 50% des animaux en expérience.

b-Méthode:

Dans un tableau de 6 colonnes, noter les valeurs suivantes:

Première colonne(di): données expérimentales

Deuxième colonne: ri/ni

Troisième colonne: pourcentage de réponse(100 pi) correspondant à chaque dose.

Quatrième colonne: les pourcentages théoriques(100 pî) lus sur la droite tracée, pour chaque dose testée.

Cinquième colonne: inscrire la différence entre les pourcentages observés et théoriques.

Sixième colonne: noter la contribution au X² qui peut être calculée par la formule:

$$X_2 = \frac{(pi - p\hat{i})^2}{pi (1 - p\hat{i})}$$

TRAVAUX PERSONNELS

CHAPITRE 1 : METHODOLOGIE :

1-Matériel végétal :

L'étude a été réalisée sur les rameaux feuillés de *Alchornea cordifolia* récoltés dans les marais de Kati KôKô par Nakani Keïta, herboriste au marché de Médine.

Un échantillon de la plante est déposé dans l'Herbier au Département de Médecine Traditionnelle (DMT).

Les rameaux feuillés ont été séchés à l'ombre et pulvérisés en poudre fine à l'aide d'un mortier de type traditionnel

2-Matériel animal :

Des souris femelles OF1 (Oncins France Souche 1) de masse comprise entre 21 et 28 g. Elles ont été fournies par le Centre National d'Appui à la Lutte contre la Maladie (CNAM). Les souris ont été réparties par lots de 6 individus par cage et ont été maintenues en stabulation avec accès libre à l'eau et à l'alimentation au moins une semaine avant l'expérimentation. Les animaux ont été mis à jeun 16 heures avant l'expérimentation.



Figure 1 : Pesée des souris

3-Préparation des extraits

Nous avons réalisé une décoction et une macération dans l'eau.

3.1-Décoction :

- Matériels : les matériaux utilisés sont : un ballon gradué à 100 ml, une plaque chauffante, une fiole, un entonnoir et un filtre.
- Méthode : A 20 g de poudre d'*Alchornea* pesée dans un ballon à décoction nous avons versé 100 ml d'eau distillée, le tout versé dans un récipient en aluminium et porté à l'ébullition sur la plaque chauffante pendant 15 mn. Après 15 mn le décocté est filtré et le filtrat obtenu à été porté à 100 ml avec l'eau distillée.

L'extrait obtenu (décocté à 20%) est conservé dans un flacon de 100 ml. Une partie du décocté à 20% a été diluée pour obtenir le décocté à 10%. Les doses de poudre de la drogue correspondent respectivement à 5g/kg (décocté à 20%) et 2,5 g/kg (décocté à 10%)

3.2-Macération :

- **Matériels** : une fiole, un entonnoir, un filtre et un agitateur magnétique.
- **Méthode** : sur une prise d'essai de 20 g de poudre d' *Alchornea* pesée dans une fiole nous avons versé 150 ml d'eau distillée, le tout placé sur un agitateur magnétique, le tout est laissé macéré pendant 24 heures.

Après 24 heures le macéré est filtré et le filtrat est porté à 100 ml avec l'eau distillée, L'extrait obtenu (**macéré à 20%**) obtenu a été conservé dans un flacon de 100 ml. Une partie du macéré à 20% a été diluée pour obtenir le **macéré à 10%**.

4-Etude de la toxicité aiguë :

4.1-Administration par voie orale

Nous avons opéré avec cinq lots de six souris :

– **Lot 1** : décocté 20%.

Les six souris de ce lot ont reçu 0,025 ml de solution décoctée à 20 % par gramme de souris.

Après administration l'observation a été faite pendant deux heures avant de les donner à manger.

– **Lot 2** : macéré 20%.

Les six souris femelles de ce lot ont reçu 0,025 ml de solution macérée à 20 % par voie orale.

Après administration l'observation a été faite pendant deux heures avant de leur donner à manger.

– **Lot 3** : décocté 10 %.

Pour avoir le décocté 10 % nous avons pris 10 ml de la solution du décocté 20 % et ajouté 10 ml d'eau distillée pour obtenir le décocté à 10 %. Ensuite les six souris femelles de ce lot ont reçu 0,025 ml de cette solution par gramme de souris.

