

MINISTRE DE L'EDUCATION  
NATIONNALE

.....  
UNIVERSITE DE BAMAKO

.....  
FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE  
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE (FMPOS)

REPUBLIQUE DU MALI  
Un Peuple - Un But - Une Foi



**Année Scolaire: 2005 - 2006**

N°...

TITRE:

ETUDE DE LA PHYTOCHIMIE ET DES ACTIVITES  
BIOLOGIQUES DE *ACANTHOSPERMUM HISPIDUM* DC.  
(ASTERACEAE) ET *CURCULIGO PILOSA* SCHUM. ET  
THONN. (HYPOXIDACEAE), DEUX PLANTES UTILISEES  
DANS LE TRAITEMENT TRADITIONNEL DE  
L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE (HBP)

Présentée et soutenue publiquement le 20 février 2006 devant la Faculté de  
Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali.

Par  
Monsieur DIARRA Yacouba  
Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie  
(DIPLÔME D'ETAT)

**Jury :**

<b>PRESIDENT :</b>	<b>Professeur</b>	<b>Gaoussou KANOUTE</b>
<b>MEMBRE :</b>	<b>Docteur</b>	<b>Aly TEMBELY</b>
<b>CO-DIRECTRICE :</b>	<b>Docteur</b>	<b>Rokia SANOGO</b>
<b>DIRECTEUR DE THESE :</b>	<b>Professeur</b>	<b>Drissa DIALLO</b>

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**  
**ANNEE UNIVERSITAIRE 2005 - 2006**

**ADMINISTRATION**

**DOYEN : MOUSSA TRAORE - PROFESSEUR**

**1<sup>er</sup> ASSESSEUR : MASSA SANOGO - MAITRE DE CONFERENCES**

**2<sup>ème</sup> ASSESSEUR : GANGALY DIALLO - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE**

**SECRETAIRE PRINCIPAL : YENIMEGUE ALBERT DEMBELE - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE**

**AGENT COMPTABLE : MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL -  
CONTROLEUR DE FINANCES**

**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 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 SPECIALITES CHIRURGICALES**

**1. PROFESSEURS**

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie. <b>Chef de D.E.R</b>
Mr Kalilou OUTTARA	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

Mr Mamadou TRAORE

Gynéco-Obstétrique

### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aïda SOW

Gynéco-Obstétrique

Mr Salif DIAKITE

Gynéco-Obstétrique

Mr Filifing SISSOKO

Chirurgie Générale

Mr Sekou SIDIBE

Orthopédie – Traumatologie

Mr Abdoulaye DIALLO

Anesthésie - Réanimation

Mr Tiéman COULIBALY

Orthopédie – Traumatologie

Mme TRAORE J. THOMAS

Ophtalmologie

### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE

Gynéco-Obstétrique

Mr Sadio YENA

Chirurgie Générale et Traumatologie

Mr Issa DIARRA

Gynéco-obstétrique

Mr Youssouf COULIBALY

Anesthésie -Réanimation

Mr Samba Karim TIMBO

ORL

Mme TOGOLA Fanta KONIPO

ORL

Mr Zimogo Zié SANOGO

Chirurgie Générale

### 5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mme Diénéba DOUMBIA

Anesthésie-Réanimation

Mr Mamadou L. DIOBANA

Stomatologie

Mr Nouhoum ONGOIBA

Anatomie & Chirurgie Générale

Mr Zanafon OUATTARA

Urologie

Mr Adama SANGARE

Orthopédie-Traumatologie

Mr Sanoussi BAMANI

Ophtalmologie

Mr Doulaye SACKO

Ophtalmologie

Mr Ibrahim ALWATA

Orthopédie- Traumatologie

Mr Lamine TRAORE

Ophtalmologie

Mr Mady MAKALOU

Orthopédie-Traumatologie

Mr Aly TEMBELY

Urologie

Mr Niani MOUNKORO

Gynécologie-Obstétrique

Mr Tiemoko D. COULIBALY

Odontologie

Mr Souleymane TOGORA

Odontologie

Mr Mohamed KEITA

ORL

## D.E.R DES SCIENCES FONDAMENTALES

### 1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO

Chimie Générale & Minérale

Mr Siné BAYO

Anatomie-Pathologie-Histoemryologie

Mr Amadou DIALLO

Biologie

Mr Moussa HARAMA

Chimie Organique

Mr Ogobara DOUMBO

Parasitologie- Mycologie

### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE

Chimie Organique

Mr Anatole TOUNKARA

Immunologie **Chef de D.E.R**

Mr Amadou TOURE

Histoembryologie

Mr Flabou BOUGOUDOGO  
Mr Amagana DOLO

Bactériologie-Virologie  
Parasitologie

### **3. MAITRES DE CONFERNCES**

Mr Bakary M. CISSE  
Mr Abdourahamane S. MAIGA  
Mr Adama DIARRA  
Mr Mamadou KONE  
Mr Massa SANOGO  
Mr Mamadou CISSE  
Mr Sekou F.M. TRAORE  
MR Abdoulaye DABO  
Mr Ibrahim I. MAIGA

Biochimie  
Parasitologie  
Physiologie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Biologie  
Entomologie médicale  
Malacologie-Biologie animale  
Bactériologie - Virologie

### **4. MAITRES ASSISTANTS**

Mr Abdourahamane TOUNKARA  
Mr Moussa Issa DIARRA  
Mr Kaourou DOUCOURE  
Mr Bouréma KOURIBA  
Mr Souleymane DIALLO  
Mr Cheik Bougadari TRAORE  
Mr Lassana DOUMBIA  
Mr Mounirou BABY  
Mr Mahamadou A. THERA

Biochimie  
Biophysique  
Biologie  
Immunologie  
Bactériologie-Virologie  
Anatomie-Pathologie  
Chimie Organique  
Hématologie  
Parasitologie

### **5. ASSISTANTS**

Mr Mangara M. BAGAYOGO  
Mr Guimogo DOLO  
Mr Abdoulaye TOURE  
Mr Djibril SANGARE  
Mr Mouctar DIALLO  
Mr Boubacar TRAORE  
Mr Bokary Y. SACKO

Entomologie Moléculaire Médicale  
Entomologie Moléculaire Médicale  
Entomologie moléculaire médicale  
Entomologie Moléculaire Médicale  
Biologie parasitologie  
Immunologie  
Biochimie

## **D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES**

### **1. PROFESSEURS**

Mr Abdoulaye Ag RHALY  
Mr Mamadou K. TOURE  
Mr Mahamane MAIGA  
Mr Baba KOUMARE  
Mr Moussa TRAORE  
Mr Issa TRAORE  
Mr Mamadou M. KEITA  
Mr Hamar A. TRAORE  
Mr Dapa Aly DIALLO  
Mr Moussa Y. MAIGA

Médecine Interne  
Cardiologie  
Néphrologie  
Psychiatrie **Chef de D.E.R**  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Médecine Interne  
Hématologie  
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-Léprologie
Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne

## **3. MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie

## **4. MAITRES ASSISTANTS**

Mme Tatiana KEITA	Pédiatrie
Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses

## **5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE**

Mr Bou DIABATE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
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	Hépto-Gastro -Entérologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépto-Gastro-Entérologie
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mr Soungalo DAO	Maladies Infectieuses
Mr Cheick Oumar GUINTO	Néphrologie

## **D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

### **1. PROFESSEURS**

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

## **2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Ousmane DOUMBIA Pharmacie Chimique  
Mr Drissa DIALLO Matières Médicales

## **3. MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Boulkassoum HAIDARA Législation  
Mr Elimane MARIKO Pharmacologie

## **4. MAITRES ASSISTANTS**

Mr Benoît KOUMARE Chimie Analytique  
Mr Alou KEITA Galénique  
Mr Ababacar I. MAIGA Toxicologie  
Mr Yaya KANE Galénique  
Mme Rokia SANOGO Phamacognosie

## **5. ASSISTANTS**

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 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  
Mr Modibo DIARRA  
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA  
Mr Mahamadou TRAORE  
Mr Yaya COULIBALY

Mathématiques  
Nutrition  
Hygiène du Milieu  
Génétique  
Législation

### **ENSEIGNANTS EN MISSION**

Pr. Doudou BA  
Pr. Babacar FAYE  
Pr. Eric PICHARD  
Pr. Mounirou CISS  
Pr. Amadou Papa DIOP

Bromatologie  
Pharmacodynamie  
Pathologie Infectieuse  
Hydrologie  
Biochimie



DEDICACES

REMERCIEMENTS

## **DEDICACES :**

Je dédie ce travail à :

### **Ma mère Rokia KONE :**

Ce travail est l'aboutissement de tes efforts et de ton soutien. C'est à toi que nous devons toute notre éducation. Nous prions Dieu pour qu'il nous donne la force de te rendre juste un peu de tout ce que nous te devons, Amen.

### **Mon père Broulaye DIARRA :**

Tu n'as jamais ménagé tes efforts pour que nous bénéficions d'une instruction de qualité. Ton humilité et ton courage nous servent d'exemples. Tes conseils nous ont aidé à surmonter plusieurs difficultés. C'est l'occasion pour nous de te témoigner toute notre reconnaissance. Puisse Alla te garder aussi longtemps que possible près de nous.

Merci ' Boi '.

### **Ma marâtre Kadiatou TRAORE dite Djatou :**

Pour moi, Rokia KONE et toi, vous ne faites qu'une, car tu nous as toujours traités avec amour et indifférence. Ta culture de l'entente et la cohésion familiale nous honore. Merci pour tout.

**Ma femme Diahara TOURE :** Pour tous les moments difficiles passés ensemble.

**Mes enfants:** El-Mahoulid Bakary Junior et Moussa dit Abdoul Moubdiyou : Mes bénédictions et mes encouragements. Puisse ce travail vous servir d'exemple.

### **Mes frères :**

Oumar, Bakary dit Tièkôrôba, Zoumana, Sibiri dit Ladj, Sory Ibrahim dit Boi et Souleymane : En ces moments mémorables, je voudrais vous témoigner tout mon attachement à la cause familiale.

### **Mes sœurs :**

Djènèba dite Djènèbani, Aissata, Aminata, Adiaratou, Fatoumata dite Fatouma, Awa, Salimatou dite Bato, et Fatoumata.

### **Mes oncles:**

Moussa Koné *in memorium*, Bakary Diarra, Zoumana Diarra *in memorium*, Tièmôkô Coulibaly, Dramane, Daouda et Karim Diarra.

### **Mes tantes:**

Mariam Doumbia, Korotoumou Diarra, Sanata Ballo, Bintou Sidibé, Assétou Konaté, Aminata Samaké et Kankou Camara.

**Mes cousins:**

Sékou, Soumaila, Solo, Tidiane, Abdoulaye, et Moussa Diarra, Sory Ibrahim Koné dit Boi, Harouna Coulibaly, Vieux Traoré.

**Mes cousines:** Maratou, Bintou, Djènèba dite Maman, Maï, Sata Diarra.

**Ma grand-mère :** Kadia Koné

**Mes amis :** Soumaila Diallo, Bamori Coulibaly, Souleymane Doumbia, Aminata Ousmane Traoré, Makan, Niang, Tangara, Awa Samaké, Mariétou, Modibo Barry, Awa Sanogo, Marc, Moussa Doumbia, Bouacar Sagaré, Dramane N'Tji Fomba.

**Oumar Traoré.**

**Les familles Diarra à Sanankoroba et Bamako.**

**L'association des élèves et étudiants du Mali (AEEM).**

**L'association des ressortissants de Sanankoroba à Bamako et Kati**

**Tous les membres du 'grin Etoile' de Baco-djicoroni**

**Tous les membres du 'grin La Place' de Sabalibougou**

**Amnistie Internationale-Mali.**

## REMERCIEMENTS

Nous remercions tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail principalement :

**L'Etat malien** pour nous avoir permis d'avoir la bourse depuis la 10<sup>è</sup> année du lycée jusqu'à la fin de ce travail.

**L'université d'Oslo** pour son aide matérielle.

**Mon tonton Moussa Koné:** Tu nous as quittés en septembre 1998 à notre grande affection. Tu t'es beaucoup battu pour que nous ayions une brillante carrière scolaire et nous t'en sommes reconnaissants. Par ailleurs, je te demande de me pardonner pour n'avoir pas suivi ton choix (ingénierie) et surtout de ne pas être à la hauteur de ce que tu attendais de moi. Nous prions Dieu de te recevoir dans son paradis, Amen.

**Mon oncle Bakary Diarra** pour m'avoir soutenu et aimé comme ton propre fils.

**Mon frère Tièkôrôba** pour tout ce que tu as fait pour moi, je ne saurais trouver les mots justes pour te remercier.

**Sergent chef Adama Ballo :** Les mots me manquent pour te remercier pour toute votre aide.

**Ma tante Mme Samaké Siata Diarra :** Merci pour ton aide financière.

**Docteur Chlotilde Ky pharmacienne de la pharmacie «Ky Michel» :** Pour votre soutien matériel surtout quand j'étais très malade.

**Tout le personnel de la Coopération Pharmaceutique du Mali (COPHARMA):** Pour l'esprit de bonne collaboration tout au long de mon séjour.

**Docteur Mammadou Diarra** pharmacien de la pharmacie «Baba Diarra».

**Monsieur Ouodiouma Traoré** à l'agence comptable du rectorat de l'université de Bamako.

**Docteur Broulaye Traoré** pédiatre au CHU Gabriel Touré.

**Monsieur Adama Sall** directeur administratif et financier du ministère de l'industrie et du commerce.

**Monsieur Kalifa Coulibaly** à l'ONG «World Education».

**Docteur Seydina Diakité** pour le soutien matériel.

**Sanata Ballo et son mari Tièmôkô Coulibaly au Point G** pour leur accueil.

**Tout le corps professoral de la FMPOS** pour les riches enseignements que nous avons reçu.

**Tous mes enseignants du fondamental** particulièrement messieurs Moussa Sory Koné *in memorium*, Dramane Camara, Dabo et Sangaré.

**Mes maîtres du lycée** principalement messieurs Sanogo, Samaké (surveillant général du Lycée Makan Diabaté) et Cissé.

**Professeurs:** Amadou Diallo, Drissa Diallo, Moussa Harama, Babacar Faye, Gaoussou Kanouté, Elimane Mariko et **Docteurs** Rokia Sanogo: Pour nous avoir donné goût aux sciences pharmaceutiques.

**Tout le personnel du Département Médecine Traditionnel (DMT)** notamment messieurs Fagnan Sanogo, Famolo Diarra, Seydou Dembélé et Tonton Kassim.

**Toute ‘La Place’** notamment Docteur Hamidou Coulibaly dit Ag, Boubacar Bagayogo dit Dossolo, Harouna Konaté, Mamoutou Thiéro, Lassi Doumbia, Ely Théra, Madou Samaké.

**Solo et Vieux à Baco-djicoroni.**

**Tout le personnel de l’ASSACOSAB I**

**La promotion 99-2005 de la section pharmacie de la FMPOS**

**Mes camarades de chambre à l’internat de la FMPOS :** Mamadou Cissouma, Siaka Dembélé, Aboubacar Bouaré, Ousmane Cissé dit Pape, Ousmane Cissé dit ‘Vieux’, Yacouba Traoré, Ballo et tous les autres.

**Tous les membres des comités AEEM** du lycée Massa Makan Diabaté de Baco-djicoroni ( 1996-97 et 1998-99) et de la FMPOS (2001-02)

**Tous les militants de l’AEEM :** « Oser lutter c’est oser vaincre ... »

**Tous les militants de l’Etat major ‘Les Bâtisseurs de la FMPOS’.**

**Docteur Moussa Doumbia.**

**Mes aînés académiques :** Docteurs Moussa Doumbia, Seydou Fané, Oumar Guindo, Oumar Kassogué, Boubacar Bouaré, Binta Timbo, Sory Diallo, Colette Ekoumou.

**Mes camarades internes du DMT** Oumar Sidibé, Dominique Arama, Mamou Diabaté, Issiaka Guindo, Sira Bah, Aminata Niaré, Mariam Traoré, Saadatou Mhamane Daddi, Halima Sambo: Pour toute la solidarité qui a prévalu durant nos travaux. Puisse Dieu nous aider dans nos futures entreprises.

**Ma cadette interne du DMT** Aminata Tounkara.

**Mes camarades étudiants:** Adama Dahirou N’Diaye, Awa Traoré, Drissa Sidibé.

**Docteur Adama Sidibé.**

**Tous les membres de la Troupe Artistique et Culturelle Bakary Ladji Goita**

**(TABALAG) de la FMPOS** en particulier Docteurs Bruno Boro, Hamidou, Dramé, Fatoumata Maiga, Fatoumata Komou et Cheick Traoré et Sekou, Mamoud et Bandiougou.

## **REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY :**

**A notre maître et président du jury, Professeur Gaoussou KANOUTE.**

**Professeur titulaire en chimie analytique,**

**Ancien Directeur de l'hôpital national du point G,**

**Ancien Directeur de Cabinet au Ministère de la Santé**

**Ancien Inspecteur de la santé,**

**Directeur du laboratoire national de la santé,**

**Chef du DER des sciences pharmaceutiques.**

Cher maître,

C'est un réel plaisir pour nous que vous acceptiez de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vos qualités scientifiques nous ont fascinés dès nos premiers pas dans cette faculté.

Veillez recevoir ici l'expression de notre plus grande considération.

**A notre maître et juge, Docteur Aly TEMBELY :**

**Assistant Chef de Clinique,**

**Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,**

**Chirurgien Spécialiste en Andrologie Urologie.**

Cher maître,

C'est avec spontanéité que vous avez accepté de juger ce travail. Votre contribution a beaucoup apporté à ce travail.

Nous vous prions d'accepter l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

**A notre maître et co-directrice de thèse, Docteur Rokia SANOGO**

**Maître Assistante en pharmacognosie,**

Votre dynamisme, votre goût au travail et votre abnégation nous inspirent à plus d'un titre.

Nous avons apprécié vos qualités humaines à travers disponibilité et aides financière et matérielle tout au long de ce travail qui est par ailleurs le vôtre.

Cher maître, soyez rassurer de notre plus grande reconnaissance.

**A notre maître et directeur de thèse, Professeur Drissa DIALLO :**  
**Maître de conférence agrégé en pharmacognosie,**  
**Chef du Département Médecine Traditionnelle (DMT) de l'Institut National de**  
**Recherche en Santé Publique (INRSP),**  
**Enseignant missionnaire à l'université I d'Oslo et l'université de Brazzaville.**

Cher maître,

Les enseignements que nous avons reçus de vous nous honorent. Votre faculté de synthèse et vos qualités intellectuelles nous ont beaucoup séduit. Vous nous avez appris la rigueur dans le travail et la grandeur d'esprit. Nous vous remercions pour votre patience et votre indulgence à notre égard.

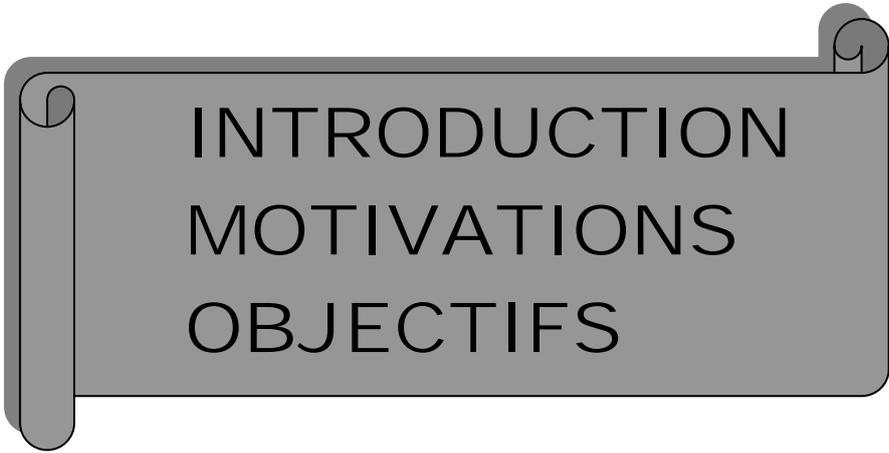
Acceptez cher maître l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

## Sommaire :

	<b>Pages</b>
<b>I- Première partie</b>	
1- Introduction.....	2
2- Motivations .....	4
3- Objectifs .....	4
<b>II- Rappels anatomiques et physiologiques de la prostate.....</b>	<b>6</b>
.1- Anatomie de la prostate.....	6
.2- Physiologie de la prostate .....	8
.3- Etude clinique de l'hypertrophie bénigne de la prostate .....	12
.4- Traitement .....	16
1.4.1- Traitement médical .....	16
1.4.2- Hormonothérapie .....	18
1.4.3- Traitement des complications .....	18
1.4.4- Plantes sources de médicaments utilisés dans le traitement de l'HP	19
2- L'inflammation .....	23
2.1- Physiologie de la réaction inflammatoire .....	23
2.2- Appréciation de l'activité anti-inflammatoire .....	28
2.3- Anti-inflammatoires conventionnels .....	29
2.4- Plantes à activité anti-inflammatoire .....	37
3- La douleur .....	37
3.1- Physiologie de la douleur .....	37
3.2- Evaluation de la douleur .....	38
3.3- Traitement conventionnel de la douleur .....	39
3.4- Plantes à activité antalgique .....	44
4- Les antioxydants .....	44
5- Etude la toxicité .....	51
6- Monographie des plantes .....	61
6.1- <i>Acanthospermum hispidum</i> .....	61
6.2- <i>Curculigo pilosa</i> .....	66
<b>III- Notre Etude .....</b>	<b>71</b>
1- Méthodologie .....	72
1.1- Choix des plantes .....	72
1.2- Expérimentation .....	72
1.3- Matériel végétal .....	72
1.4- Standardisation de la dose thérapeutique .....	73
1.5- Contrôle de qualité .....	74

1.5-	Contrôle de qualité .....	74
1.6-	Extractions .....	78
1.7-	Réactions de caractérisation .....	80
1.8-	Chromatographie sur couche mince (CCM) .....	84
1.9-	Test biologiques .....	86
1.9.1-	Test antioxydant : test in vitro .....	86
1.9.2-	Test in vivo: toxicité, antalgique, anti-inflammatoire .....	86
2-	Résultats .....	93
2.1-	Matières premières .....	93
2.2-	Standardisation de la dose thérapeutique .....	93
2.3-	Dosages.....	93
2.4-	Extractions .....	94
2.5-	Réactions de caractérisation .....	95
2.6-	Chromatographie sur couche mince (CCM) .....	99
2.7-	Tests biologiques .....	104
3-	Commentaires et discussions .....	109
4-	Conclusion .....	114
	Références bibliographiques .....	115
	Annexes .....	126
	Fiche signalétique .....	129
	Serment de Galien .....	130





INTRODUCTION  
MOTIVATIONS  
OBJECTIFS

## **1- Introduction :**

Au Mali comme partout en Afrique, la médecine traditionnelle constitue une composante très importante du patrimoine culturel. Profondément ancrée dans l'histoire, dans la culture et les croyances des populations, elle détermine les aptitudes et les comportements face aux événements personnels, familiaux et sociaux de la vie quotidienne. Elle concerne des modèles traditionnels de santé et de maladie, l'identification des causes et des symptômes du déséquilibre physique, mental, social et spirituel affectant l'individu et la société (PNMT, 2005).

Selon l'OMS, plus de 80% des populations africaines utilisent les ressources de la médecine traditionnelle pour les soins de santé de base (OMS, 2001).

Le Département de Médecine Traditionnelle (DMT) de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP) œuvre pour la valorisation et la promotion de la médecine traditionnelle à travers des recherches basées sur des techniques modernes capables d'expliquer scientifiquement les vertus thérapeutiques des plantes médicinales. Ces techniques mettent en jeu des études phytochimiques, le dosage de certains paramètres physico-chimiques et l'extraction des substances actives de la drogue permettant ainsi les tests sur les animaux de laboratoire. Des études cliniques sont aussi menées surtout lorsque le médicament doit être mis sur le marché. Ainsi, des investigations ont mené à la réalisation de sept médicaments traditionnels améliorés (MTA) : Balembo sirop adulte et enfant (Antitussifs), Dysentral sachets (antiamibien), Gastrosédal sachet (antiulcéreux), Hépatisane sachets (cholérétique), Laxa Cassia sachets (laxatif), Malarial sachets (antipaludique) et Psorospermine pommade (antieczémateux). Des travaux sont en cours pour trouver d'autres MTA afin de couvrir les pathologies les plus fréquentes au Mali.

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) encore appelée hyperplasie de la prostate ou adénome de la prostate est une tumeur bénigne qui se développe au dépens de tous les éléments de la prostate crâniale et entraîne des troubles mictionnels chez 50% des individus âgés de plus 50 ans (Mallé, 1983) et son incidence augmente avec l'âge. Ainsi, 70% des hommes âgés de 70 ans et 80% des 80 ans ont la chance de développer un adénome prostatique au cours de leur existence (Alken, 1984). Selon Andrieu et Colonna (Andrieu et Colonna, 1997), dans les pays industrialisés, l'HBP arrive au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> rang des tumeurs masculines et son incidence ne cesse d'augmenter. En France, c'est la 2<sup>e</sup> cause d'opération

chez les populations du troisième âge après la cataracte. Aux Etats Unis, on estime que les coûts annuels des visites médicales et des hospitalisations liées à l'adénome de la prostate sont de l'ordre de 3 milliards de dollars (Hostettmann, 1997).

Au Mali, l'adénomectomie constitue la première cause de chirurgie en urologie (Mallé, 1984; Simaga, 1990; Noutacdie, 1999; Bolézogola, 2002; Traoré, 2004 et Touré, 2005).

Face à l'augmentation de l'espérance de vie (liée aux progrès de la médecine) et le coût élevé des médicaments modernes actuels utilisés dans le traitement de l'HBP, il est nécessaire de trouver d'autres solutions alternatives d'autant plus que la plupart des médicaments dans ce domaine sont d'origine naturelle (Extraits de *Serenoa repens* et *Prunus africana*). C'est ainsi que notre travail concerne l'étude de *Curculigo pilosa* (Schum. et Thonn.) Engl.

(Hypoxidaceae) et une recette traditionnelle à base de *Acanthospermum hispidum* DC.

(Asteraceae) utilisées dans le traitement traditionnel de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

## **2- MOTIVATIONS :**

Nos motivations ont été entre autres :

- Forte prévalence de l'hypertrophie de la prostate dans la population du troisième âge,
- Coût élevé et difficulté d'accès aux médicaments conventionnels utilisés dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate et l'origine végétale pour la plupart des cas,
- Forte orientation des populations vers la médecine traditionnelle et sa grande accessibilité,
- Nécessité de promotion et de valorisation de la médecine traditionnelle par l'évaluation d'une recette traditionnelle qui a soulagé certains patients souffrant de l'hypertrophie de la prostate.

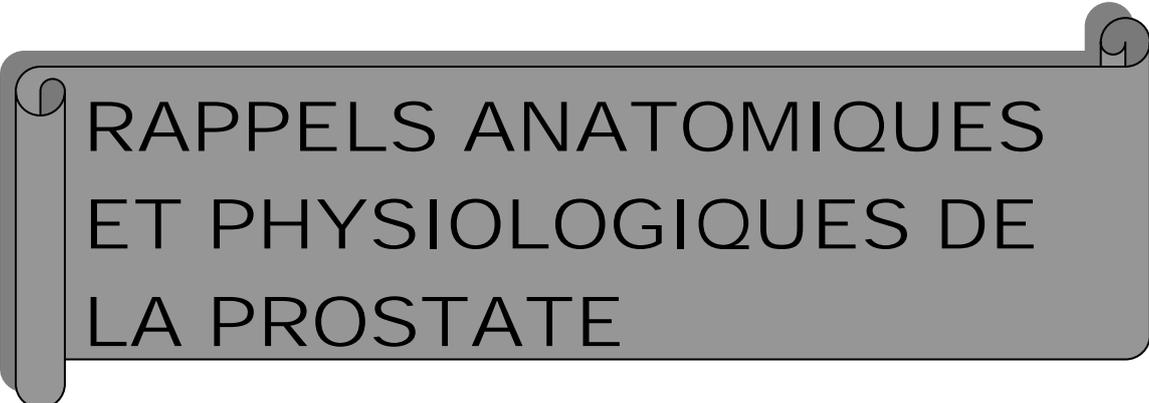
## **3- OBJECTIFS**

### ✓ **Objectif général :**

Etudier la phytochimie et les activités biologiques de *Curculigo pilosa* et *Acanthospermum hispidum*, deux plantes utilisées dans le traitement de l'hypertrophie de la prostate.

### ✓ **Objectifs spécifiques**

- Identifier les différents groupes chimiques présents dans le rhizome de *Curculigo pilosa* et les parties aériennes de *Acanthospermum hispidum*,
- Déterminer l'activité antioxydante des extraits aqueux et hydroalcooliques du rhizome de *C. pilosa* et les parties aériennes de *A. hispidum*,
- Déterminer la dose létale 50 (DL<sub>50</sub>) du décocté de *A. hispidum*,
- Déterminer l'activité antalgique du décocté de *A. hispidum*,
- Déterminer l'activité anti-inflammatoire du décocté de *A. hispidum*.



RAPPELS ANATOMIQUES  
ET PHYSIOLOGIQUES DE  
LA PROSTATE

## **1- Rappels sur l'adénome de la prostate :**

### **1.1-Anatomie de la prostate :**

**1.1.1- Situation :** La prostate est une glande située dans la partie antérieure de la zone viscérale du pelvis entre :

- en haut : la vessie
- en bas : le plancher périnéal
- en arrière le rectum
- en avant : la symphyse pubienne.

### **1.1.2- Dimensions moyennes chez l'adulte :**

La prostate s'accroît et n'est vraiment développée qu'à la puberté.

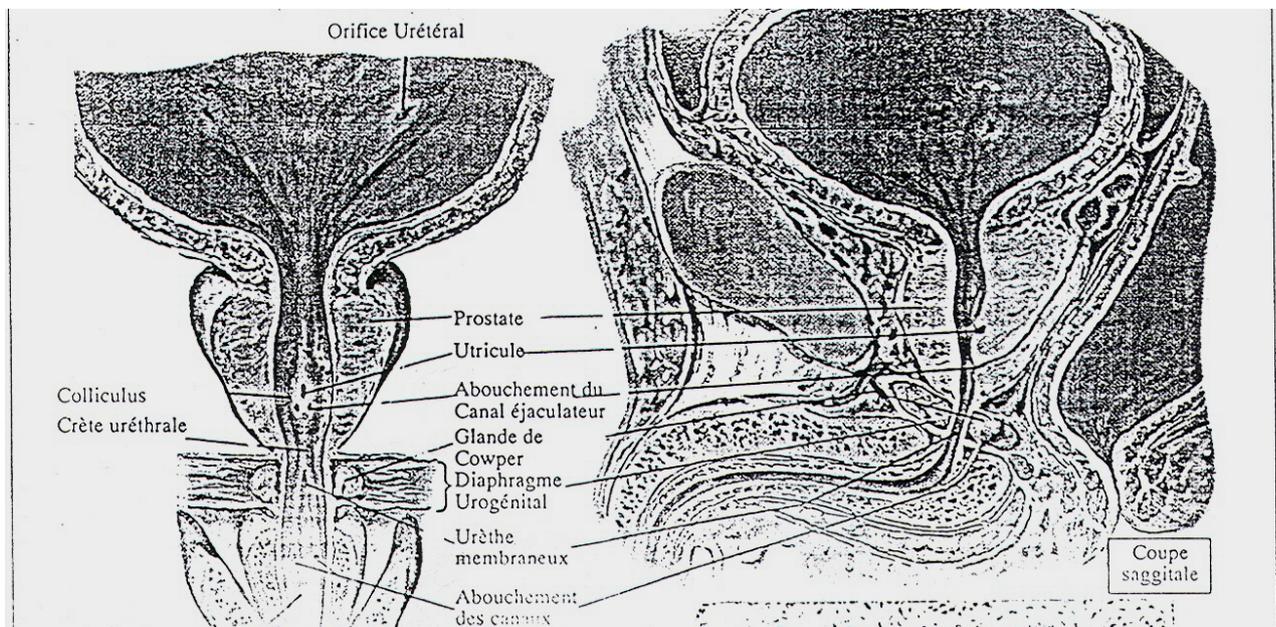
Ces dimensions sont les suivantes :

- Hauteur : 2,5 à 3 cm
- Largeur à la base : 4 cm
- Epaisseur à la base : 4 cm
- Poids : 25 g
- 

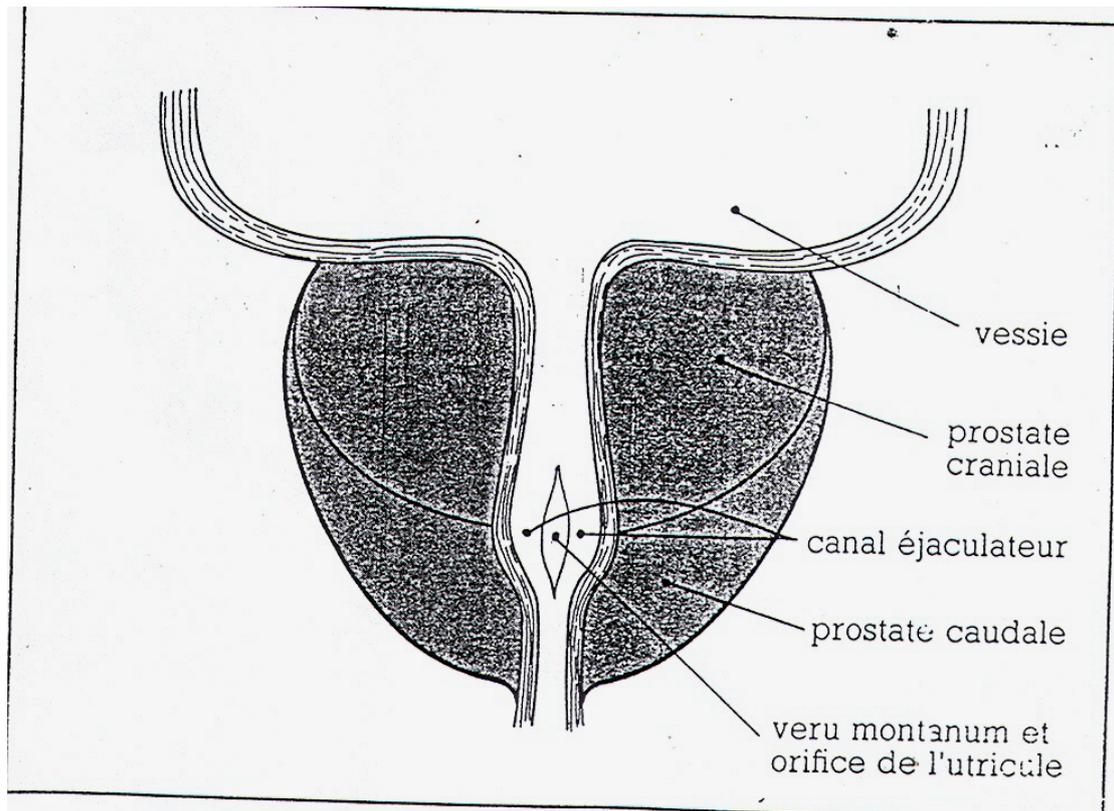
### **1.1.3- Rapports :**

La prostate est enveloppée par une lame cellulaire qui entoure la capsule propre. Elle est aussi entourée :

- En avant par le ligament pubo-prostatique,
- En bas par le ligament prostatique,
- En arrière par le fascia recto-vésical de Dénonvillier.



**Figure 1:** Coupes frontale et sagittale de la prostate.

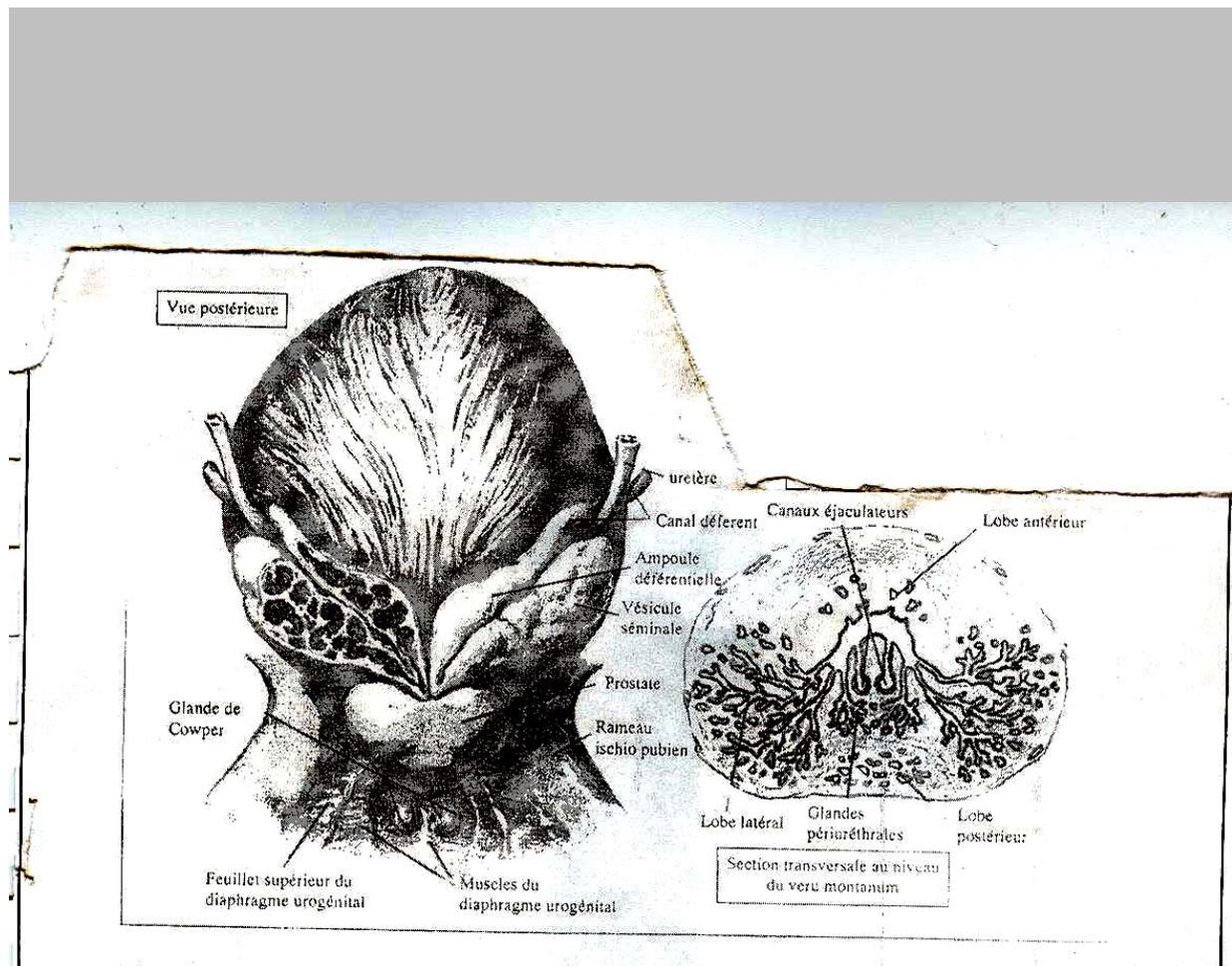


**Figure 2 :** Coupe vertico-transversale de la prostate

La prostate peut être divisée en deux parties:

- ✓ Une partie centrale entourant l'urètre
- ✓ Et une partie plus périphérique.

La prostate est composée d'un ensemble d'éléments appelés lobules. Ces lobules sont formés d'un tissu de soutien contenant des fibres musculaires lisses, des vaisseaux sanguins et des terminaisons nerveuses, ainsi que des formations glandulaires qui secrètent le liquide prostatique. La prostate contient les canaux éjaculateurs. L'urètre, dans cette portion prostatique, est entouré de deux sphincters (anneaux musculaires), l'un à l'entrée, l'autre à la sortie.