Après administration l'observation a été faite pendant deux heures avant de leur donner à manger.

– **Lot 4** : macéré 10 %.

Pour avoir le macéré 10 % nous avons pris 10 ml de solution de macéré 20 % et ajouté dix ml d'eau distillée pour obtenir le macéré 10 %. Ensuite les six souris femelles de ce lot ont reçu 0,025 ml de cette solution par gramme de souris.

Après administration l'observation a été faite pendant deux heures avant de leur donner à manger.

– **Lot 5** : c'est le lieu témoin et les six souris femelles de ce lot n'ont reçu que de l'eau distillée à 0,025 ml par gramme de souris

Les doses de poudre de la drogue correspondent respectivement à 5g/kg (décocté et macéré à 20%) et 2,5 g/kg (décocté et macéré à 10%)



Figure 2 : Administration par voie orale (Gavage)

4.2-Administration par la voie intra-peritonéale (I P)

Les souris ont été préalablement mises à jeun pendant 16 heures et regroupées par lot de six : à savoir quatre lots de six souris d'expérimentation et un cinquième lot à titre de témoin a été constitué.

Les deux solutions (Décocté et Macéré) ont été administrées à raisons de 0,005 ml soit 5 µl par g de souris.

Le lot témoin ne recevait que de l'eau distillée.

– Lot 1 : Macéré 20 %

Les six souris femelles de ce lot ont reçu 0,005 ml soit 5 µl/g de souris de solution Macéré de 20 %.

Après administration l'observation à été faite toutes les 5 minutes jusqu'à deux heures de temps avant de les donner à manger.

– Lot 2 : Décocté 20 %

Les six souris femelles de ce lot ont reçu 0,005 ml soit 5 µl/g de souris de solution décocté 20 %.

Après administration l'observation à été faite toutes les 5 minutes jusqu'à deux heures de temps avant de les donner à manger.

– Lot 3 : Décocté 10 %

Pour obtenir le décocté 10 % un prélevé de 2 ml de la solution décoctée 20 % a été fait et dilué avec 2 ml d'eau distillée et le mélange obtenu est le décocté 10 %.

Les six souris femelles de ce lot ont reçu 0,005 ml soit 5 µl/g de souris de solution décoctée de 10 %.

Après administration l'observation a été faite toutes les 5 minutes jusqu'à deux heures avant de les donner à manger.

– **Lot 4 : Macéré 10 %**

Pour obtenir le Macéré 10 % nous avons prélevé 2 ml de la solution Macérée 20 % et dilué avec 2 ml d'eau distillée pour obtenir un macéré 10 %, ensuite les six souris femelles de ce lot ont reçu 0,005 ml soit 5 µl/g de souris de macéré 10 %.

Après administration l'observation à été faite toutes les 5 minutes jusqu'à deux heures de temps avant de les donner à manger.

– **Lot 5 :**

C'est le lot témoin les six souris de ce lot n'ont reçu que de l'eau distillée à 0,005ml soit 5 µl/g de souris.

Après les 2 heures l'observation a continué jusqu'à 6 jours.

Les doses de poudre de la drogue correspondent respectivement à 1g/kg (décocté et macéré à 20%) et 0,5 g/kg (décocté et macéré à 10%).



Figure 3 : Administration par voie intra péritonéale (IP)

CHAPITRE 2 : RESULTATS :

1-Voie orale :

Après l'administration des solutions (Décocté et Macéré) à des différentes concentrations, l'observation a été faite durant 2 heures de temps, aucune mortalité n'a été observée.

Après les deux heures, l'observation à été faite chaque jour pendant une semaine (7 jours), nous n'avons pas observé non plus de mortalité.

A partir de la 24^{ème} heure on a constaté qu'en comparaison avec le lot témoin, les souris du lot 1, et du lot 2, avaient un certain nombre de signes et de comportement étrange :

– Lot 1 : Décocté 20 % à 24 heures

Aucune mortalité n'a été constatée dans les 24 heures. Les souris de ce lot ne faisaient plus normalement leur toilette, les couleurs des yeux ont légèrement viré au noir et les souris étaient relativement calmes et groupées.