**Figure 3** : Structure et localisation de la prostate

## 1.2- Physiologie de la prostate :

### 1.2.1- Protéines :

#### 1.2.1.1- Antigène spécifique de la prostate (PSA) : (Andrieu et Colonna, 1997)

Découvert en 1987, le PSA est devenu le marqueur biologique de la pathologie prostatique. Protéine sécrétée par les cellules épithéliales de la prostate vers le liquide séminal formant une partie de l'éjaculat, le PSA a pour rôle essentiel de liquéfier le sperme. Une partie de cette sécrétion va passer dans le sang. Le PSA d'abord à l'état de protéine libre (PSA libre), va se complexer dans une proportion de 90% aux protéines sériques (macroglobuline ou microglobuline). Le PSA total (formes libre et complexée aux protéines) peut être dosé par méthodes radioimmunologiques ou immunoenzymatiques. Il existe en Europe plus de 60 trousse d'immunodosage du PSA sérique. Toutes n'ont pas la même valeur de normalité et un même patient peut avoir des résultats différents en fonction de la trousse utilisée. Il apparaît donc souhaitable compte tenu de ces différences que le patient bénéficie tout au long de l'évolution de sa maladie prostatique de la même trousse d'immunodosage afin d'éviter des erreurs d'interprétation. Le dosage du PSA peut être modifié par certains facteurs.

**Tableau I: Facteurs influençant le taux de PSA**

Facteurs	Modification du PSA sérique	Recommandations
TR	Non	-
Massage prostatique	Oui	Attendre 3 jours
Echographie endorectale	Non	-
Ejaculation	Oui	Attendre 2 jours
Prostatite	Oui	Attendre 4-6 semaines
Sonde urinaire/fibroscopie/ cystoscopie	Non	-
Rétention urinaire	Oui	Attendre 7 jours
Biopsies prostatiques	Oui	Attendre 6 semaines
Résection prostatique	Oui	Attendre 6 semaines

**PSA élevé et hypertrophie prostatique :**

Utilisé comme marqueur tumoral de l'adénome de la prostate, il ne lui est pas spécifique puisque son taux peut être élevé dans le cancer ou dans la prostatite. L'adénome de prostate augmenterait le PSA de 0,3 à 0,5 ng/ml par gramme d'adénome alors que le cancer l'augmente de 3,5 à 5,6 ng/ml par gramme de cancer.

**PSA et suivi de l'hypertrophie de la prostate :**

Il présente un intérêt fondamental dans le suivi des patients aussi bien dans la phase de diagnostic précoce qu'après un traitement radical (recherche d'une récurrence) ou un traitement palliatif. L'augmentation répétée tous les 3 à 6 mois d'un dosage du PSA chez un patient doit faire évoquer la possibilité d'adénome.

**PSA rapporté à l'âge :**

La glande prostatique ayant tendance à augmenter de volume avec l'âge, certains auteurs préconisent l'interprétation du PSA en fonction de l'âge du patient avant de lui recommander la réalisation de biopsies de la prostate.

Les différentes valeurs du PSA sérique en fonction de l'âge sont rapportées dans le tableau II

**Tableau II:** Valeurs du PSA sérique en fonction de l'âge.

Age (ans)	Valeurs du PSA (ng/ml)
[40-50[	<2,5
[50-60[	<3,5
[60-70[	<4,5
>70	<6,5

#### **1.2.1.2- Autres protéines:**

Nous pouvons citer la phosphatase acide de la prostate (PAP) qui représente la protéine la plus abondante du fluide prostatique (25%) et la protéine de sécrétion prostatique (PSP) qui joue un rôle dans les phénomènes de capacitation et de reconnaissance (Dube, 1991).

#### **1.2.2-Physiologie hormonale de la prostate:**

##### **1.2.2.1- Généralités :**

Le développement et le fonctionnement de la glande prostatique sont principalement sous la dépendance des androgènes sécrétés par les testicules et les surrénales. Il s'agit essentiellement de la testostérone circulante. 92 à 95% des androgènes sont d'origine testiculaire et 3 à 7% sont d'origine surrénalienne.

Le testicule sécrète principalement la testostérone et l'androstènedione. Les surrénales sécrètent principalement l'androstènedione  $\Delta_4$  et le sulfate de dihydroépiandrostérone (SDHA).

La testostérone est sécrétée par les cellules de Leydig du testicule sous l'influence de la lutéostimuline (LH) qui est une hormone hypophysaire. La LH est elle-même sous la dépendance de la LH-RH (Luteinizing Hormone - Releasing Hormone), neuro-hormone formée au niveau de l'hypothalamus (figure 4).

Les androgènes surrénaliens sont sécrétés sous l'influence de l'ACTH qui est elle-même sous la dépendance d'un facteur de sécrétion hypothalamique, le GRF.

La prolactine, hormone hypophysaire, agit sur la prostate de deux façons:

- soit indirectement en stimulant la formation de testostérone et d'androgènes par les testicules et les surrénales,
- soit directement en potentialisant l'action de la testostérone sur le tissu prostatique.

## Action de la testostérone :

### ✓ Testostérone circulante

95% de la testostérone et de dihydro-testostérone plasmatique sont liées à une  $\beta$ -globuline plasmatique, la TeBG (testosterone binding globuline). Le taux de TeBG est augmenté par les œstrogènes.

Seule la partie libre (non liée à la TeBG) est active car pouvant traverser la membrane cytoplasmique.

### ✓ Dihydrotestostérone (DHT), métabolite actif de la testostérone:

La testostérone ne peut agir au niveau de la cellule qu'après transformation en DHT par la 5 alpha réductase (Figure 5).

La DHT est l'hormone principale isolée des noyaux cellulaires après administration de testostérone.

Les taux plasmatiques de la testostérone et de la DHT restent aux environs de 500 plus ou moins 20ng /100ml de 20 à 60ans. Après cet âge, le taux commence à baisser de façon graduelle et constante.

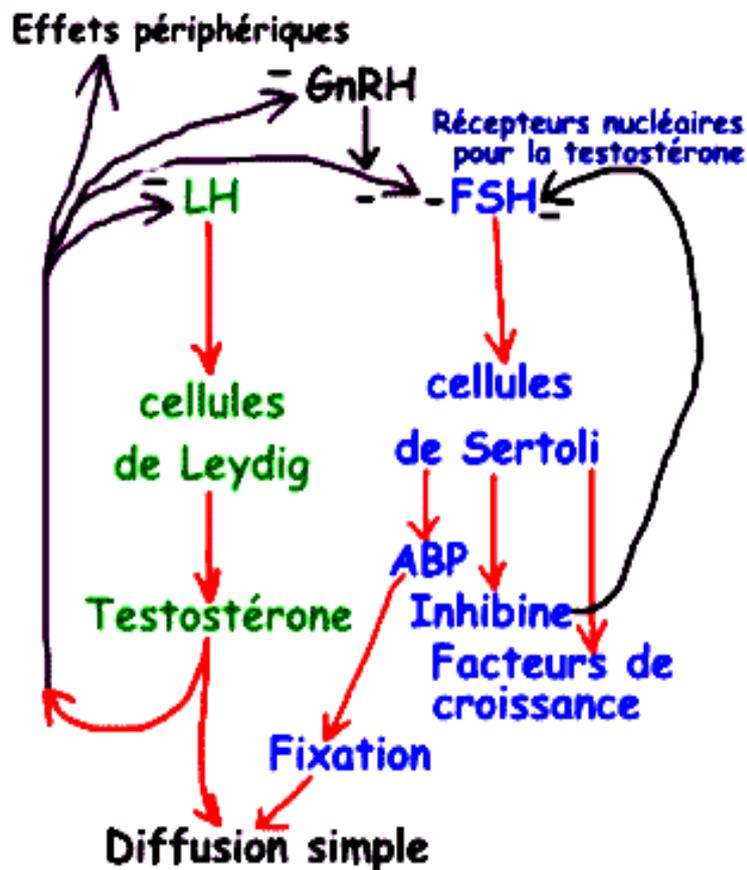
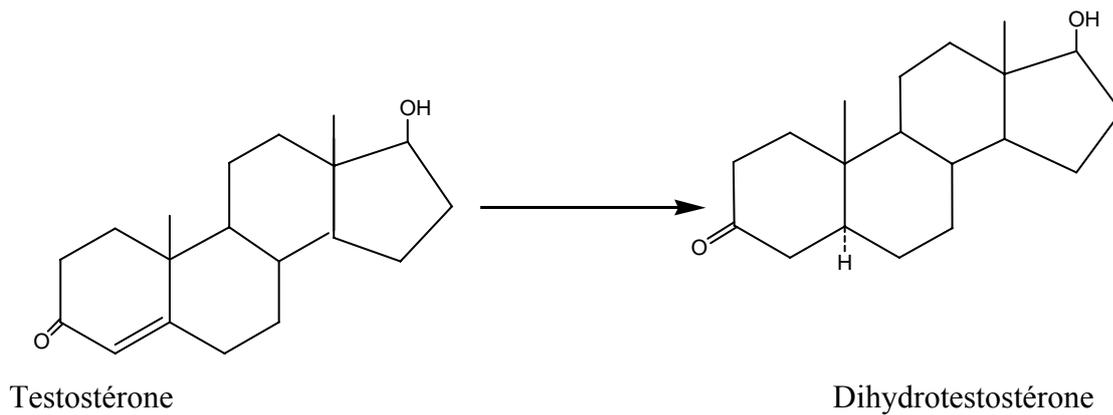


Figure 4: Mécanisme de sécrétion de la testostérone (Bolézogola, 2002 ; chu-rouen.fr, 2005)



**Figure 5:** Rôle de la 5 alpha réductase

### **1.3- Etude clinique de l’hypertrophie bénigne de la prostate :**

#### **1.3.1- Définition:**

C’est une tumeur bénigne qui se développe au dépens de tous les éléments de la prostate crâniale et entraîne des troubles mictionnels chez 50% des individus âgés de plus 50 ans (Mallé, 1983).

#### **1.3.2- Epidémiologie:**

L’hypertrophie de la prostate est l’une des tumeurs masculines les plus fréquentes. Dans les pays industrialisés, elle arrive au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> rang et son incidence ne cesse d’augmenter régulièrement (Andrieu et Colonna, 1997).

Au Mali, des études menées à l’hôpital national du point G ont montré que l’adénomectomie est de loin l’activité chirurgicale qui occupe le plus au service d’urologie (Mallé, 1983 ; Simaga, 1990; Noutacdie, 1999; Traoré, 2004 ; Touré, 2005). Aux USA, les habitudes alimentaires et sexuelles n’ont monté aucune influence sur la survenue de cette pathologie. Alors qu’au Mali, il a été démontré que le nombre de femmes n’avait pas d’impact sur l’apparition d’adénome prostatique (Bolézogola, 2002).

#### **Prévalence :(Jacqmin, 2005)**

La prévalence d’une affection est le pourcentage d’une population définie atteinte de cette affection lors de l’observation.

- L’HBP microscopique: Elle concerne 75 à 85 % des hommes de plus de 40 ans. Le développement de l’HBP est en relation directe avec l’âge ;
- L’HBP macroscopique: Elle est moins fréquente que l’HBP microscopique mais concerne tout de même 50% des hommes de plus de 50 ans ;

- L'HBP clinique: Elle est plus difficile à définir et correspond à l'ensemble des hommes qui présentent soit une HBP microscopique soit une HBP macroscopique et qui ont des signes fonctionnels du bas appareil urinaire rattachés à cette HBP. Ainsi le rapport HBP pathologique/HBP clinique varie selon les études de 3 à 1 ;
- L'HBP chirurgicale : c'est le pourcentage d'hommes opérés en raison d'une HBP. On admet qu'un homme de 40 ans a 37% de chances d'être opéré d'une HBP s'il atteint l'âge de 80 ans 80 000 adénomectomies prostatiques sont réalisées par an en France.

#### **Facteurs favorisants :(Jacqmin, 2005)**

- Les facteurs favorisants avérés sont l'âge et une imprégnation androgénique normale. En effet l'observation dans certains pays, de population d'eunuques castrés avant la puberté, a révélé que ces hommes ne développaient pas d'HBP.
- D'autres facteurs ont parfois été invoqués mais aucune base scientifique ne vient démontrer leur implication dans le développement de l'HBP. Il s'agit de la race, de l'environnement, de l'alimentation, des habitudes sexuelles.
- Pour d'autres facteurs enfin, il a été démontré qu'ils ne favorisaient pas le développement de l'HBP. Il s'agit du statut marital et du tabac.

### **1.3.3- Sémiologie fonctionnelle:**

#### **1.3.3.1- Troubles mictionnels**

La sémiologie fonctionnelle est dominée par les troubles mictionnels dont il faut souligner l'apparition extrêmement progressive, n'amenant souvent le patient à consulter un médecin que tardivement.

#### **Pollakiurie nocturne :**

La pollakiurie nocturne est le plus précoce et le plus fréquent de ces signes. Elle peut être modérée, obligeant un à deux levers nocturnes, mais elle peut être parfois plus importante, responsable alors d'une gêne fonctionnelle considérable.

#### **Dysurie :**

La dysurie est aussi tout à fait caractéristique:

- Elle s'installe aussi progressivement, est souvent, de ce fait, peu ou mal évaluée par les patients et ne sera objectivée de manière formelle que par les examens paracliniques, dont la débitmétrie.

- Dans certains cas, elle peut être masquée par une augmentation du travail vésical, compensant l'obstacle représenté par l'adénome par une hypertrophie considérable du muscle vésical permettant de garder un débit mictionnel sensiblement normal.

### **Impériosité mictionnelle :**

L'impériosité mictionnelle est aussi un des signes fréquemment révélateurs de l'adénome de prostate:

- Il s'agit parfois simplement de l'exagération de la pollakiurie nocturne rencontrée dans les adénomes de la prostate.
- Cette pollakiurie diurne, avec impériosité mictionnelle, peut aller jusqu'à la fuite d'urine, et il faudra alors savoir faire la part entre une impériosité, par instabilité du détrusor, déclenchée par l'épine irritative représentée par l'adénome de prostate et des fuites par regorgement.

### **Scores symptomatiques :**

Dans un souci d'uniformisation et de standardisation de la gêne fonctionnelle, il a été proposé, au cours des dernières années, l'utilisation de scores symptomatiques dont le plus répandu est l'IPSS ("International prostatic symptom score"). Ces échelles d'évaluation sont particulièrement intéressantes lors de la réalisation d'études visant à comparer l'efficacité de différents traitements médicamenteux ou instrumentaux, mais elles ne paraissent pas indispensables en pratique quotidienne.

#### **1.3.3.2-Complications révélatrices:**

L'adénome peut parfois aussi être révélée par des complications.

### **Infection urinaire:**

La plus fréquente de ces complications est l'infection urinaire. Cette infection urinaire, qui témoigne généralement d'une stagnation des urines vésicales avec adénomite, doit être parfaitement traitée et guérie avant toute exploration radiologique ou instrumentale rétrograde.

### **Rétention aiguë d'urine :**

La rétention aiguë d'urine est un accident aigu, brutal, observé relativement fréquemment dans l'évolution des adénomes de la prostate:

- le diagnostic en est facile chez un patient ayant envie d'uriner et dont tous les efforts pour le faire se soldent par un échec.
- l'examen physique retrouve un globe vésical extrêmement douloureux.

- il importe avant tout de drainer cette vessie pleine avant de faire un examen clinique complet.
- la rétention aiguë d'urine signe généralement l'heure de la chirurgie dans des délais rapides.

### **Insuffisance rénale par distension vésicale :**

Beaucoup plus rarement actuellement, l'adénome de la prostate peut se révéler à l'occasion de la découverte d'une insuffisance rénale par distension vésicale et du haut appareil du fait de l'obstacle représenté par cet adénome. Cette situation, souvent décrite sous le terme de "distendu à urines claires", doit rendre extrêmement prudent, notamment en ce qui concerne la vidange vésicale qui doit toujours se faire par la mise en place d'un cathéter sus-pubien; la pose d'une sonde urétrale étant formellement contre-indiquée du fait du risque de flambée infectieuse.

### **Evolution non traitée:**

L'évolution non traitée d'un adénome de la prostate va se faire vers l'aggravation de la symptomatologie fonctionnelle mictionnelle et généralement vers l'apparition d'une complication aiguë, qu'elle soit infectieuse ou à type de rétention aiguë d'urine.

C'est dire que, même si l'indication opératoire est rarement posée d'emblée chez des patients qui consultent pour un adénome de la prostate, ceux-ci doivent être surveillés régulièrement et c'est sur la modification de leur sémiologie fonctionnelle, sur l'aggravation de la débitmétrie et sur l'apparition éventuelle de retentissement vésical, ou sur le haut appareil de leur adénome, que la décision thérapeutique, éventuellement chirurgicale, sera prise.

## **1.4-Traitement :**

### **1.4.1-Traitement médical :**

Nous pouvons regrouper les agents pharmacologiques en deux grands groupes:

- Les médicaments agissant sur la composante fonctionnelle de l'HPB
- Les médicaments agissant par réduction du volume prostatique

Cependant, nous allons adopter la classification suivante:

#### **1.4.1.1- Les alpha bloquants:** ( Jardin, 1991 *in* Bolézogola, 2002; Jacqmin, 2005)

Les *alpha* bloquants ont vu leurs indications s'élargir au cours des dernières années. Ils agissent sur la composante fonctionnelle en réduisant la tension exercée sur l'urètre par les fibres musculaires lisses et n'ont aucun effet sur le volume de la glande.

Ils permettent très souvent l'obtention d'une amélioration de la débitmétrie et une diminution de la pollakiurie, notamment nocturne. Leur effet n'est cependant pas constant, certains malades y étant plus ou moins sensibles. Par ailleurs, leur effet s'épuise souvent avec le temps. Quelques exemples d'alpha bloquants:

- L'Afuzosine (Xatral<sup>R</sup> comprimé 2,5mg et Xatral<sup>R</sup> comprimé à libération prolongée 5mg, 10mg)
- La Tramsulosine (Josir<sup>R</sup>, Omix<sup>R</sup>)
- La Tetrazosine (Dysalfa<sup>R</sup>, Hytrie<sup>R</sup>)
- Moxisylyte (Carlytène<sup>R</sup>)

#### **1.4.1.2- Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase:** (Jacqmin, 2005)

Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase sont les plus récents des médicaments proposés dans le traitement médical de l'adénome de la prostate. Les meilleurs résultats sont obtenus sur une prostate de masse supérieure à 30 grammes.

Ils permettent d'obtenir une diminution du volume prostatique avec une amélioration des scores symptomatiques, mais ils ont des effets secondaires chez environ 5% des patients, à type d'impuissance.

Le plus connu est la finastéride (Chibro-proscar<sup>R</sup>).

#### **1.4.1.3-Décongestionnants pelviens :** (Isrin, 2001 ; Leriche,1992 *in* Bolézogola, 2002).

L'existence de 60% de lésions inflammatoires expliquerait leur efficacité dans les poussées congestives.

Les extraits végétaux sont beaucoup utilisés dans ce domaine et les plus connus sont:

- **L'extrait d'écorce de *Prunus africana*** Kalm. (Rosaceae):

Sans effet de type hormonal, il a une action antioedémateuse avec réduction de l'extravasation capillaire, renforce la sécrétion prostatique avec transformation de l'épithélium glandulaire. Il a également une action vésicale en diminuant l'excitabilité et la contractilité de la vessie hypertonique; et enfin augmente l'élasticité du détrusor

- **L'extrait lipidostérolique de *Serena repens*** Bartr (Arecaceae):

Il présente d'une part des propriétés d'inhibition non compétitive de la 5- $\alpha$  réductase, enzyme transformant la testostérone en dihydro-testostérone et d'autre part l'inhibition de

la formation des prostaglandines et des leucotriènes. Enfin, il freine la prolifération de cellules provenant d'hyperplasie prostatique et stimulées par des facteurs de croissance.

▪ **Autres extraits d'origines diverses:**

- ✓ Extrait orchitique du taureau (Prostatidause<sup>R</sup>)
- ✓ Extrait de prostate désalbuminée (Prostaveron<sup>R</sup>)
- ✓ Composés magnésiens (Pelvomagnesium<sup>R</sup>)

#### **1.4.2- Hormonothérapie:**

➤ **Castration médicale:** ( www.pharmacorama.com, 2005)

Les agonistes de la LH-RH inhibent la sécrétion testiculaire androgénique en bloquant la sécrétion de l'axe hypothalamo-hypogonadique. La régression du volume prostatique de 24,2 à 75%.