– Lots 2 : Macéré 20 % à 24 heures

Aucune mortalité n'a été constatée dans les 24 heures mais en comparaison avec le lot témoin nous avons également constaté que les souris ne faisaient plus régulièrement leur toilette, elles étaient très calme et groupées, la couleur des yeux avait viré au noir.

– Lot 3 : Décocté 10 % à 24 heures

Il n'y a pas eu de mortalité dans les 24 heures et les souris faisaient régulièrement leur toilette, les souris de ce lot ne présentaient aucun signe particulier en comparaison avec le lot témoin.

– Lot 4 : Macéré 10 % à 24 heures

Pas de mortalité dans les 24 heures, les souris faisaient régulièrement leur toilette et ne présentaient aucun signe particulier en comparaison avec le lot témoin.

Les observations faites au cours des 48 heures ont enregistré les faits suivants :

– Lot 1 : Décocté 20 % dans les 48 heures

Il n'y avait pas de mortalité dans les 48 heures, les souris ont repris leur activité normale, elles faisaient régulièrement leur toilette et la couleur des yeux redevient normal, il n'y avait aucun signe particulier en comparaison avec le lot témoin.

– Lot 2 : Macéré 20 % dans les 48 heures

Il n'y avait pas de mortalité dans les 48 heures, les souris avaient repris leur activité normale, elles faisaient régulièrement leur toilette et la couleur des yeux redevient normale, il n'y avait aucun signe particulier en comparaison avec le lot témoin.

Chez les autres lots il n'y avait pas non plus de changement.

Les observations ont continué jusqu'à 7 jours sans enregistrer de mortalité dans l'ensemble des lots étudiés. Dans nos conditions expérimentales, la DL₅₀ > 5 000 mg/kg par voie orale

TABLEAU N° 1: Résultats du test de toxicité aiguë par voie orale

Extrait de solution (Décocté et Macéré)	Nombre de souris	Mortalité			Nombre de morts	Nombre de mort après 72 H
		24 H	48 H	72 H		
Lot 1 Décocté 20 %	6	0	0	0	0	0
Lot 2 Macéré 20 %	6	0	0	0	0	0
Lot 3 Décocté 10 %	6	0	0	0	0	0
Lot 4 Macéré 10 %	6	0	0	0	0	0
Lot 5 Témoin	6	0	0	0	0	0

L'observation a été faite jusqu'à 7 jours après administration mais nous n'avons pas observé de mortalité donc la $DL_{50} > 5\ 000\ mg/kg$.

2-Voie Intra-Péritonéale (IP) :

Après l'administration de solutions (Macéré et Décocté) à des différentes concentrations, nous avons procédé à une observation toutes les 5 mn jusqu'à 2 heures, aucune mortalité n'a été observée dans les 5 lots. Par contre des manifestations dues à l'administration des deux solutions dans les différents lots ont été constatées:

– Lot 1 : Macéré 20 % pendant les 2 heures

Il n'y avait pas de mortalité dans les 2 heures mais en comparaison avec le lot 5 qui est le lot témoin et qui n'a reçu que de l'eau distillée nous avons constaté, un étirement des membres postérieurs ou une torsion chez toutes les six souris du lot 1 dès la 5^{ème} minute après l'administration. Ces manifestations de signe ont continué après les 2 heures de temps, les souris étaient très calmes avec les poils dressés.

Au bout de deux heures, toutes les souris somnolaient.

– Lot 2 : Décocté 20 % pendant les 2 heures

Aucune mortalité n'a été observée dans les 2 heures mais en comparaison avec le lot témoin qui n'a reçu que l'eau distillée, il a été constaté, une torsion dorsale et un étirement des membres postérieurs chez toutes les six souris du lot dès la 5^{ème} minute de l'administration et ses manifestations ont continué même après les 2 heures, les souris étaient très calmes et groupées, les poils étaient dressés.

Au bout de deux heures, toutes les souris somnolaient.

– Lot 3 : Décocté 10 % pendant les 2 heures

Nous n'avons pas observé de mortalité dans les deux heures mais en comparaison avec le lot témoin nous avons observé des torsions avec étirement des membres postérieurs dès la 5^{ème} minute de l'administration et ses torsions ont duré 1 heure environ.

Au terme des 2 heures les souris étaient relativement calmes et groupées, avec des épisodes de somnolence.

– Lot 4 : Macéré 10 % pendant les 2 heures

Nous n'avons pas observé de mortalité dans les 2 heures mais en comparaison avec le lot témoin, des torsions avec étirement des membres postérieurs ont été constatées dès la 5^{ème} minute de l'administration et ses torsions ont duré environs 1 heure de temps.

Au terme des deux heures les souris étaient relativement calmes et groupées avec des épisodes de somnolence.

Les observations ont continué dans les 24 heures de l'administration, les constats suivants ont été faits:

– **Lot 1 : Macéré 20 % dans les 24 heures**

Aucune mortalité n'a été constatée dans les 24 heures après l'administration mais en comparaison avec le lot témoin il a été constaté que les torsions persistaient par contre les souris ne somnolaient plus et la couleur des yeux a viré au noir.

– **Lot 2 : Décocté 20 % dans les 24 heures**

Nous n'avons pas observé de mortalité dans les 24 heures après l'administration, mais en comparaison avec le lot témoin nous avons constaté que la couleur des yeux avait viré au noir avec des épisodes de torsions les souris ne somnolaient plus.

– **Lot 3 : Décocté 10 % dans les 24 heures**

Nous n'avons pas observé de mortalité dans les 24 heures après l'administration et en comparaison avec le lot témoin il n'y avait rien de particulier les souris faisaient régulièrement leur toilette.

– **Lot 4 : Macéré 10 % dans les 24 heures**

Nous n'avons pas observé de mortalité dans les 24 heures après l'administration, les souris de ce lot ne présentaient aucun signe particulier par rapport au lot témoin.

Les observations ont continué dans les 48 heures de l'administration ; ces observations ont donné les résultats suivants :

– **Lot 1 : Macéré 20 % dans les 48 heures**

Nous n'avons pas observé de mortalité dans les 48 heures après l'administration, cependant les torsions ont cessé et les yeux avaient retrouvés

leur couleur normale il n'y avait aucun signe particulier en comparaison avec le lot témoin.

– Lot 2 : Décocté 20 % dans les 48 heures

Aucune mortalité n'a été constatée dans les 48 heures après l'administration, nous avons constaté que les yeux ont retrouvé leur couleur normale, les torsions avaient cessé, il n'y avait aucun signe particulier en comparaison avec le lot témoin.

Le lot 3 et le lot 4 ont été observés dans les 48 heures après administration, il n'y avait aucun signe particulier en comparaison avec le lot témoin.

Les souris ont été suivies jusqu'à 6 jours après administration sans observer de mortalité dans l'ensemble des lots étudiés. Dans nos conditions expérimentales, la $DL_{50} > 1\ 000$ mg/kg par voie intra péritonéale.

TABLEAU N°2: Résultats du test de toxicité aiguë par voie Intra péritonéale (I P)

Extrait de solution (Décocté et Macéré)	Nombre de souris	Mortalité			Nombre de morts	Nombre de mort après 72 H
		24 H	48 H	72 H		
Lot 1 Macéré 20 %	6	0	0	0	0	0
Lot 2 Décocté 20 %	6	0	0	0	0	0
Lot 3 Décocté 10 %	6	0	0	0	0	0
Lot 4 Macéré 10 %	6	0	0	0	0	0
Lot 5 Témoin	6	0	0	0	0	0

L'observation à été faite jusqu'à 6 jours après administration, nous n'avons observé de mortalité donc $DL_{50} > 1\ 000\ mg/kg$

COMMENTAIRES
ET
DISCUSSIONS

COMMENTAIRE ET DISCUSSIONS

Il ressort *que Alchornea cordifolia* est largement utilisé en Afrique, seul ou en association avec d'autres plantes.

Dans la littérature *Alchornea cordifolia* a été cité comme une plante largement utilisée en Médecine Traditionnelle en Afrique et au Mali contre différentes maladies et plus particulièrement contre le paludisme.

De nombreuses études scientifiques ont permis de confirmer les propriétés des extraits de la plante contre le *Plasmodium falciparum* justifiant ainsi l'utilisation traditionnelle de la plante dans les accès fébriles et le paludisme.