La baisse de la libido, l'impuissance sexuelle et la gynécomastie limitent leur indication.

Ce sont:

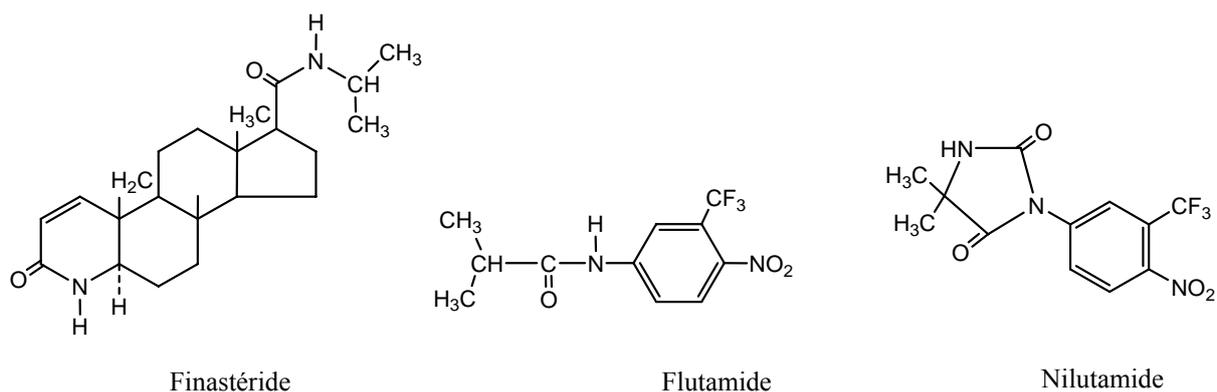
- La triptoréline
- La leuproréline
- La buséréline
- La goséréline

➤ **Antiandrogènes :** (www.pharmacorama.com, 2005)

Ils agissent en bloquant l'action de la testostérone au niveau des organes cibles, en particulier la prostate. Ces médicaments sont pris sous forme de comprimé. Les antiandrogène sont souvent utilisés en combinaison avec la castration chirurgicale ou la prescription d'analogues de LH-RH car ils bloquent ainsi la petite part de sécrétion de testostérone due aux glandes surrénales.

Nous pouvons citer entre autre:

- La cyptotérone acétate
- Le flutamide
- Le nilutamide
- Le bicalutamide.



**Figure 6 :** Structures de quelques molécules utilisées dans le traitement de l'HBP (www.pharmacorama.com, 2005).

#### **1.4.3- Traitement des complications: poussées infectieuses :**

Les poussées infectieuses par adénomite doivent être traitées par les antibiotiques avant toute exploration, notamment rétrograde.

\* Il est habituel, actuellement, de prescrire une quinolone (péfloxacine, ciprofloxacine ou ofloxacine) associée pendant 48 heures à deux "flashes" d'aminosides si le syndrome infectieux paraît sévère.

\* Certains auteurs préfèrent l'utilisation des céphalosporines injectables:

- Mais elles n'ont de pénétration intraprostatique que sur des glandes en poussée inflammatoire.

- Et le relais doit généralement être pris après quelques jours par une drogue à meilleure diffusion intracellulaire, telle qu'une quinolone ou le sulfaméthoxazole-triméthoprime.

La durée minimale de traitement d'une poussée infectieuse sur un adénome de la prostate doit être de 15 jours à 3 semaines.

#### **1.4.4- Plantes sources de médicaments utilisées dans le traitement de l'HBP :**

L'efficacité clinique des extraits de plantes sur l'amélioration des symptômes de l'HBP est reconnue depuis longtemps, surtout en Europe et plus particulièrement en Allemagne. Ils ont l'avantage de ne pas occasionner d'effets secondaires très marqués, hormis des troubles mineurs d'irritations gastriques. Les plantes suivantes peuvent réduire les symptômes de l'HBP chez certains, sans toutefois réduire la taille de la prostate : *Prunus africana* (*Pygeum*

*africanum*) et *Serena repens*, *Cucurbita pepo* (graines), *Urtica dioica* (racines), *Hypoxis rooperi* (tubercules) et surtout (Dreikorn et Schonhofer, 1995 ; Bracher, 1997).

**Tableau III:** Quelques plantes utilisées dans le traitement traditionnel de l’HBP : noms scientifiques, familles, parties utilisées et références bibliographiques.

Noms scientifiques	Familles	Parties utilisées	Références
<i>Elaeisis guineensis</i>	Araceae	Fruit	Adlercreutz et al., 2000
<i>Phoenix dactylifera</i>	Araceae	Fruit	Adlercreutz et al., 2000
<i>Beta vulgaris</i>	Chenopodiaceae	Rhizome	Adlercreutz et al., 2000
<i>Cucurbita pepo</i>	Cucurbitaceae	Graine	Bruneton, 1993 ; Hostettmann, 1997
<i>Erica multiflora</i>	Ericacées	Sommités fleuris	Boukef, 1986
<i>Hypoxis rooperi</i>	Hypoxidaceae	Rhizome	Boukef, 1986
<i>Pirus communis</i>	Rosacées	Fleur	Boukef, 1986
<i>Solanum tuberosa</i>	Solanaceae	Fruit	Adlercreutz et al., 2000
<i>Epilobium parviflorum</i>	Onagraceae	Racine	Hostettmann, 1997
<i>Urtica dioica</i>	Urticaceae	Racine	Hostettmann, 1997

#### **1.4.4.1- Monographie de deux plantes utilisées dans le traitement de l’HBP :**

##### **1.4.4.1.1- Prunus africana Kalm. :**

**Nom scientifique :** *Prunus africana* Kalm.

**Synonyme:** *Pygeum africanum* Hook.

**Famille :** Rosaceae

**Nom(s) commun(s) en Français :** *Pygeum*, prunier d'Afrique, amande amère.

**Nom(s) anglais :** African plum tree.

**Partie utilisée:** Ecorces de tronc.

## **Botanique :**

### ➤ **Description :**

Cette espèce forestière africaine se développe surtout dans les zones soumises à de fortes précipitations. C'est un grand arbre pouvant atteindre 30m de hauteur. Les feuilles elliptiques, faiblement acuminées, sont épaisses et coriaces. Les fleurs sont petites, blanches, 5-mères. Le fruit est un akène coriace, rouge, déprimé au sommet.

La drogue est constituée par l'écorce: rouge ou brun- foncée, elle dégage une faible odeur d'acide cyanhydrique (Iserin et *al.*, 2001).

### ➤ **Chimie**

L'analyse de l'extrait montre qu'il renferme une fraction lipidique (acides gras en C<sub>12</sub>-C<sub>24</sub>), des phytostérols ( $\beta$ -sitostérol libre et glucosilé ; campestérol) des acides triterpéniques pentacycliques et des alcones linéaires, des alcools (n-tétracosanol) et des tanins (Bruneton, 1993 ; Iserin et *al.*, 2001).

### ➤ **Pharmacologie :**

L'étude pharmacologique met en évidence une activité antioedémateuse, une augmentation de l'élasticité vésicale, une stimulation de la sécrétion prostatique et des modifications histologiques des cellules glandulaires (observées également sur des biopsies de l'Homme).

Non toxique, l'extrait diminue les concentrations plasmatiques en LH et en testostérone ; aucune action androgénique ni oestrogénique n'a été relevée (Bombardelli et Morazzoni, 1997 ; Iserin et *al.*, 2001).

### ➤ **Essais cliniques :**

Dépuis la fin des années 1970, de nombreux essais cliniques ont porté sur le prunier d'Afrique. Une synthèse publiée en 2002 s'est penchée sur 18 études à double insu, regroupant au total 1 562 sujets atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate. Dans l'ensemble, les résultats de ces essais ont démontré que le pygeum était nettement plus efficace qu'un placebo pour soulager les symptômes de cette affection (Ishani et *al.*, 2000; Wilt et *al.*, 2002).

L'étude à double insu contre placebo la mieux contrôlée (publiée en 1990) a été menée auprès de 263 sujets. Les résultats ont démontré une nette amélioration de la miction chez 65 % des sujets traités, comparativement à 31 % dans le groupe placebo (Barlet et *al.*, 1990).

Les résultats d'un essai mené en 1998 auprès de 85 sujets ayant pris un extrait de pygeum (Tadenan®) durant deux mois indiquent que les effets bénéfiques ont persisté durant un mois après la cessation du traitement (Breza et *al.*, 1998).

Des chercheurs italiens ont administré une double dose d'extrait de pygeum (200 mg par jour au lieu de 100 mg) à 18 sujets souffrant d'hypertrophie de la prostate ou de prostatite ainsi que des problèmes sexuels. Ils ont observé une amélioration de la fonction sexuelle chez les sujets, même si aucun accroissement des taux hormonaux n'a pu être mesuré (Carani, et *al.*, 1991). En effet, contrairement à plusieurs médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, l'extrait d'écorce de *Pygeum* ne semble pas agir au niveau hormonal (Rhodes et *al.*, 1993). Des essais sur les animaux indiquent que la plante exercerait plutôt une action anti-inflammatoire et inhiberait le développement des tissus responsables de l'hypertrophie prostatique (Yablonsky et *al.*, 1997 ; Szolnoki et *al.*, 2001).

Le *Pygeum* est souvent combiné à d'autres plantes pour combattre l'hyperplasie bénigne de la prostate, notamment le palmier nain, l'ortie et les graines de citrouille. Au cours d'un essai clinique, la prise quotidienne de 600 mg d'extrait d'ortie et de 50 mg d'extrait d'écorce de *Pygeum* a donné de bons résultats (Krzieski et *al.*, 1993).

➤ **Indications :**

L'hyperplasie bénigne de la prostate.

➤ **Dosages :**

Prendre un extrait standardisé (14 % de triterpènes et 0,5 % de n-docosanol) à raison de 100 mg par jour en une ou deux doses. La durée du traitement à l'extrait de *Pygeum* testée en études cliniques était de 64 jours, en moyenne (entre 30 et 122 jours) (Wilt et *al.*, 2002).

**1.4.4.1.2- *Serenoa repens* Bartr.:** (Bruneton, 1993 et Iserin et *al.*, 2001)

**Nom scientifique :** *Serenoa repens* Bartr.

**Synonyme :** *Sabal serrulata* Rohm. Et Schult.

**Famille :** Arecaceae

**Nom français :** Palmier nain

**Parties utilisées :** Baies (fruits).

➤ **Description botanique :**

Le palmier de Floride est un palmier à stipe monocaule assez court (0,5 à 2 m), «à feuille en éventail » d'un vert bleuté profondément fendues et portées par un pétiole garni sur les bords de petites aiguilles acérées, à petites fleurs groupées en spadice. Le fruit qui constitue la drogue est globuleux, monoséminé et bleuâtre à noir à maturité. L'espèce est spontanée dans les terrains sablonneux des Etats du sud des Etats Unis.

➤ **Chimie :**

Les fruits et graines sont riches en huile à triacylglycérols dont près de 50% des acides gras constitutifs ont 14 carbones ou moins. Ces acides gras notamment l'acide laurique se retrouvent dans l'extrait lipidostérolique qui contient en outre des alcanes ; des alcanols et des alcènes; des phytostérols (sitostérol; campestérol; cycloarténol) et de l'acide anthranilique.

➤ **Pharmacologie :**

La pharmacologie de l'extrait hexanique a fait l'objet de nombreux travaux. Chez la souris et le rat castré, il exerce un effet antiandrogène périphérique, conséquence de son interaction complexe avec le métabolisme et le mode d'action de la testostérone au niveau prostatique : inhibition de la 5- $\alpha$ -testostérone réductase et de la 3- $\alpha$ -cétostéroïde réductase et, pour cet extrait diminution *in vitro* et *in vivo*, de la liaison entre la DHT et ces récepteurs cytosoliques. L'extrait est également un inhibiteur compétitif de la fixation de la méthyltriénolone tritiée sur ces récepteurs alors que, sur le même modèle, le sitostérol et les huiles végétales sont inactifs. On note également que la fraction lipophile acide d'un extrait au dioxyde de carbone supercritique inhibe *in vitro* la cyclooxygénase et la lipoxygénase, ce qui pourrait expliquer l'activité anti-inflammatoire et antiœdémateuse.

➤ **Essais cliniques :**

La Commission E en Allemagne reconnaît l'efficacité des baies de palmier nain pour traiter les troubles urinaires qui accompagnent l'HBP. Par ailleurs, l'extrait lipophile Permixon®, largement utilisé en Europe, a fait l'objet de nombreux essais cliniques. Les résultats d'une méta-analyse publiée en 2000 et portant sur 11 essais randomisés et deux essais ouverts (2 859 sujets en tout) ont permis de confirmer l'efficacité de l'extrait de palmier nain pour réduire les symptômes associés à l'HBP (Boyle et al., 2000). Les résultats obtenus avec l'extrait de palmier nain sont comparables à ceux obtenus avec le finastéride, un médicament de synthèse prescrit pour traiter les symptômes de l'HBP. Le palmier nain entraîne une diminution du volume de la prostate hypertrophiée.

Les extraits de la plante sont utilisés dans le traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate chez des patients ne relevant pas de la chirurgie: l'effet sur la pollakiurie nocturne est supérieur à celui d'un placebo, il en est de même pour l'effet sur la dysurie, sur les algies périnéales et génitales et sur le résidu post-mictionnel. La tolérance du produit est excellente dans l'immense majorité des cas traités (Isrin et *al.*, 2001)

➤ **Dosage**

L'extrait lipido-stérolique du palmier de Floride est commercialisé avec l'indication suivante: manifestation fonctionnelle de l'adénome prostatique (pollakiurie, dysurie, pesanteur pelvienne) 320 mg/j *per os*.

## **2- L'inflammation :**

### **2.1.- Physiopathologie de la réaction inflammatoire**

#### **2.1.1- Définition et étiologie :**

##### **2.1.1.1- Définition :**

L'inflammation est une réaction de défense et d'adaptation de l'organisme à une stimulation cellulaire excessive ou anormale due à une agression tissulaire d'origine diverse. Le plus souvent cette réponse est bénéfique pour l'hôte agressé. Cette réaction met en jeu de nombreux systèmes biologiques qui interviennent à des temps et des degrés variables: réactions biochimiques, activation cellulaire, coagulation, fibrinolyse et qui visent à détruire ou à éliminer la substance étrangère. Cependant une activation trop prolongée ou trop importante peut entraîner des altérations plus ou moins définitives. (Lechat et coll.1990; Dieng, 1993).

Depuis près de vingt siècles, l'inflammation est diagnostiquée grâce aux signes cardinaux : rougeur, chaleur, douleur, et lésion fonctionnelle énoncée par Aulus Cornelius Celsius. (Schorderet et coll., 1998).

On distingue :

- L'inflammation primaire ou aiguë ayant une cause immédiate et localisée.
- L'inflammation secondaire ou chronique, elle est généralisée c'est le cas de l'inflammation rhumatismale (Moulin, 1998 ).

##### **2.1.1.2- Facteurs étiologiques :**

###### **2.1.1.2.1- Agents phlogogènes exogènes :**

- **Agents physiques** : Radiation, électricité, froid, chaleur, piqûre, coupure, contusion.
- **Agents chimiques** : Acide, base, substances minérales diverses.
- **Agents biologiques** : Microorganismes pathogènes (virus, bactérie, parasite, champignon) et certains produits comme le venin, le pollen et les toxines (Dieng, 1993; Bayes, 1997).

#### **2.1.1.2.2- Agents phlogogènes endogènes :**

Ce sont les antigènes, les auto-antigènes, les complexes immuns circulants, également les cristaux formés dans les liquides biologiques (urates, cholestérol...) (Bayes, 1997).

#### **2.1.2- Phases de l'inflammation :**

Classiquement, les mécanismes de l'inflammation peuvent être groupés selon la séquence et les manifestations cellulaires et tissulaires suivantes :

##### ➤ **Phase vasculaire et plasmatique :**

Elle est caractérisée par une vasodilatation artérielle entraînant un érythème, un dégagement de chaleur locale, une hyperesthésie.

Il se produit une altération des micro- capillaires par relâchement des cytokines et des substances vasoactives (histamine, bradykinine, sérotonine, prostaglandine, dérivés du complément) entraînant l'exsudation des cellules et du plasma vers les tissus.

##### ➤ **Phase cellulaire :**

La migration extra vasculaire (diapédèse) des leucocytes et la libération de cytokines sont à l'origine de l'activation cellulaire et de la libération de médiateurs. Dès lors une succession d'évènements au sein de la lésion inflammatoire entraîne :

- la phagocytose d'agents extérieurs
- la captation et la présentation d'antigènes
- la production de radicaux libres

Les cytokines en outre agissent au niveau systémique pour augmenter la défense de l'hôte sous forme de fièvre.

##### ➤ **Phase de régénération :**

Elle passe par :

- Une détersion ou élimination de l'agent causal et des débris cellulaires et tissulaires du foyer inflammatoire de façon interne (phagocytose, pinocytose) ; externe par les orifices naturels ou par formation d'abcès : artificielle (incision chirurgicale) ;
- Une cicatrisation, celle-ci dépend de l'importance de la perte de substance survenue à la phase aiguë.

Le tissu conjonctif est construit de nouveau par la synthèse de collagène, la multiplication cellulaire (fibroblastes) et la néogénèse vasculaire à partir des capillaires persistants ou localisés en périphérie du site.

La surproduction de tissu conjonctif lors de la cicatrisation aboutit à la formation de cicatrices hypertrophiques et de chéloïdes, également un défaut de détersion peut entraîner une persistance des phénomènes inflammatoires (chronicité) (Schorderet et coll., 1998 ; Haslett et coll., 2000; Cohen, 1986).

### **2.1.3- Cellules et médiateurs de l'inflammation :**

#### **2.1.3.1- Cellules :**

- Les polynucléaires neutrophiles : Ils libèrent des protéases, des protéines cationiques, les éicosanoïdes. Ils présentent des récepteurs membranaires responsables de leurs propriétés d'adhérence, de chimiotactisme, de migration, endocytose et phagocytose, ils meurent sur le site et sont phagocytés par le macrophage.
- Les phagocytes mononucléés : Les monocytes proviennent de la moelle osseuse, ils ont des rôles d'adsorption et de lyse d'agents pathogènes, ils assurent également la présentation des antigènes aux lymphocytes, la résorption de substances étrangères et de débris, ils sécrètent des cytokines, participent à l'agression tissulaire par la libération de métabolites de l'oxygène, de protéase.

Enfin ils participent à la fibrinogénèse et au remodelage cellulaire par l'apport de collagénase.

- Les lymphocytes : Ils naissent dans la moelle osseuse et se retrouvent dans le sang et les tissus lymphoïdes.

Ils sont de deux types : les lymphocytes B qui par différenciation donnent naissance aux plasmocytes, producteurs d'immunoglobulines et les lymphocytes T responsables de l'immunité à médiation cellulaire.

- Les polynucléaires éosinophiles : Ils libèrent les dérivés de l'acide arachidonique.
- Les mastocytes : Ils contiennent de l'histamine.
- Les cellules endothéliales : Ils sécrètent les cytokines, leur multiplication et leur différenciation sont indispensables à l'angiogénèse, facteur clé de réparation tissulaire.

- Les fibroblastes : Ils libèrent la collagénase.
- Les plaquettes (Capron, 1998; Diouf, 1991).

### **2.1.3.2- Médiateurs de l'inflammation :**

#### **2.1.3.2.1- Les médiateurs cellulaires :**

- **Les amines vasoactives :** Il s'agit de :
  - La sérotonine, stockée dans les plaquettes sanguines et dans les cellules chromaffines de la muqueuse intestinale, libérée, elle stimule les fibres lisses vasculaires et la disjonction des cellules endothéliales.
  - L'histamine, dont la première source est les mastocytes libérés par d'autres cellules comme les phagocytes (polynucléaires neutrophiles et basophiles, macrophage), les cellules sanguines (plaquettes, hématies). Elle est retrouvée au niveau de l'épiderme de la muqueuse gastro-intestinale et du système nerveux. Dans toutes ces cellules l'histamine se trouve stockée sous forme de complexes protéiques inactifs car liée à l'héparine, elle est libérée lors de la dégranulation des cellules phagocytaires et a des propriétés chimiotactiques pour les phagocytes (Capron, 1998).
- **Les éicosanoïdes :** Ce sont des composés à vingt acides aminés dérivés de l'acide arachidonique. Les uns sont de structures linéaires, les leucotriènes et les autres de structure cyclique, les prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes.