L'objectif principal de notre travail était de passer en revue la littérature scientifique sur les différentes activités biologiques de la plante déjà étudiées dans l'espace sous régional et d'étudier la toxicité aiguë des extraits aqueux de la plante.

Pour ce faire, nous avons d'abord fait un rappel sur le paludisme à cause de sa large utilisation contre cette maladie ; nous avons fait aussi un rappel sur *Alchornea cordifolia* et les méthodes d'étude de la toxicité chez les animaux. Après ces rappels nous avons développé l'étude de toxicité aiguë de *Alchornea cordifolia* et nous avons fait des tests de toxicité aiguë sur les souris.

Nous avons trouvé des résultats très satisfaisants car par la voie orale les décoctés et les macérés n'ont pas fait de mortalité pendant les 7 jours d'observation, donc leur $DL_{50} > 5000$ mg/kg chez les souris femelles. Par la voie péritonéale les décoctés et les macérés n'ont pas non plus donné de mortalité durant les six jours d'observation leur $DL_{50} > 1000$ mg/kg.

– Nos résultats viennent confirmer ceux rapportés par OSADEBE PO, OKOYE FB (2003) , qui ont trouvé une $DL_{50} > 1131,4$ mg/kg pour des extraits

aqueux de feuilles de *Alchornea cordifolia* par voie intra péritonéale pendant 7 jours.

Notre étude de toxicité nous à permis de démontré que les extraits aqueux de *Alchornea cordifolia* ne présentent presque pas de toxicité par administration de doses uniques par voie orale et par voie intra péritonéale chez les souris femelles.

CONCLUSION

Notre travail est une contribution à l'étude de la toxicité aiguë de *Alchornea cordifolia* vendu sur les marchés de Bamako.

Par le fait que cette plante est largement utilisée au Mali et dans la sous région contre beaucoup de maladies, il était nécessaire de faire une étude de toxicité chronique sur la plante. Le travail qui a porté sur l'étude de toxicité aiguë a montré une absence de toxicité, car sur tous les lots de souris testées nous n'avons pas observé de mortalité après 7 jours d'observation tant par voie orale que par voie intrapéritonéale.

Nous recommandons à ce que des études de toxicité chronique soient faites sur les extraits aqueux de cette plante afin de déterminer si elle peut être utilisée pour la formulation galénique d'un Médicament Traditionnel Amélioré (MTA).

Les nombreuses propriétés pharmacologiques des extraits de la plante déjà confirmées sont des atouts pour une utilisation rationnelle de la plante en thérapeutique et pour la constitution d'une monographie sur la plante.

Nos résultats pourront servir à la sensibilisation des thérapeutes traditionnels sur la faible toxicité de cette plante tant utilisée.

L'utilisation de cette plante serait à coût sur un moyen moins cher et plus bénéfique pour diminuer l'incidence financière dans le traitement de certaines maladies plus répandues particulièrement le paludisme en Afrique.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIE

- **ADIARATOU (2002) : ETUDE DE LA PHYTOCHIMIE ET DE L'ACTIVITE ANTIPALUDIQUE DE *Alchornea cordifolia* Schmach (EUPHORBIACEAE).**
- **Adewunmi Co, Agbedahunsi JM, C.A. D'Adebajo, Aladesanmi AJ, Murphy N, Wando J. (2001) médecines Ethno-vétérinaires : criblage des plantes médicinales nigériennes pour les propriétés trypanocidal.** J Ethnopharmacol. 77(1):19-24.
- **Ajali U. (2000) Activité antibactérienne d'écorce de tige d'*Alchornea cordifolia*.** Fitoterapia.71(4):436-8.
- **Aysi NK, Nyadedzor C. (2003) Effets de comparatif in vitro d'AZT et extraits de gratissimum d'Ocimum, de polita de Ficus, d'anisata de Clausena, d'*Alchornea cordifolia*, et de drupifera d'Elaeophorbia contre les infections HIV-1 et HIV-2.** Recherche Antivirale. 2003 58(1):25-33.
- **Banzouzi JT, Prado R, Menan H, Valentin A, Roumestan C, Mallie M, Pelissier Y, Blache Y. (2002). Activité antiplasmodial in vitro des extraits d'*Alchornea cordifolia* et de l'identification d'un constituant actif : acide ellagique.** J Ethnopharmacol. 81(3):399-401.
- **BRYSKIER A ; Labro M. T. 1988 Paludisme et médicament Arnette 10.**
- **CHROMATOGRAPHIE GAZEUSE D'Ebi. (2001) Activités antimicrobiennes d'*Alchornea cordifolia*.** Fitoterapia. 72(1):69-72 ;
- **GENTILINI M ; Duflo B. 1986 paludisme Med Trop Med Science Flammarion 81- 108.**
- **GRACHOT B; Ringwald P; 1998, paludisme pernecieux, la revue du praticien 48, 273-278.**
- **Hien T T, Arnold K 1992 Artemisinin and its dérivative in treatment of faciparum malaria in Viétnam Abstract 13 th international congrès for tropical médecine and malaria, thaïland.**