En réponse à une perturbation physique ou chimique, il se produit une activation de la phospholipase A<sub>2</sub> qui hydrolyse les liaisons esters des phospholipides membranaires et libère des dérivés de l'acide arachidonique, ce dernier à son tour est métabolisé selon deux voies possibles :

- La voie de la lipooxygénase qui le transforme en leucotriènes.
- La voie de la cyclooxygénase qui le transforme principalement en prostaglandine.

Les leucotriènes augmentent la perméabilité capillaire et exercent une chimioattractivité sur les polynucléaires.

Les prostaglandines produisent une vasodilatation locale, favorisent l'œdème et l'afflux leucocytaire ; en outre, ils dépriment certains mécanismes immunitaires et potentialisent les effets algogènes de la bradykinine (Moulin, 1998).

Les thromboxanes stimulent les mécanismes de l'agrégation plaquettaire (Diouf, 1991)

- **Les cytokines :** Les monokines et lymphokines forment un groupe de protéines jouant un rôle essentiel dans les communications intercellulaires et notamment entre les acteurs du

processus inflammatoire. Elles sont sécrétées par les lymphocytes, les macrophages, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les plaquettes et d'autres types cellulaires telles que les cellules épithéliales (Capron, 1998).

Les cytokines pro-inflammatoires sont essentiellement l'interleukine (IL)-1 qui est produit par les phagocytes mononuclées sous l'influence de divers facteurs inducteurs, son action majeure est de promouvoir la sécrétion de l'IL-2 ; l'IL-6 induit la sécrétion d'anticorps par les lymphocytes B et favorisent la synthèse par les hépatocytes des protéines de l'inflammation aiguë ; l'IL-8 favorise la chimiotaxie des neutrophiles ; le *tumor necrosis factor* TNF $\alpha$ .

- Le PAF acether, phosphoglycéride issu de la dégradation des phospholipides membranaires, est vasodilatateur et augmente la perméabilité capillaire.

#### **2.1.3.2.2- Les médiateurs plasmatiques :**

- **Les kinines :** polypeptides plasmatiques phlogogènes, les kinines dont la plus active est la bradykinine ont divers effets sur l'inflammation, elles entraînent entre autre une activation de la phospholipase A2, une irritation des fibres sensorielles au niveau lésionnel, la bradykinine favorise en plus une vasoconstriction à la base de la stase intra capillaire (Diouf,1991).
- **Le système du complément :** il intervient dans le phénomène inflammatoire comme dans l'immunité par l'activation des deux voies (classique et alterne) et entraîne la fixation sur la particule cible de C3 responsable de l'opsonisation et de C5, C6, C7 et C8 responsables de la lyse avec libération de fragments peptidiques, les anaphylatoxines provoquant une inflammation locale.
- **Les facteurs de la coagulation** la fibrine qui sédimente dans le site de l'inflammation à la phase aiguë est le résultat de l'activation de la fibrinogénèse (Capron, 1998; Haslett et coll., 2000).

## **2.2- Appréciation de l'activité anti-inflammatoire :**

### **2.2.1- Tests chez l'homme :**

En clinique il est difficile d'apprécier l'action antiphlogistique d'un médicament d'après les seules "impressions du malade et du médecin".

Des éléments mesurables doivent être pris en compte selon les cas :

- la raideur, évaluée par sa durée après le lever ;
- la douleur évaluée selon les besoins en acide acétylsalicylique ;
- la fatigue, exprimée par la période d'activité débout ;

- le test de la fonction articulaire, exprimé par le degré de faiblesse musculaire;
- le gonflement articulaire et œdème, donné par la mesure du périmètre inter-phalangienne à l'aide d'une anse coulissante;
- l'augmentation des protéines sériques (vitesse de sédimentation des globules rouges, électrophorèse des protéines sériques).

### **2.2.2- Tests d'études expérimentales :**

#### ➤ **Erythème aux rayons UV chez le cobaye :**

Il s'agit d'apprécier l'intensité de la coloration rouge de la peau épilée du dos du cobaye soumise aux rayons UV, en présence et en absence d'anti-inflammatoires (Coyen, 1986).

#### ➤ **Perméabilité capillaire chez le lapin :**

Sur la peau épilée du lapin albinos est appliquée l'essence de térébenthine ou de l'huile de croton. L'exsudation plasmatique est mise en évidence par l'injection intraveineuse de Bleu de Trypan ou de Bleu Evans qui se lie aux protéines plasmatiques. L'étendue de la tâche cutanée bleue est proportionnelle à la perméabilité capillaire et l'étendue de la diffusion du bleu dans la substance fondamentale du derme est réduite en présence d'anti-inflammatoires (Coyen, 1986).

#### ➤ **Œdème de la patte du rat :**

L'exsudation est évaluée par le gonflement de la patte postérieure du rat après injection intra-articulaire d'un agent phlogogène (formol, ovalbumine, kaolin, carraghénine), le diamètre de l'articulation tibiotarsienne est ensuite mesuré à l'aide d'un pied à coulisse ou la patte est sectionnée et pesée ou encore son volume est estimé dans un plétysmomètre imaginé par Chevillard et Giono. (Coyen, 1986).

Pour notre étude nous avons utilisé cette méthode avec la carraghénine (sulfopolygalactoside retiré du lichen d'Island) comme substance pro-inflammatoire.

#### ➤ **Granulome à la carraghénine chez le rat :**

Une petite boule de coton imprégnée de carraghénine est insérée dans le tissu cellulaire sous-cutané contre la cage thoracique, au bout de 7 jours le tissu de prolifération qui englobe le pellet est prélevé et pesé.

L'anti-inflammatoire est donné pendant l'essai pour empêcher la formation de granulome (Coyen, 1986).

➤ **Arthrite à l'adjuvant de Freund :**

L'injection intra-articulaire dans la patte postérieure du rat d'adjuvant de Freund (suspension de bacilles tuberculeux tués ou émulsion de cire D de bacilles tuberculeux) détermine une réaction œdémateuse qui se développe immédiatement (inflammation primaire).

En deux ou trois semaines apparaissent à distance sur les pattes antérieures, aux oreilles une réaction avec gonflement, rougeur et échauffement (inflammation secondaire)

Les anti-inflammatoires administrés pendant l'essai empêchent les réactions primaires et secondaires (Coyen, 1986).

**2.3- Anti-inflammatoires conventionnels :**

**2.3.1- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :**

Ils sont constitués d'une vaste famille aux produits chimiquement distincts mais qui se caractérisent tous par leurs propriétés antalgique, anti-inflammatoire et anti-agrégante plaquettaire.

➤ **Mécanisme d'action :**

Ils inhibent principalement le métabolisme de l'acide arachidonique par la voie de la cyclooxygénase, cependant d'autres effets doivent être évoqués, en particulier la diminution de la migration cellulaire, du métabolisme oxydatif ainsi que des actions sur divers constituants du tissu conjonctif (protéoglycane, glycoprotéine, collagène).

➤ **Interactions médicamenteuses :**

- Déplacement des anticoagulants de leurs liaisons protéiques
- Antagonisme des diurétiques et antihypertenseurs
- Augmentation de la toxicité sanguine du lithium et du méthotrémate
- Potentialisation des effets des sulfamides hypoglycémiantes.

➤ **Effets secondaires :**

Ils sont d'ordre digestif (ulcère), rénal, hépatique, cutanéomuqueux, hématologique (cytopénie, atteinte médullaire), allergique.

➤ **Contre- indications :**

Elles découlent des propriétés pharmacologiques

- Ulcères digestifs en poussée
- Intolérance à l'Aspirine (crise aiguë de goutte) ou tout autres AINS

- Troubles acquis ou congénitales de l'hémostase

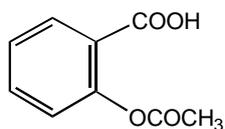
- Précaution chez les sujets âgés et les insuffisants rénaux et hépatiques

Appréciation du rapport bénéfice/ risque chez les jeunes enfants, les femmes enceintes et les sujets ayant des polyopathologies.

**Tableau IV:** Les principaux groupes d'AINS

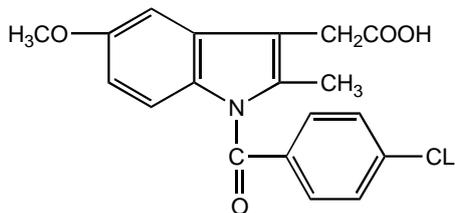
Les groupes chimiques	DCI	Posologie /j chez l'adulte
Indoliques	Indométacine	50-200mg
Salicylés	Sulindac	200-400mg
	Acide acétylsalicylique	3-6 g
Pyrazolés	Acide salicylate de lysine	
	Phénylbutazone	200-600mg
Oxicams	Piroxicam	20-40mg
	Ténoxiam	20mg
Propioniques	Ibuprofène	1,2 – 2,4mg
	Kétoprofène	150-300mg
Dérivés de l'acide Phénylacétique	Diclofénac	100-200mg
	Etodolac	0,4 g
Anthraniliques	Acide niflumique	0,5 – 1 g
	Acide méfénamique	1 – 1,5 g

## SALICYLES



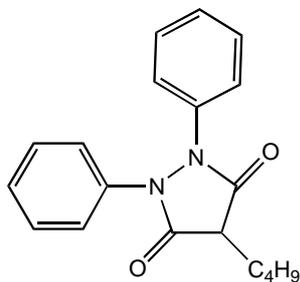
Acide acétylsalicylique

## DERIVES DE L'INDOLE



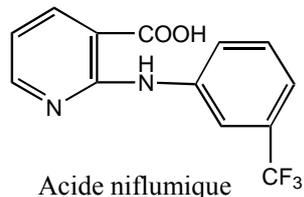
Indometacine

## PYRAZOLES

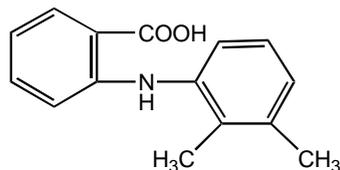


Phénylbutazone

## ATHRANILIQUES

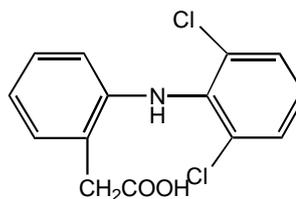


Acide niflumique



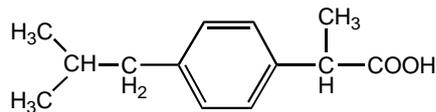
Acide méfénamique

## DERIVES DE L'ACIDE PHENYLACETIQUE

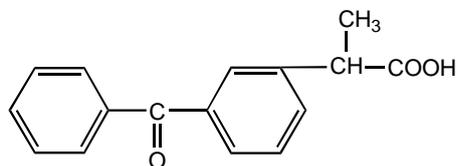


Diclofénac

## DERIVES DE L'ACIDE PHENYLPROPIONIQUE



Ibuprofène



Kétoprofène

**Figure 7 :** Structures chimiques de quelques anti-inflammatoires non stéroïdiens.

### **2.3.2- Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) :**

En 1949, Hench (U.S.A.) rapporte l'effet spectaculaire de la cortisone dans la polyarthrite rhumatoïde, elle avait été isolée du cortex surrénal par Kendall (U.S.A.) et Reichstein (Suisse) en 1934 et synthétisées en 1946. Depuis de nombreux dérivés ont été synthétisés, leur squelette de base est le cycle pentano perhydro-phénanthrène.

#### **➤ Mécanisme d'action :**

L'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes s'exerce grâce à des impacts multiples, Ils augmentent la production de la lipocortine, inhibant ainsi la phospholipase A<sub>2</sub> donc la libération de l'acide arachidonique. En outre, ils diminuent fortement la migration des polynucléaires, monocytes-macrophages vers le site de l'inflammation et la production d'autres médiateurs comme l'histamine, la sérotonine, la bradykinines, les cytokines, les ions superoxydes.

#### **➤ Interactions médicamenteuses :**

- Ils accroissent les risques d'hypokaliémie avec les diurétiques, les laxatifs irritants, l'amphotéricine B en prise simultanée et la toxicité des digitaliques et certains antiarythmiques;
- Ils diminuent l'activité des antihypertenseurs;
- L'association avec l'héparine, les antivitaminiques K accroît le risque hémorragique ;
- La Rifampicine, le Phénobarbital, la Phénitoïne, la Primidone accélèrent le catabolisme de certains glucocorticoïdes.

#### **➤ Effets secondaires :**

- Troubles métaboliques (hydroélectriques, glucide, lipide, protide ) ;
- Troubles endocriniens: atrophie corticosurrénalienne, troubles menstruels, hirsutisme, arrêt de la croissance chez l'enfant, aggravation du diabète ;
- Troubles gastro-intestinaux : dyspepsie, ulcère;
- Troubles rénaux, calcul;
- Troubles hématologiques: thrombose, hyperleucocytose, lymphopénie;
- Déficit musculo-squelettique : faiblesse, atrophie musculaire, ostéoporose;
- Troubles dermatologiques;
- Troubles neuropsychiques: euphorie, trouble du sommeil, convulsion;
- Troubles ophtalmiques: augmentation de la pression rétinienne.

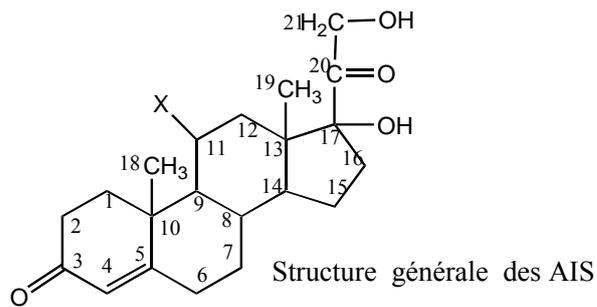
#### **➤ Contre- indications :**

- Hypersensibilité au médicament ;

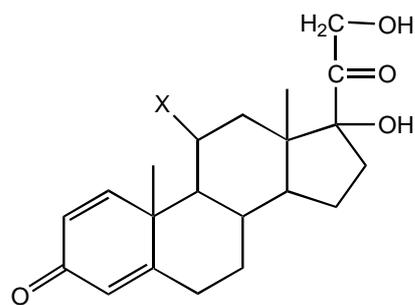
- Toute affection bactérienne et mycosique non contrôlée ;
- Affections rénales à manifestation ophtalmique ;
- Ulcère gastroduodéal évolutif;
- Cirrhose alcoolique avec ascite;
- Vaccination par un vaccin vivant (Schorderet et coll., 1998 ; Lechat, 1990 ; Coyen, 1990).

**Tableau V:** Les principaux AIS et leurs posologies.

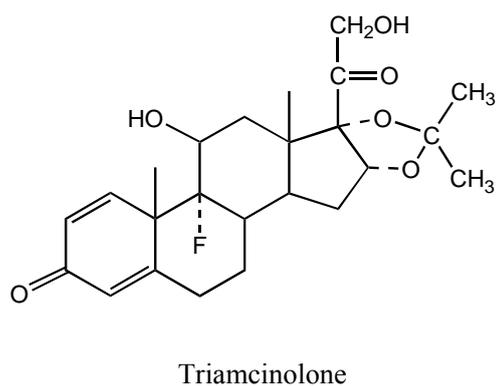
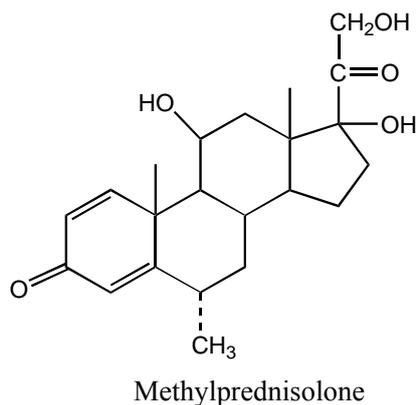
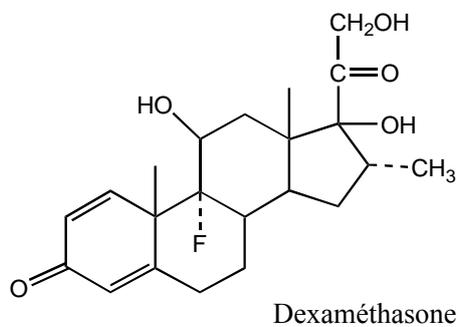
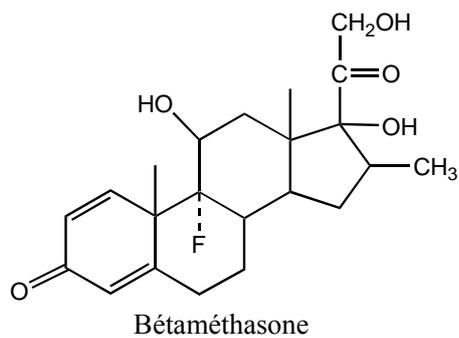
DCI	Dose d'attaque	Dose d'entretien /24h
Hydrocortisone	150-300mg	50-75mg
Prednisone	40-60mg	5-20mg
Prednisolone	20-60mg	5-20mg
Méthylprednisolone	32-48mg	4 – 16mg
Triamcinolone	10-20mg	
Dexaméthasone	4 – 6mg	0,5- 1mg
Bétaméthasone	4 – 6mg	0,5- 2mg
Paraméthasone	16-24mg	2 – 8mg
Cortivazol	2 – 4mg	0,5- 1mg



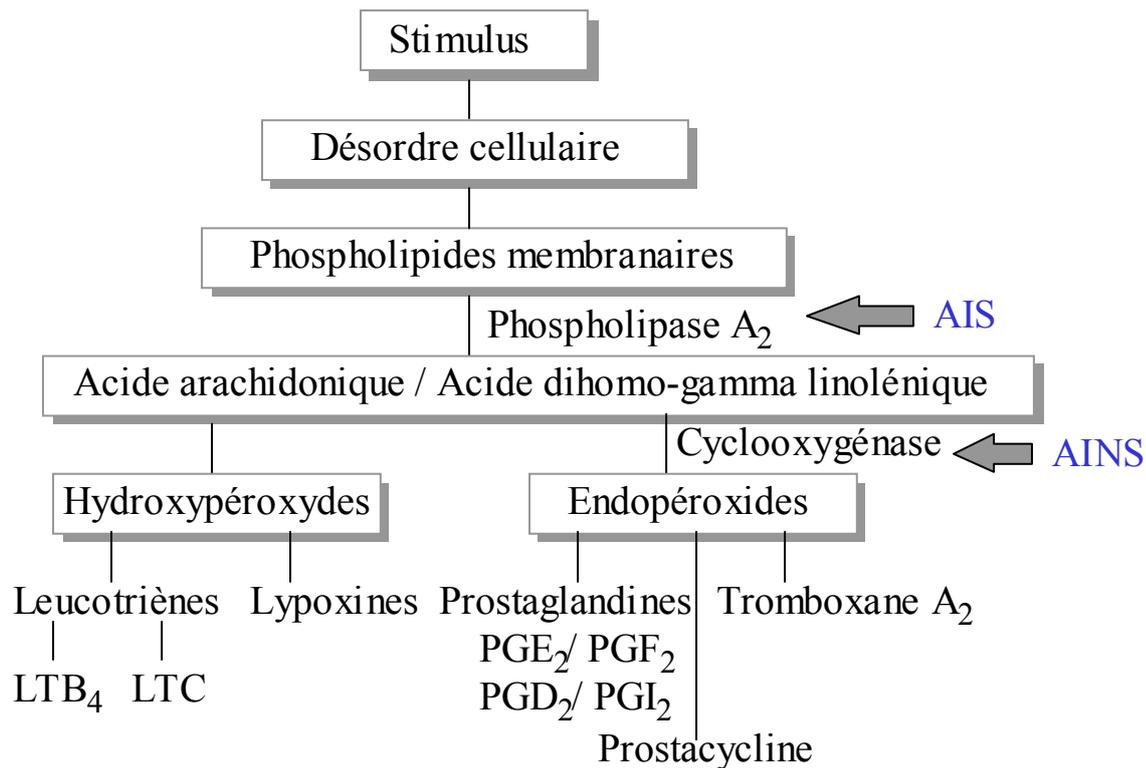
X  
 Cortisone : O  
 Hydrocortisone : OH



X  
 Prednisolone OH  
 Prednisone O



**Figure 8 :** Structures de quelques anti-inflammatoires stéroïdiens



PG: Prostaglandine

**Figure 9:** Mécanisme d'action des anti-inflammatoires (Timbo, 2004)

LT: Leucotriènes

#### 2.4- Plantes anti-inflammatoires :

**Tableau VI :** Quelques plantes à activité antiinflammatoire

Noms	Familles	Parties utilisées	Références
<i>Apium graveolens</i>	Apiaceae	Graines	
<i>Achillea millefolium</i>	Asteraceae	Fleurs	
<i>Calendula officinalis</i>	Asteraceae	Fleurs	
<i>Matricaria chamomilla</i>	Asteraceae	Fleurs	
<i>Bixa orellana</i>	Bixaceae	Graines	Weniger et Anton, 2004
<i>Aesculus hippocastanum</i>	Hippocastanaceae	Graines	
<i>Hyptis capitata</i>	Lamiaceae	Parties aériennes	
<i>Origanum vulgare</i>	Lamiaceae	Feuilles, fleurs	
<i>Salvia officinalis</i>	Lamiaceae	Feuilles	
<i>Annona senegalensis</i>	Annonaceae	Racines et feuilles	
<i>Baissea multiflora</i>	Apocynaceae	Rameaux feuillés	
<i>Balanites aegyptiaca</i>	Balanitaceae	Feuilles	

<i>Tamarindus indica</i>	Caesalpinaceae	Rameaux feuillés	
<i>Combretum nigrans</i>	Combretaceae	Feuilles	Timbo, 2004
<i>Guiera senegalensis</i>	Combretaceae	Ecorces de racines	
<i>Biophytum petersianum</i>	Oxalidaceae	Plante entière	
<i>Securidaca longipedunculata</i>	Polygalaceae	Ecorces de racines	
<i>Datura innoxia</i>	Solanaceae	Feuilles	
<i>Cola nitida</i>	Sterculiaceae	Coques	

### **3- La douleur :**

#### **3.1- Physiopathologie de la douleur :**

##### **3.1.1- Définition :**

Elle est définie comme une impression anormale et pénible reçue par une partie vivante et perçue par le cerveau. C'est un phénomène perceptif pluridimensionnel qui signale une perte de l'intégrité physiologique.