- **Iéna gigaocet, Nemmani kilovolt, CL de Kaul, 2003) effets protecteurs de Ramarao P. (d'une formulation polyherbal (Immu-21) contre la mutagénicité cyclophosphamide-induite chez les souris.** Recherche De Phytother. 2003, 17(4):306-10 ;
- **KA D'Abo, Ashidi JS. (1999) Criblage antimicrobien de Bridelia, de micrantha, d'Alchornea cordifolia et de diffusa de Boerhavia.** Afr J Med Med Sci. 28(3-4):167-9.
- **Manga HM, Brkic D, Marie De, Quetin-Leclercq J. (2004) Activité anti-inflammatoire in vivo d'Alchornea cordifolia (Schumach. et Thonn.) MÃ¼ll. Arg. (Euphorbiaceae). J Ethnopharmacol. 2004 92(2-3):209-14. d'Alchornea Cordifolia (Schumach. et Thonn.) Chauffez. Arg. (Euphorbiaceae).**
- **Meshnick R. M. 1991 Artemisinine (Quinghaosu) the role of intercellular hemin in its mechanism of anti-malarial action, molecular and biochemical Parasitology 49, 180-190.**
- **MOUCHET J; Carnevale P. 1991, Répartition et classification écologique du Paludisme, Med Trop Ellipse / Aupelf.**
- **Mustofa, Valentin A, Benoit-Vical F, Pelissier Y, Kone-Bamba D, Mallie M. (2000) Activité d'Antiplasmodial des extraits d'usine utilisés dans la médecine traditionnelle africaine occidentale. J Ethnopharmacol. 73(1-2):145-51.**
- **Ogunbamila FO, Samuelsson G. (1990) Flavonoïdes de détente de muscle lisse d'Alchornea cordifolia.** Acta Pharm Nord.;2(6):421-2.
- **Okeke DEDANS, Ogundaini Ao, Ogunbamila FO, Lamikanra A. (1999) Spectre antimicrobien d'extrait de feuille d'Alchornea cordifolia.** Recherche De Phytother. 13(1):67-9.
- **OMS 1984 la chimiothérapie du paludisme 39-74.**
- **Osadebe PO, Okoye FB. (2003) Effets anti-inflammatoires d'extrait et de fractions méthanoliques bruts des feuilles d'Alchornea cordifolia.** J Ethnopharmacol. 2003 Nov;89(1):19-24.

- **PARIS R GOUTAREL R A O OGUNGBAMILA F O LAMIKANRA A,** 1999
- **Plat ; Ythier P ; Denes I.** 1995 Résumé dossier arsumax comprimé à 50 mg Sanofi Wintrop AMO, 46 p.
- **Tona L, Kambu K, Ngimbi N, Cimanga K, Vlietinck AJ. (1998) Antiamoebic et criblage phytochimique de quelques plantes médicinales** de Congolese. J Ethnopharmacol. 1998 61(1):57-65.
- **Tona L, Kambu K, Mesia K, Cimanga K, Apers S, De Bruyne T, Pieters L, Totte J, Vlietinck AJ. (criblage 1999)Biological des préparations traditionnelles à partir de quelques plantes médicinales utilisées comme antidiarrhoeal dans Kinshasa, Congo.** Phytomedicine. 1999 Mar;6(1):59-66.
- **Tona L, Kambu K, Ngimbi N, Mesia K, Penge O, Lusakibanza M, Cimanga K, De Bruyne T, Apers S, Totte J, Pieters L, Vlietinck AJ. (2000) Antiamoebic et activités de spasmolytic des extraits de quelques préparations traditionnelles antidiarrhoeal utilisées dans Kinshasa, Congo.** Phytomedicine. 2000 Mar;7(1):31-8.
- **Torok M. E ; White N. J Krishna S.** 1992 intra rectal artémether is efficacious in plasmodium berghei infection in rates. Abstrate of 13 th international congress for tropical medecine and malaria, Thaïland 1992.
- Touze J. E Henos, P., Foucarde, L** 1998 accès palustre simple la revue du praticien 48, 269 –272.

ANNEXE

ANNEXE

ANNEXE 1 : matériels techniques utilisés dans les différents protocoles expérimentaux ;

Préparation des extraits : ballon, balance, entonnoir, erleu meyer, coton tissu Pergal, agitateur magnétique ;

Extractions : voie orale

Les extractions réalisées ont été : une décoction et une macération dans l'eau pendant 24 heures ;

Décoction : pesée de 20 g de poudre d'Alchornea Cordifolia, 150 ml d'eau distillée ; plaque chauffante, filtre erleu meyer.

Macération : pesée de 20 g de poudre d'Alchornea Cordifolia, erleu meyer, 100 ml d'eau distillée Agitateur magnétique plus 50 ml d'eau distillée ; macération pendant 24 heures.

Matériel animal : souris

Extractions : voie IP ;

Les extractions réalisées ont été : une décoction et une macération dans l'eau pendant 24 heures.

Décoction : pesée de 2 g de poudre d'Alchornea Cordifolia plus 15 ml d'eau distillée, plaque chauffante, pendant 15 mn, filtré, porté à 10 ml.

Macération : pesée de 2 g de poudre d'Alchornea Cordifolia plus 15 ml d'eau distillée, agitateur magnétique pendant 24 heures, filtre.

ANNEXE 2 : formule nutritionnelle des souris ayant servi à l'étude de toxicité aiguë.

(CNAM)

Farine de maïs 50 kg ;

Pâte d'arachide 20 kg ;

Son de mil 17,5 kg ;

Lait en poudre 7 kg ;

Poudre de poisson 3 kg ;

Feuilles de salade pilées 2 kg ;

Sel de cuisine 0,5kg ;

Eau q-s-p 100 kg.

LOCALISATION ET RESUME DE LA THESE

– LOCALISATION :

Nom : TRAORE
Prénom : MAMADOU
Titre : *Achornea cordifolia* Schmach
(Euphorbiaceae) : Revue des activités biologiques et l'étude de la toxicité.
Année Universitaire : 2004 - 2005
Ville de soutenance : Bamako
Pays d'origine Mali
Lieu d'études DEPARTEMENT DE MEDECINE
TRADITIONNELLE
Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie
et d'Odonto-Stomatologie.
Secteur d'intérêt : Pharmacognosie.

– RESUME :

Cette étude a consisté à la détermination de la toxicité aiguë d'une plante utilisée en médecine traditionnelle dans le traitement de plusieurs maladies : ***Alchornea Cordifolia de la famille des Euphorbiaceae.***

Le travail a été réalisé sur la poudre de rameaux feuillés récoltée dans les marais de Kati. Nous avons passé en revue les différentes activités biologiques de la plante.

La réalisation des décoctés et des macérés à été faite et administré par la voie orale et intraperitonéale à des différentes concentrations. Après six jours d'observation aucune mortalité n'a été observée chez les souris étudiées. Les résultats suivants ont été obtenus :

- **Voie orale** : $DL_{50} > \text{à } 5\ 000\ \text{mg/kg}$;
- **Voie intraperitonéale** : $DL_{50} > \text{à } 1\ 000\ \text{mg/kg}$.

MOTS CLES :

Alchornea cordifolia, Toxicité Aiguë, Activités Biologiques

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

Que les hommes m'accorde leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que sois couvert d'opprobres et mépriser de mes confrères si j'y manque.