La douleur résulte de processus physiologiques complexes déclenchés lorsque les terminaisons nerveuses périphériques libres réagissent à des stimuli nociceptifs de natures diverses: brûlure, piqûre, pincement, compression, agents algésiques de nature physique et chimique, produits toxiques, ...

##### **3.1.2- Médiateurs de la douleur :**

Au cours du processus douloureux, l'histamine, la bradykinine, les prostaglandines (PGE1, PGF) interviennent.

Les données récentes de la neuropharmacologie permettent de penser que les enképhalines (neuropeptides) et leurs récepteurs sont impliqués dans l'analgésie morphinique, ils sont de deux types: La leucine-enképhaline et la méthionine enképhaline.

La substance P (peptide), inhibée par la stimulation des récepteurs enképhalinerigiques.

La sérotonine apparaît comme un neurotransmetteur synaptique indispensable, une déplétion en sérotonine provoquée pharmacologiquement supprime l'analgésie enképhalinerigique (Pieri, 1992).

### **3.1.3- Mécanismes de la douleur :**

Ils dépendent de l'étiologie de celle-ci.

#### **➤ La douleur nociceptive :**

Elle est due à une hyperstimulation des terminaisons libres entraînant une hyperesthésie ou hyperalgésie. Le stimulus peut être mécanique (douleur osseuse), chimique (douleur de l'ulcère, goutte aiguë) ou inflammatoire (dépôt d'urate par production de médiateurs endogènes tels que les kinines, les prostaglandines, la sérotonine, l'histamine)

Le siège se trouve au niveau du foyer lésionnel ou à distance (douleur projetée ou référée).

Cette douleur est sensible aux inhibiteurs des prostaglandines comme les AINS.

#### **➤ La douleur neurogène :**

Elle survient à la suite d'une lésion périphérique médullaire ou centrale (traumatisme, troubles métaboliques ou ischémiques), elle résulte également d'un dysfonctionnement de la transmission de messages; c'est le cas de brûlure, d'une décharge électrique, d'un coup de poignard, d'une hyperpathie. La douleur neurogène est peu sensible aux antalgiques, elle est plutôt traitée par les antidépresseurs.

#### **➤ La douleur psychogène :**

La douleur psychologique ou psychopathologique relève de la psychologie, elle n'est pas traitée par les antalgiques (Bourin et coll., 1993; Pieri, 1992).

### **3.2- Evaluation de la douleur :**

#### **3.2.1- Evaluation de l'intensité :**

Classiquement il existe deux formes de douleur:

-La douleur aiguë

-La douleur chronique (3 – 6 mois)

Pour évaluer la douleur il existe,

#### **➤ Une échelle verbale simple:**

Avec, 0: absence de douleur

1: douleur faible

2: douleur modérée ou moyenne

3: douleur forte

4: douleur extrêmement forte ou vive

Le patient choisi le chiffre qui correspond le mieux à son état.

➤ **Une échelle visuelle:**

Elle est analogue à la précédente, avec:

0	100
Pas de douleur	Douleur maximale

**3.2.2- Evaluation du retentissement :**

Le retentissement de la douleur est évalué par:

**Les signes émotionnels :** cris, pleurs, crispation, agitation, prostration.

➤ **La neuroposture:** attitude antalgique , protection de la région douloureuse.

Il existe également d'autres notions comme

➤ **Les troubles de sommeil**

➤ **L'anorexie**

➤ **La restriction des activités.**

**3.3- Traitement conventionnel :**

**3.3.1- Tests d'études expérimentales antalgiques :**

➤ **Test de Randall et Selitto :**

Il consiste à soumettre à une pression mesurée la patte du rat qui réagit par un cri, l'animal analgésié ne réagit pas (Colot, 1972).

➤ **Test d'Amour et Smith :**

Il s'agit de focaliser un rayon lumineux calorifique sur la queue de la souris, en moins de 6 secondes la souris déplace la queue. L'animal est considéré analgésié s'il n'y a pas de réponse au bout de 12 secondes (Colot, 1972).

➤ **Test à la plaque chauffante ou hot plate test, (Woolf et Mc Donald) :**

Le stimulus est également thermique, la souris est placée sur une plaque à la température de 56°C. Si elle n'est pas analgésiée, elle se lèche la patte en moins de 8 secondes. Les réactions de groupes de souris naïves sont comparées (Colot, 1972).

➤ **Test de Charpentier :**

La base de la queue du rat est stimulée électriquement, l'animal présente une réaction de fuite avec cris. Le seuil d'intensité de courant électrique déterminant le cri et sa variation après analgésie sont évalués (Colot, 1972).

➤ **Test de torsion ou writhing test (Siegmund):**

Une solution de phénylbenzoquinone ou d'acide acétique à 3% est injectée par la voie intrapéritonéale à la souris ou au rat. Sur des groupes d'animaux la dose analgésique empêchant le phénomène de torsion induit par le stimulus chimique est déterminée (Colot, 1972).

**3.3.2- Antalgiques conventionnels :**

Ce sont des médicaments à action symptomatique qui atténuent ou abolissent les sensations douloureuses sans provoquer une perte de conscience ou une dépression des autres sensations contrairement aux anesthésiques.

Ils constituent une famille hétérogène du point de vue chimique et pharmacologique, on distingue:

**3.3.2.1-Les antalgiques centraux ou majeurs :**

Il s'agit de la morphine et dérivés et les analgésiques de synthèse dont la structure est dérivée de celle de la morphine.

➤ **Mécanisme d'action :**

Pour expliquer le mécanisme d'action morphinique, il est admis qu'il y aurait une action directe au niveau médullaire sur la transmission de l'influx douloureux et une action indirecte au niveau du tronc cérébral par renforcement des contrôles inhibiteurs

Sur la conscience et la sensation de la douleur, les régions les plus sensibles sont les structures du cerveau moyen (régions aqueducule et péri-ventriculaire ainsi que le noyau médullaire du raphé).

Les effets multiples morphiniques sont expliqués par l'existence de divers récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ . Sur le plan biochimique, il se produit un déplacement des enképhalines vers leurs récepteurs avec analgésie.

➤ **Interactions médicamenteuses :**

Ils potentialisent les effets des anesthésiques locaux, des barbituriques.  
Leur action antalgique est potentialisée par les neuroleptiques, les spasmolytiques. Par contre les anesthésiques généraux volatils, les neuroleptiques, les antidépresseurs tricycliques augmentent l'action dépressive respiratoire des morphiniques (Pieri, 1992).

➤ **Effets secondaires :**

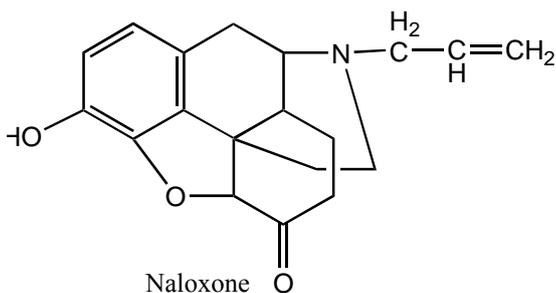
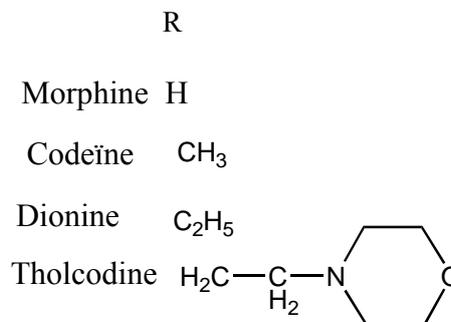
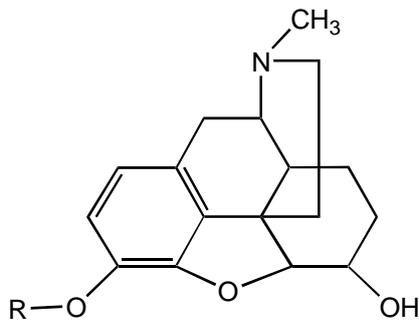
Manifestations dysphoriques, effet émétisant, constipation, dépression respiratoire, hypotension orthostatique, rétention urinaire, effet toxicomanogène (Bourin et coll., 1993).

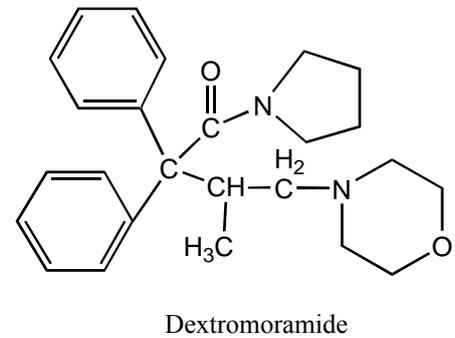
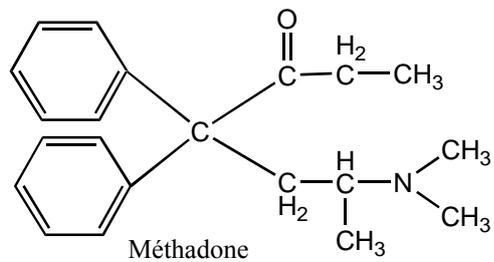
➤ **Contre-indications :**

L'emploi des analgésiques morphiniques doit être évité chez les enfants, la femme enceinte ou allaitante, voire le vieillard et l'insuffisant rénal ou hépatique.

La prise est contre-indiquée dans les cas suivants:

- Insuffisance respiratoire, aiguë ou chronique;
- Diverticulose sigmoïdienne;
- Traitement par les IMAO;





**Figure 10 :** Structures de quelques antalgiques centraux.

### 3.3.2.2-Les analgésiques périphériques :

Ils regroupent des composés chimiques très hétérogènes et agissent localement au niveau du stimulus douloureux, leur mode d'action souvent proche fait intervenir pour l'essentielle l'inhibition de prostaglandines.

Ce sont:

➤ **Les antalgiques purs** comme les phénines

Floctaphénine: IDARAC

➤ **Les antalgiques antipyrétiques :**

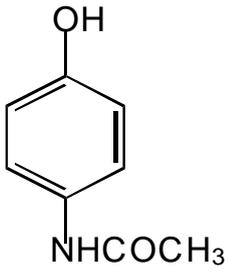
**- Les anilides :**

Paracétamol: DOLIPRANE

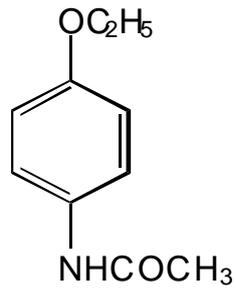
**-Les pyrazolés :**

Aminophénazone: PYRAMIDON

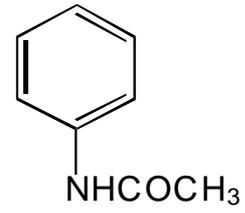
Méthane sulfonate sodique de noramidopyrine: NOVALGINE



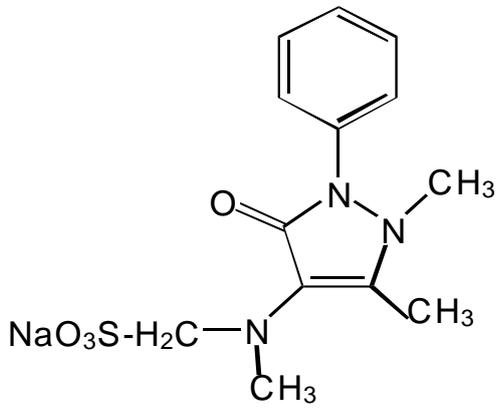
Paracétamol



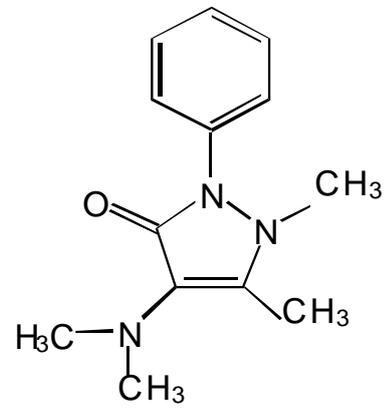
Phénacétine



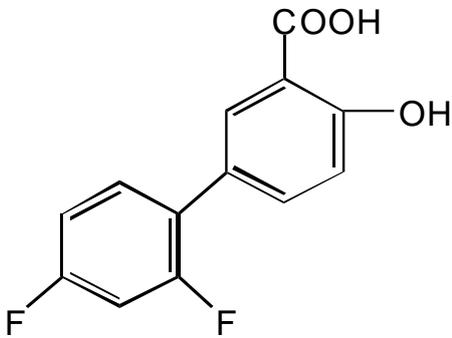
Acétanilide



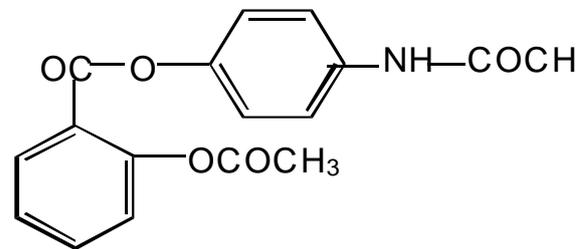
Novalgine



Pyramidon



Diflunisal



Bénorilate

**Figure 1 1:** Structures de quelques antalgiques

### 3.4- Quelques plantes à activités antalgiques :

**Tableau VII** : Quelques plantes à activité antalgique

Plantes	Familles	Indications	Références
<i>Acanthospermum hispidum</i>	Asteraceae	Céphalées	Dokosi, 1998
<i>Papaver sumniferum</i>	Papaveraceae	Antalgique, narcotique	Boiteau, 1986
<i>Ranunculus madagascariensis</i>	Ranunculaceae	Céphalées	Boiteau, 1986
<i>Zingiber officinal</i>	Zingiberaceae	Douleurs musculaires	Lavergne, 1989

### 4- Les antioxydants :

#### 4.1- Généralités :

Représentant environ la cinquième partie des constituants de l'air, l'oxygène est indispensable à la vie de tous les organismes aérobies. En effet, ces derniers utilisent le haut niveau énergétique de l'oxygène moléculaire pour oxyder des substances comme les hydrates de carbone, les protéines, les graisses et produire essentiellement du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), de l'eau et de l'énergie nécessaire au processus de la vie. Le métabolisme des composés endogènes et exogènes par les enzymes telles que les monoamines-oxydases ou les mono-oxygénases nécessite l'utilisation de l'oxygène (Cavin, 1999).

En thérapeutique, l'oxygène est utilisé en inhalation contre l'anoxie cellulaire ou globale, les hémorragies ainsi que dans de nombreuses affections pulmonaires, les embolies gazeuses des plongeurs, etc.

L'oxygène sous l'action des rayons UV, des radiations ionisantes, des métaux de transition ou au cours de diverses réactions enzymatiques, des formes hautement réactives de l'oxygène apparaissent : l'oxygène singulet (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), les peroxydes

alkyles (ROOH) et les radicaux hydroxyles(OH), peroxydes (ROO), et alcoyles (RO). On leur donne le nom d'Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO ).

Dans les conditions normales la production des radicaux libres est contrôlée par l'organisme par un phénomène appelé homéostasie. L'homéostasie est l'établissement d'un équilibre fragile entre la formation de substances pro-oxydantes et leur élimination (action des antioxydants). Lorsque cet équilibre est rompu en faveur de la production des pro-oxydants, l'organisme endure un stress oxydant à tel enseigne que les cellules ne peuvent plus éliminer leur surproduction.

Les ERO sont utilisées par les cellules phagocytaires de l'organisme (macrophages) pour combattre les agents infectieux (bactéries, virus).

Cependant, cette utilisation avantageuse des ERO ne va pas sans conséquences car elles ont la capacité d'agir sur les structures biologiques des cellules (protéines, lipides, ADN). En effet, des études épidémiologiques et cliniques ont suggéré le rôle de ces ERO dans le développement de nombreux processus pathologiques : maladie de Parkinson, asthme, arthrite, mongolisme, neuro-dégénérescence, athérosclérose.

#### **4.2- Quelques définitions :**

##### **➤ Radical libre :**

On appelle radical libre, toute molécule indépendante contenant un ou plusieurs électrons non appariés. Le terme radical a été le plus souvent assimilé à une espèce réactive ou à un oxydant mais tous les radicaux libres ne sont pas des oxydants et tous les oxydants ne sont pas des radicaux libres. Les radicaux libres constituent une cible privilégiée pour l'amélioration des thérapies à différents stades pathologiques.

##### **➤ Antioxydant :**

Est appelée antioxydant, toute substance qui lorsqu'elle est présente en faible concentration comparée à celle d'un substrat oxydable, retarde ou prévient de manière significative l'oxydation de ce substrat. Le terme de substrat oxydable inclut toutes sortes de molécules *in vivo*. Lorsque des espèces réactives de l'oxygène sont produites *in vivo*, de nombreux antioxydants interviennent. Ce sont principalement des enzymes : la superoxydase dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPO), la catalase et aussi des molécules de faible masse moléculaire comme le tripeptide glutathion ou l'acide urique. (Cavin, 1999).

➤ **Le stress oxydant :**

En situation physiologique il y a un équilibre parfait entre la production d'Espèces Réactives de l'Oxygène et les systèmes de défenses antioxydantes. On parlera de stress oxydant lorsqu'il y aura un déséquilibre profond entre antioxydants et pro-oxydants en faveur de ces derniers.

**4.3- Origines des radicaux libres :**

La pollution de l'environnement ( automobiles, industries ) génère les espèces réactives de l'oxygène.

Le tabac : une bouffée de cigarette contient environ  $10^{14}$  radicaux et aussi des traces d'ions métalliques pouvant réagir avec le peroxyde d'hydrogène.

La vitamine C : considérée comme un antioxydant, elle peut dans certaines conditions, être à l'origine des radicaux libres (notamment en présence de peroxyde d'hydrogène).

**4.4- Dommages liés aux radicaux libres :**

De part leur nature instable les radicaux libres (ERO ) sont toxiques et interagissent avec toute une série de substrats biologiques importants. Des dénaturations de protéines, des inactivations d'enzymes, une oxydation de glucose, des cassures au niveau de l'ADN avec possibilité de mutation et des processus de peroxydation lipidique peuvent alors apparaître avec des conséquences souvent irréversibles pour la cellule (Pincemail J. et *al.*, 2002). C'est ainsi que certains radicaux libres semblent jouer un rôle dans les phénomènes de vieillissement, qui pourraient être la conséquence des dommages oxydants irréversibles accumulés tout au long de l'existence.

**4.5- Intérêt des antioxydants :**

L'intérêt porté aux antioxydants est grandissant surtout ceux d'origine naturelle. Les antioxydants agissent de diverses manières. Leur action inclut le captage de l'oxygène singulet, la désactivation des radicaux par réaction d'addition covalente ou leur réduction, la complexation d'ions et de métaux de transition(Cavin, 1999). En situation physiologique, ces systèmes antioxydants ont la capacité de réguler la production des ERO (Pincemail et *al.*, 2002 *in* Fotsing M.S., 2004).

➤ **Les différents Types :**

Il existe deux catégories d'antioxydants : les antioxydants naturels et les autres substances à propriétés antioxydantes.

On les regroupe en antioxydants de type I ou II selon leur mécanisme d'action.

\* **Type I :**

Les types I sont des substances qui vont interrompre la chaîne de propagation dans le processus de formation des peroxydes en leur cédant un hydrogène. Ils sont appelés « Phagocytes de radical libre ».

Exemples :

Le gallate de propyle, le tocophérol (Vit E) et le terbutyl hydroxy-anisol (BHA).

\* **Type II :**

Ils empêchent ou diminuent la formation des radicaux libres. Ils sont appelés aussi les séquestrants de métaux. Ils précipitent les métaux en inhibant leur réactivité par occupation de tous les sites de coordinations.

Exemples : Acide citrique, Cystine

#### 4.6- **Sources :**

En plus des substances propres à l'organisme, les médicaments, l'alimentation et les plantes sont des sources d'antioxydants (Cavin, 1999).

➤ **Médicaments :**

▪ **Probucol :**

Ce produit diminue non seulement le taux de cholestérol dans le sang mais aussi supprime l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL) et prévient ainsi l'athérogénèse.

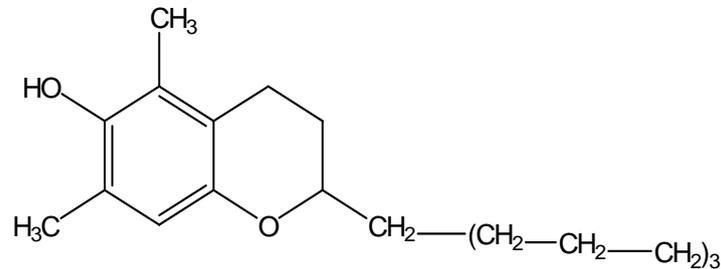
▪ **N- Acétyl- Cystéine :**

C'est un précurseur du glutathion (Tri peptides composé de Cystéine, d'acide glutamique et de glucine, le glutathion est le transporteur d'hydrogène dans l'organisme) et en plus guérit les affections des poumons dues à des espèces réactives de l'oxygène.

➤ **Alimentation :**

▪ **Tocophérol (vitamine E):**

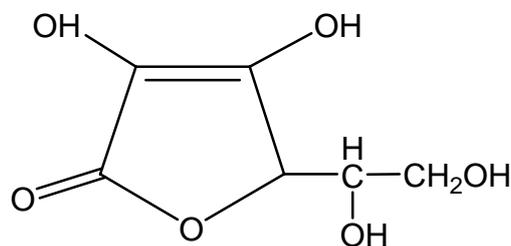
Vitamine de la reproduction prévient la peroxydation des lipides membranaires par capture des radicaux. On la rencontre dans les fruits et légumes à feuilles vertes, le lait et les graines.



**Figure 12 :** structure de la vitamine E

▪ **Acide ascorbique (vitamine C):**

Substance à propriétés antiasthéniques, l'acide ascorbique est aussi un puissant réducteur ; il intervient dans la régénération de la vitamine E. Légumes, persil, agrumes et bien d'autres fruits en sont particulièrement riches (Bossokpi, 2002).



**Figure 13 :** structure de la vitamine C (phrmacorama.com, 2005)

▪ **Sélénium :**

C'est un oligo-élément réputé pour ses propriétés antioxydantes. Jadis connu comme toxique, les effets bénéfiques du sélénium sur l'organisme ne sont connus que depuis un quart de siècle. Il neutralise les métaux toxiques (plomb, mercure) et prévient le vieillissement. Il aurait aussi une action préventive sur certains cancers (Diallo, 2004).

➤ **Plantes :**

Les plantes sont sources de nombreux composés à propriétés antioxydantes. Peuvent être cités entre autres composés :

▪ **Les tanins :**

Les tanins sont des composés présentant des propriétés antioxydantes significatives. Nous distinguons deux grands groupes:

- **Les tanins hydrosolubles** : sont des esters d'un sucre (ou d'un polyol apparenté) et d'un nombre variable de molécules d'acide phénol.

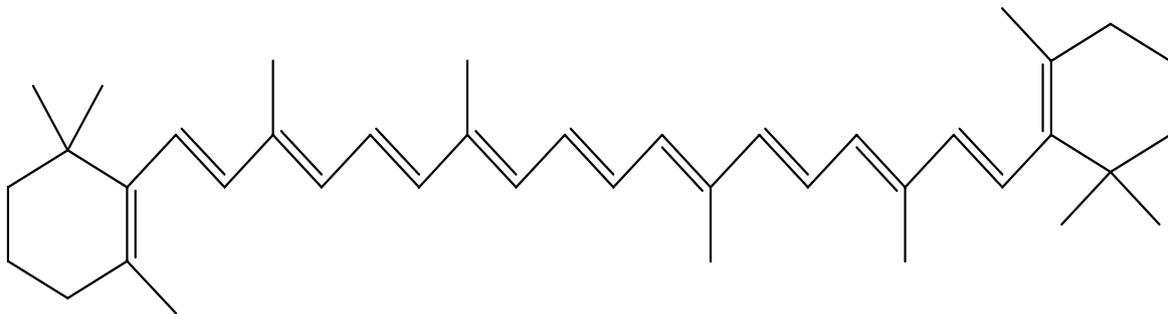
- **Les tanins condensés ou proanthocyanidols:**

Se sont des polymères flavoniques.

▪ **Les caroténoïdes :**

Constituants membranaires des chloroplastes, ils forment un groupe de pigments liposolubles contribuant à la coloration jaune, orange ou rouge des fruits et des légumes. Ils sont très souvent retrouvés dans les plantes alimentaires.

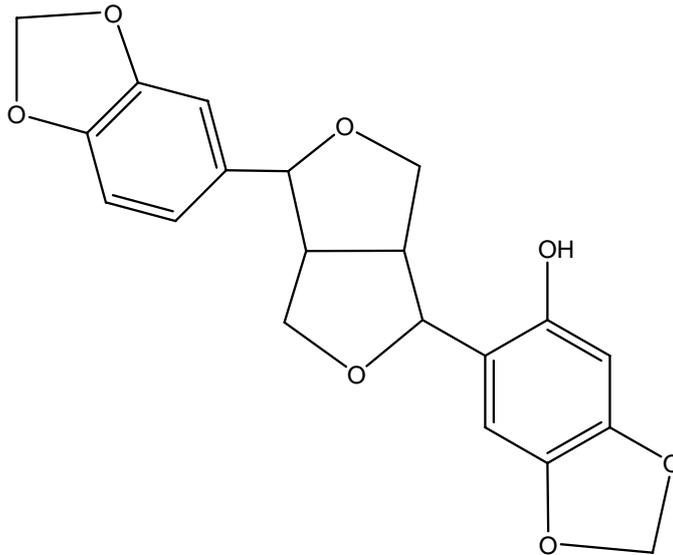
Les caroténoïdes réagissent avec l'oxygène singulet, les radicaux peroxydes et alkoyles, en capturant les radicaux libres (Krinsky, 1989).



**Figure 14** : structure de la  $\beta$ -carotène

▪ **Les lignanes :**

Les lignanes les plus étudiés du point de vue de leurs activités antioxydantes sont les dérivés bifuranyles des graines de sésame (*Sesamum indicum* DC, **Pediliaceae**). La forte résistance à la détérioration oxydative de l'huile de sésame a suscité depuis plusieurs années de nombreuses recherches sur les graines de sésame. Les lignanes diarylfuranofuraniques tels que le sésaminol, ont montré des propriétés antioxydantes expliquant ainsi la stabilité de cette huile.



**Figure 15** : Structure du Sésaminol

▪ **Les flavonoïdes** :

Les flavonoïdes constituent un groupe de métabolites très répandu dans les plantes. Ils se trouvent presque dans toutes les parties de la plante, à différentes concentrations où ils jouent un rôle déterminé dans le système de défense comme antioxydants. Ces composés sont intéressants dans le domaine médical car associés à de nombreuses activités biologiques telles que antiinflammatoires, antihépatotoxiques, antitumorales, antihypertensives, antithrombiques, antibactériennes, antivirales, antiallergiques et antioxydantes. Les relations structures-activités des flavonoïdes et des autres composés phénoliques ont démontré que l'activité était déterminée par la position et le degré d'hydroxylation.

▪ **Les coumarines** :

Les coumarines ont la capacité de prévenir la peroxydation des lipides membranaires et de capter les radicaux hydroxyles, superoxydes et peroxydes. Ces composés agissent comme les flavonoïdes.

A ces différents groupes, nous pouvons ajouter les stylbènes.

**4.7- Méthodes d'études des antioxydants** :

**4.7.1- Test mesurant l'activité antioxydante contre le lysosome** :

**Principe** :

Il consiste en la détection de l'activité antioxydante d'une substance par oxydation des lysosomes par le 2, 2'-azobis, 2-amidinopropane ( Salvi, 1998).

#### **4.7.2- Réduction du radical 1,1'-diphényl-2-picrylhydrazyle (DPPH) :**

Il s'agit de déposer les produits à tester sur des plaques de CCM et à les développer dans des systèmes de solvants appropriés. Après séchage, les plaques sont révélées avec une solution méthanolique de DPPH à 2mg/ml.

#### **4.7.3- Test mesurant l'activité antioxydante au moyen des caroténoïdes :**

Les plaques CCM sont préparées de la même manière que pour le test du DPPH, puis giclées avec une solution chloroformique à 0,5 mg/ml de  $\beta$  - carotène. La plaque CCM est ensuite exposée sous une lampe UV à 254 nm jusqu'à décoloration de la plaque. Les zones antioxydantes apparaissent en jaune sur fond blanc. Il faut faire particulièrement attention aux substances déjà colorées en jaune, car elles peuvent donner de faux positifs (Cavin, 1999).

#### **4.8- Plantes à activité antioxydante :**

**Tableau VIII** : Quelques plantes à activité antioxydante

<b>Plantes</b>	<b>Familles</b>	<b>Parties utilisées</b>	<b>Références</b>
<i>Lannea velutina</i>	Anacardiaceae	Feuilles, écorces de racines	Diallo, 2005
<i>Cussonia barteri</i>	Araliaceae	Racines	Diallo, 2000
<i>Maerua angolensis</i>	Capparidaceae	Feuilles, fruits, écorces	Fotsing, 2005
<i>Combretum glutinosum</i>	Combretaceae	Ecorces de tronc, écorces de racines	Amadou, 2005

#### **5- Etude de la toxicité:**

##### **5.1-Généralités :**

L'étude de la toxicité concerne des domaines très variés. En effet, des médicaments aux armes chimiques et bactériologiques en passant par les végétaux, les animaux, les produits industriels et les matériels domestiques, l'Homme est constamment exposé à une toxicité soit aiguë soit sub-aiguë ou encore chronique. Ainsi une étude réalisée en 1986 en France a montré que les réanimateurs et les médecins d'urgence occupent 20 à 90% de leurs activités à des effets toxiques tandis que d'autres études montraient que les intoxications aiguës

représentent la première cause d'hospitalisation des pays développés et la deuxième cause de mortalité des individus de moins de 30 ans dans les pays en voie de développement (Bismuth et al., 1987).

Si certains médicaments sont incriminés dans les épisodes de suicide (barbituriques, chloroquine, paracétamol, etc.), d'autres sont toxiques par accident thérapeutique (morphine, atropine, digitaliques). Ces médicaments donnent leurs effets thérapeutiques à des doses voisines des doses toxiques, autrement dit leur marge thérapeutique est réduite (Fané, 2003). De même certaines plantes peuvent s'avérer dangereuses si la dose n'est pas maîtrisée. C'est le cas des Curares, de l'Aconit, des Digitalis, des Strophanthus, de la belladone. D'autres végétaux toxiques n'ayant aucune utilisation thérapeutique peuvent être consommés par méconnaissance ou par confusion surtout par les enfants avec des plantes ou champignons comestibles : *Tacca involucrata* (Bua bayayo) et *Raphionachme brownii* (M'pié), *Amanita phalloïdes* et *Amanita citrina* (champignons).

Le service de pédiatrie du CHU principal de Dakar a enregistré 33 cas d'hospitalisation par consommation de plantes toxiques en 1984 (Alméida, 1984). En 1992, le centre anti-poison du CHU d'Angers a traité 436 appels concernant des incidents et accidents dus aux plantes tandis qu'en 1994 ceux des Etats Unis en enregistraient 103 616 (Bruneton, 1999).

Si dans le temps et chez divers peuples, beaucoup de ces plantes ont servi à la pêche ou à la chasse en rendant mortelle les blessures des flèches ou à assouvir des desseins criminels ou mystiques : *Erythrophleum guineense* (Téli ou Tali), *Physostigma venenosum*, *Acocanthera ouabaïo*, les Curares de l'Inde (Fané, 2003), *Strophanthus spp.* (Kheraro et Adams, 1974); force est de reconnaître que de ces mêmes plantes l'industrie pharmaceutique a tiré des médicaments de haute valeur : digoxine, atropine, strophanthines entre autre.

## **5.2-Toxicité par les médicaments :**

**Tableau IX :** Doses thérapeutiques et doses toxiques de quelques médicaments (Bismuth, 1987)

Nom pharmacologique	Spécialités	Doses thérapeutiques (g)	Doses toxiques adulte (g)	Doses toxiques enfants(g/kg)
Acide valproïque	Dépakine	0,8-2,4	3	0,02
Alimémazine	Théralène	0,005-0,04	0,100	0,01
Atropine	Atropine	0,00025-0,001	0,005	0,0001

Carbamazépine	Tégrétol	0,2-1,2	3	0,3
Clobazam	Urbanyl	0,01	0,1	0,001
Clonazépan	Rivotril	0,006	0,01	0,0001
Cyproheptadine	Périactine	0,004-0,016	0,030	0,001
Diazépan	Valium	0,005-0,06	0,5	0,005
Dexchlorphéniramine	Polaramine	0,002-0,01	0,04	0,001
Halopéridol	Haldol	0,001-0,01	0,05	0,001
Hyoscine butyl bromide	Buscopan	0,010-0,060	0,300	0,001
Imipramine	Tofranil	-	>0,50	0,005
Lévomépromazine	Nozinan	0,025-0,25	1	0,02
Méquitazine	Primalan	0,005-0,01	0,05	0,001
Méprobamate	Equanil	0,4-1,6	4	0,05
Méthylergométrine	Méthergin	0,0002	0,0005	0,000005
Oxazépan	Séresta	0,020-0,150	0,300	0,0003
Phénobarbital	Gardénal	0,10-0,30	0,50	0,02
Phénytoïne	Dihydan	0,20-0,50	1	0,01
Prométazine	Phénergan	0,025-0,050	0,300	0,004
Scopolamine N.oxyle	Genoscopolamine	0,065	0,1	0,001
Théophylline		0,05-0,1	3	0,015

### 5.3-Toxicité par les plantes

**Tableau X:** Quelques plantes toxiques vendues sur les marchés du district de Bamako et leurs antidotes (Maiga et al., 2004).

Noms botaniques (familles)	Noms vernaculaires Bamanan	Parties utilisées	Utilisations traditionnelles	Signes de toxicité	Antidotes
<i>Vernonia kotchyana</i> (Asteraceae)	Buaye	Tubercule	Ulcère gastrique	Douleurs abdominales, nausées	Décoction des feuilles de <i>Cassia sieberiana</i>
<i>Cassia alata</i> (Caesalpinaceae)	Kô n'taba	Fruits, Feuilles	Paludisme, canstipation	Diarrhées	Décoction des feuilles de <i>Afromosia laxiflora</i> (Fabaceae) et <i>Euphorbia hirta</i>
<i>Cassia sieberiana</i>	Sinjan	Racine	Douleurs	Diarrhées,	Décoction des

<b>(Caesalpiniaceae)</b>			abdominales, palu, jaunisse, céphalées, gonococcie	vomissements	feuilles <i>Lannea velutina</i> <b>(Anacardiaceae)</b>
<i>Daniella oliveri</i> <b>(Caesalpiniaceae)</b>	Sana	Feuilles	Céphalées, fièvre, douleurs abdominales	-	-
<i>Swartzia madagascariensis</i> <b>(Caesalpiniaceae)</b>	Samakara	Racine	Malaria, jaunisse, ulcère gastrique	Diarrhées, vomissements	Porridge of <i>Pennicetum typhoideum</i> <b>(Graminiceae)</b>
<i>Anogeissus leiocarpus</i> <b>(Combretaceae)</b>	N'galama	Feuilles	Paludisme, canstipation	Hypersalivation, nausées, vomissements	Décoction des feuilles de <i>Guiera senegalensis</i>
<i>Pteleopsis suberosa</i> <b>Combretaceae</b>	N'tèrèni	Fibres	Accouchement, ulcère gastrique	Nausées, vomissements	Décoction des feuilles de <i>Guiera senegalensis</i>
<i>Vernonia colorata</i> <b>(Compositae)</b>	Kô safunè	Feuilles	Paludisme	Vomissement	Macération des fruits de <i>Gardenia ternifolia</i>
<i>Khaya senegalensis</i> <b>(Meliaceae)</b>	Diala	Écorces de tronc et de racine	Palu, douleurs abdominales	Diarrhées, nausées, vomissement	Décoction des feuilles <i>Combrtum micrantum</i>
<i>Trichilia roka</i> <b>(Meliaceae)</b>	Sulafinzan	Feuilles, racine	Hémoroides, fièvre, palu	Diarrhées, vomissements	Décoction des feuilles de <i>Euphorbia hirta</i> et <i>Guiera senegalensis</i>
<i>Acacia nilotica</i> <b>(Mimosaceae)</b>	N'gunan	Ecorce de tronc	Ulcère gastrique	Douleurs abdominales, salivation, nausées, vomissement	<i>Pennicetum typhoidum</i> <b>(Gramineae)</b>
<i>Acassia senegal</i> <b>(Mimosaceae)</b>	Patuku	Raciness	Maladies sexuelles, hémoroides	Diarrhées, Vomissements, douleurs abdominales	Décoction des feuilles de <i>Guiera senegalensis</i>
<i>Entada africana</i> <b>(Mimosaceae)</b>	Samanèrè	Racines	Paludisme, jaunisse	Vomissements	Décoction des feuilles de <i>Afrormosia laxiflora</i>
<i>Ximenia americana</i> <b>(Olacaceae)</b>	N'tôguè	Feuilles, raciness	Bilharzirose	Salivation	Décoction des feuilles de <i>Afrormosia</i>

<i>Opilia celtidifolia</i> <b>(Opiliaceae)</b>	Kôrô n'gôï	Feuilles, racines	Palu, douleurs abdominales, constipation	Diarrhées vertiges, vomissements	<i>laxiflora</i> Décoction des feuilles de <i>Combretum</i> <i>micrantum</i>
<i>Securidaca longepedunculata</i> <b>(Polygalaceae)</b>	Joro	Racine	Hémoroides, dermatoses, douleurs abdominales, céphalées	Diarrhées, vomissements	Décoction des feuilles de <i>Guiera</i> <i>senegalensis</i>
<i>Gardenia ternifolia</i> <b>(Rubiaceae)</b>	M'bouré tiè	Raciness	Paludisme, jaunisse	Diarrhées, Vomissements	Décoction des feuilles de <i>Euphorbia hirta</i> et <i>Burkea</i> <i>africana</i> <b>(Fabaceae)</b>
<i>Mitragyna inermis</i> <b>(Rubiaceae)</b>	Jun	Feuilles	Paludisme	Vomissement	Décoction des feuilles de <i>Vitex</i> <i>doniana</i> <b>(Verbenaceae)</b>
<i>Nauclea latifolia</i> <b>(Rubiaceae)</b>	Baro	Raciness	Palu, douleurs abdominales	Vomissement	Ecorce de tronc de <i>Sclerocarya</i> <i>birrea</i> <b>(Anacardiaceae)</b>

#### **5.4.4-Méthodes d'étude de la toxicité :**

##### **5.4.4.1-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 et fournit pour autant que cela soit possible l'indication de la dose létale cinquante (DL<sub>50</sub>) avec ses limites de confiance (95%). L'étude sur les animaux de laboratoire doit porter sur un nombre égal de mâles et de femelles. La durée de l'observation des animaux est fixée par l'expérimentateur. En général, elle n'est pas inférieure à une semaine (Ruckebusch, 1981).

##### **5.4.4.2-Toxicité par administration répétée: toxicité sub-aigue et toxicité chronique**

Ces opérations ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance examinée et d'établir leurs conditions d'apparition en fonction de la posologie. Les expérimentations se font sur deux espèces de mammifère dont une rongeur et 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'administrations 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 permettant de situer la marge de tolérance du nouveau produit chez l'animal. L'appréciation des effets toxiques se fait sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, de la formule sanguine et des épreuves fonctionnelles en particulier celles qui se rapportent aux organes excréteurs ainsi que sur la base des comptes rendus nécropsiques, accompagnés des examens histologiques qui s'y rattachent (Ruckebusch, 1981).

#### **5.4.4.3-Détermination de la DL<sub>50</sub>:**

➤ **Définition:**

La DL<sub>50</sub> est la dose d'une substance chimique qui, administrée à des animaux de laboratoire entraîne la mort de la moitié de ces animaux.

➤ **Méthode de Dragstedt et Lang :** (Dragstedt et Lang, 1957)

Cette méthode repose sur deux postulats:

- ✓ Tout animal ayant survécu à une dose donnée, l'aurait à toute dose inférieure à celle-ci ;
- ✓ Tout animal ayant succombé à une dose déterminée, aurait succombé à n'importe quelle dose supérieure à celle-ci.

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 pour un plus grand nombre d'animaux que celui qui a réellement reçu cette dose. Si au voisinage de la DL<sub>50</sub>, la courbe est une droite, on pourra déterminer ce point selon l'équation 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 DL50
- $X_1$  : dose inférieure encadrant la dl50
- $Y_1$  : pourcentage de mortalité correspondant à  $X_1$
- $Y_2$  : pourcentage de mortalité correspondant à  $X_2$

➤ **Methode de Karber et Behrens:**

**Principe:**

On administre des doses croissantes de substance à des lots de souris de masse uniformes, la différence entre les doses voisines étant constante.

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

La DL50 est obtenue par la formule :

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

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

$a$  : moyenne de la somme des morts a deux doses consecutives

$b$  : difference netre deux doses consecutives

$n$  : nombre d'animaux utilises par lot

**Manipulation :**

- Péser chaque animal
- 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
- Rélever le nombre de morts au bout du temps imparti.

➤ **Méthode de Miller et Tainter** : (Valette, 1972)

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

En général, il se trouve dans chaque série d'essai, une dose assez faible pour laisser en survie tous les animaux et une dose assez forte pour tuer tous les animaux dans les lots assignés respectivement à chacune des doses. 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  $o/n$  représentant le résultat obtenu avec la «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 (probit=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  $DL_{50}$  est alors lue directement sur l'abscisse du point d'ordonnée 50. Pour l'estimation de l'écart type de la  $DL_{50}$ , on lit sur le graphique les doses correspondant respectivement à 16% et 84% de mortalité (probit 4 et 6) ; en soustrayant le premier du second, on obtient la valeur  $2S$  qui est l'accroissement de dose nécessaire pour accroître de deux probits 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 donnés des pourcentages de mortalité compris entre 6,7 et 93,3 (soit en probit : 3,5 et 6,5).

➤ **Méthode de Litchfield et Wilcoxon** : (Dupont, 1970).

**Principe** :

La méthode de Litchfield et Wilcoxon permet, grâce à l'utilisation d'un test de signification statistique, appelé test  $X^2$  (ki deux) de Pearson, de tracer la droite de régression dose-mortalité la plus probable et de déterminer d'une façon simple, les deux valeurs :  $DL_{50}$  et intervalle de confiance sur la  $DL_{50}$ .

**Méthode** :

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

**Première colonne(di)** : données expérimentales

Soit K, le nombre de doses choisies et  $n= K-2$  le nombre de degré de liberté.

**Nombre d'animaux morts**

**Deuxième colonne :  $r_i/n_i$**  = \_\_\_\_\_

**Nombre d'animaux testés**

**Troisième colonne** : pourcentage de réponse ( $100 p_i$ ) correspondant à chaque dose. Sur papier logarithme-probabilité, noter chacun des points  $100 p_i$  pour chaque dose  $d_i$ , en ne tenant pas compte des effets 0 et 100%. Tracer une droite passant au mieux à travers tous les points.

**Quatrième colonne** : les pourcentages théoriques ( $100 p_i$ ) sont 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  $X^2$  qui peut être calculée par la formule :

$$X^2 = \frac{(p_i - \hat{p}_i)^2}{p_i(1 - \hat{p}_i)}$$

Le nomogramme I de Litchfield et Wilcoxon donne très simplement la contribution au  $X^2$  : la droite passant par les valeurs correspondantes de  $p_i$  et  $(p_i - \hat{p}_i)$  coupe la ligne située à droite en un point qui est la contribution au  $X^2$  pour un  $\hat{p}_i$  donné.

Faire la somme des différentes valeurs inscrites dans cette sixième colonne. Pour obtenir une valeur approchée du  $X^2$ , on multiplie la somme précédente par  $N/K$  soit  $X^2_0$  le résultat obtenu.

Relever dans la table la valeur de  $X^2_{0,05}$  pour le nombre  $n$  de degré de liberté.

Comparer  $X^2_{0,05}$  et  $X^2_0$  ; deux cas sont possibles :

☛  $X^2_0 < X^2_{0,05}$

On peut admettre que la droite tracée est bien ajustée aux données expérimentales.

☛  $X^2_0 > X^2_{0,05}$

Il faut essayer de diminuer  $X^2_0$  en traçant une autre droite plus proche des conditions de l'expérience.

Dans le cas favorable où  $X^2_0 \leq X^2_{0,05}$  relever sur la droite, la valeur de la  $DL_{50}$ .

## 6- Monographie des plantes :

### 6.1-Acanthospermum hispidum . :

#### 6.1.1-Etude botanique:

- **Nom scientifique**: *Acanthospermum hispidum* DC.
- **Synonyme**: *Acanthospermum humile* A. Chev. (Kerharo et Adams, 1974)
- **Famille**: Asteraceae
- **Noms locaux**: (Burkill, 1985; Dokosi, 1998)
  - Anglais: star bur
  - Bamanankan –Malinké: niôninju, suraka wôni, suraka ηwoni (Sierra Leone)
  - Peuhl: gie
  - Dogon: deguru kou, kebe
  - Wolof : dag i ganar
  - Ga (Ghana): awusa gbe (épine Haoussa)
  - Dioula : yukubasa môni
- **Systématique**: (Crété, 1965)
  - Règne: végétal
  - Sous-règne: Eucaryote
  - Embranchement: Spermaphyte
  - Sous-embranchement: Angiosperme
  - Classe: Dicotylédone
  - Sous-classe: Gamopétales
  - Série: Epigynes
  - Ordre: Astérales
  - Famille: Asteraceae
  - Genre: *Acanthospermum*
  - Espèce: *hispidum*

- **Description** : (Kerharo et Adams, 1974; Burkill, 1985 et Dokosi, 1998)

*Acanthospermum hispidum* est une herbe suffrutescente annuelle à tige poilue, parfois vivace, formant des petits buissons de 50cm de haut ou plus, très ramifié à cime en boule étalée.

Les feuilles de 4,5cm sur 2cm, sessiles, obovales, obtuses ou courtement et largement acuminées au sommet, sont longuement cunées à la base et pubescentes sur les deux faces. Les inflorescences axillaires, solitaires et sessiles, sont formées de plusieurs fleurs jaune-pâles. Son fruit est composé de cinq akènes rayonnant terminés par un crochet épineux.

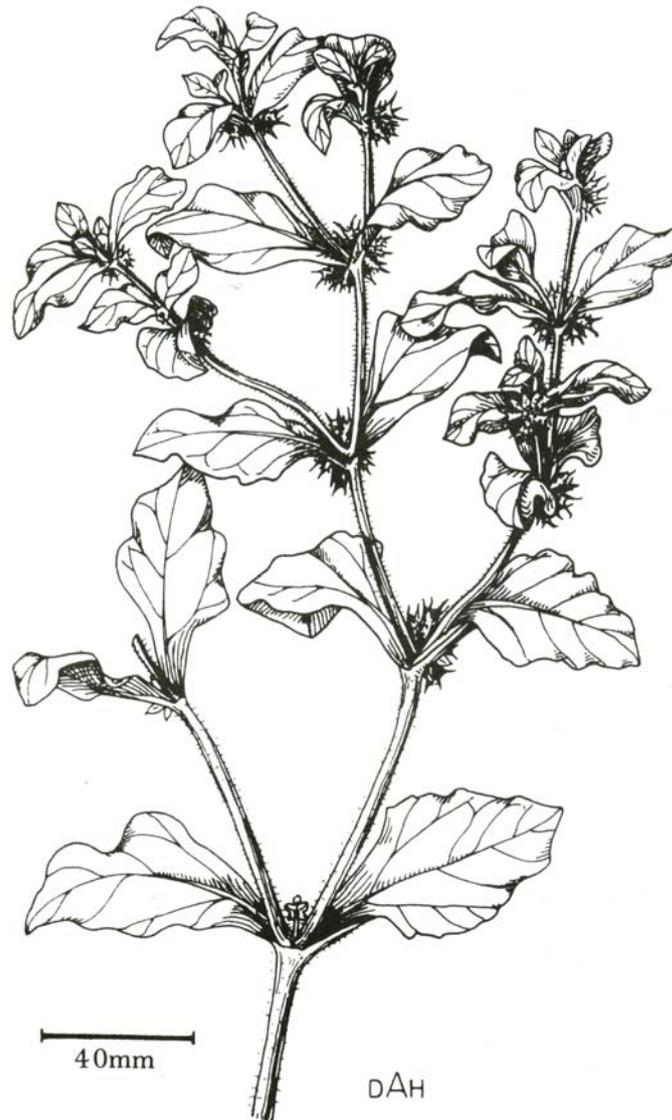


Figure16 : Parties aériennes de *A. hispidum* (Dokosi, 1998)

➤ **Distribution/Station:**

Mauvaise herbe, originaire d'Amérique tropicale (Adjanohoun et al., 1981), elle existe dans tout le Sénégal (presque toute l'Afrique occidentale noire) sauf dans la forêt guinéenne. Elle envahit les lieux habités et cultivés, les bas côtés des routes et pistes. Elle forme des peuplements monospécifiques étendus autour des forages du Djolof au Sénégal (Kheraro, 1974).

### **6.1.2- Utilisations :**

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

Les utilisations de la plante sont rapportées dans le tableau XI : Sources des informations: [A 1886] = Adjanohoun et al., 1986 [A 1988] = Adjanohoun et al., 1988 ; [A 1989] = Adjanohoun et al., 1989 ; [E K,1997] El-Kamali ; [E KH, 1997]El-Khalifa, 1997 ; [N 2000]Neuwinger, 2000).

**Tableau XI** : Utilisations de *Acanthospermum hispidum* en médecine traditionnelle

Indications	Formes d'utilisation	Mode d'administration et/ou posologie	Parties utilisées	Références
Maux de tête sévères	Sève	1-2 gouttes dans chaque œil et appliquer le résidu sur la tête	Feuille fraîche	[A 1988]
Dysenterie	Décoction	Boire un verre du décocté	Feuille fraîche	[A 1988]
Abcès	Emulsion	Appliquer sur la plaie	Poudre de feuille fraîche dans l'huile de palme	[A 1988]
Filariose	Sève	2 gouttes dans chaque œil	Partie aérienne	[A 1988]
Infections génito-urinaires	Décoction	Boire 2 fois par jour	Feuille <sup>a</sup>	[A 1988]
Syncope	Sève et pâte	Gouttes dans les yeux et frictionner la tête avec la pâte	Feuille fraîche	[A 1989]
Angine	Décoction ou suspension	Boire ou faire gargarismes	Feuille ou poudre de la feuille fraîche	[A 1989]
Morsure de serpent	Sève	Appliquer et boire	Feuille	[A 1989]
Convulsion	Sève	Gouttes dans les yeux	Feuille <sup>b</sup>	[A 1989]
Toux	Décoction	Boire	Feuille sèche	[A 1989]
Epilepsie	Décoction	Boire et se laver	Feuille <sup>c</sup>	[A 1989]
Fièvre	Décoction	Boire	Feuille fraîche <sup>d</sup>	[A 1989]
Hépatites virales	Décoction	Boire	Feuille <sup>e</sup>	[A 1989]
Jaunisse	Décoction	Boire	Racine <sup>f</sup>	[A 1989]
Candidoses buccales, digestives ou annales	Décoction	Boire	Plante entière <sup>g</sup>	[A 1989]
Dyspepsie	Décoction	Boire	Feuille	[A 1886]
Sinusite	Sève	Goutte nasale	Feuille	[A 1886]
Conjonctivite	Sève	Goutte oculaire	Feuille	[A 1886]
Malaria	Infusion	Boire 2 fois par jour	Feuille	[E,1997]
Migraine	Sève ou pâte	Goutte nasale ou friction	Plante entière	[N 2000]
Blessure	Poudre	Appliquer sur la plaie	Plante entière	[N 2000]
Troubles de l'estomac	Sève	Boire diluée	Plante entière	[N 2000]
Rhumatisme	Décoction Sève	Bain, Application locale	Plante entière	[N 2000]

**Utilisations en association avec:** a = fruit de *Myrianthus arboreus* ; b = graines de *Afromomum melegueta* ; c = *Combretum glutinosum* ; d = *Schrankia leptocarpa* ; e = *Citrus aurantifolia* ; f = les feuilles de *Senna occidentalis* et *Carica papaya* ou plante entière+fruit de *Anana comosus* ; g = 7-9 fruits de *Capsicum annum*

### **6.1.2.2-Autres utilisations: Usages médico-magiques:**

Les peuhls du Boundou (Sénégal) l'utilisent avec *Combretum glutinosum* et *Gardenia triacantha* dans une préparation médico-magique pour le traitement des affections hépatobiliaires (Kheraro, 1974).

La fumigation des feuilles (Adjanohoun et al., 1989) ainsi que la poudre de racine consommée avec de la viande (Adjanohoun et al., 1981) procureraient de la voyance pour la divination.

### **6.1.3- Chimie :**

Bouquet, lors d'un screening effectué sur la plante entière du Congo Brazzaville, a noté l'absence de flavonoïdes, saponosides, tanins, quinones, HCN, stéroïdes et terpènes (Kheraro, 1974).

Plusieurs auteurs ont trouvé des traces d'alcaloïdes dans la plante (Kheraro 1974; Burkill, 1985)

Des travaux réalisés sur un échantillon du Burkina Faso ont montré une nette présence d'alcaloïdes dans la poudre de la plante entière et la présence d'acides organiques (Sanon et al., 2003) tandis que sur un échantillon d'Argentine, il a été identifié des lactones sesquiterpéniques: les guaianolides, les germacranolides et les melampolides (Voll E. et al., 2004).

### **6.1.4- Pharmacologie :**

Jain et Kar aux Indes ont obtenu à partir des feuilles avec un rendement de 0.2% une huile essentielle dont l'action antibactérienne testée sur 15 bacilles a donné un meilleur résultat sur *Corynebacterium diphtheriae*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas pyogenes* (Kheraro, 1974). De même, l'extrait éthanolique des feuilles et des sommités fleuris ont montré à des degrés différents une activité sur la plupart des bactéries pathogènes. L'activité réside pour la plupart des cas dans la fraction pôleaire de l'extrait (Fleischer et al., 2003).

L'activité immunogène d'un extrait alcoolique a été mise en évidence par sa capacité d'activation de la porcine gamma delta du lymphocyte T (Summerfield et Saalmuller, 1998).

Les alcaloïdes de *Acanthospermum hispidum*, testés *in vitro* sur deux souches de *Plasmodium falciparum*: le W2 chloroquine-résistant et le D6 chloroquine-sensible ont montré une inhibition significative avec  $IC_{50}=5,02\mu\text{g/ml}$ . L'activité antiplasmodiale a aussi été évaluée sur six souches de *P. falciparum* isolées chez des enfants de 4 à 10 ans. La  $IC_{50}$  des alcaloïdes extraits dans la plante était de l'ordre de 25 à 670ng/ml (Sanon et al., 2003).

En 2004, au niveau du DMT, l'activité antiradicalaire en solution d'un extrait éthanolique de la recette de Mr Yaranga Diarra a été déterminée avec une concentration inhibitrice de  $56 \pm 2$   $\mu\text{g/ml}$  (résultat non publié).

## **6.2-Curculigo pilosa:**

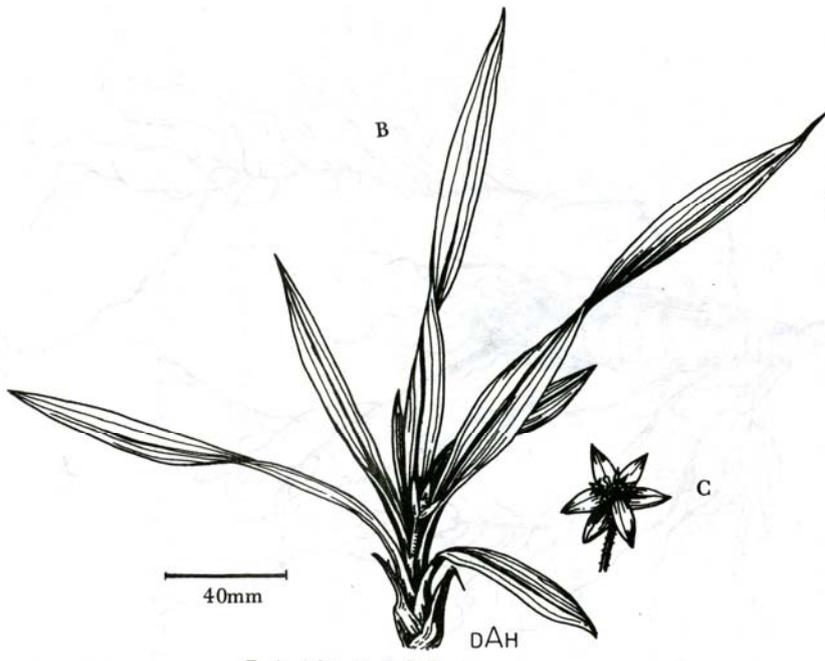
### **6.2.1-Etude botanique :**

- **Nom scientifique:** *Curculigo pilosa* (Schum. et Thonn.) Engl.
- **Synonyme:** *Curculigo gallabatensis*
- **Famille:** Hypoxidaceae
- **Noms locaux :**
  - **Anglais:** african crocus
  - **Bamanankan:** dege kumu bagani, gele kan ngòku
- **Systématique :** (Crété, 1965)
  - Règne: Végétal
  - Sous-règne: Eucaryote
  - Embranchement: Spermaphyte
  - Sous-embranchement: Angiospermes
  - Classe: Monocotylédones
  - Série: Monocotylédones hypogynes
  - Ordre: Albuminées
  - Sous-ordre: Albuminées à fleurs actinomorphes
  - Famille: Amaryllidaceae
  - Genre: *Curculigo*
  - Espèce: *pilosa*

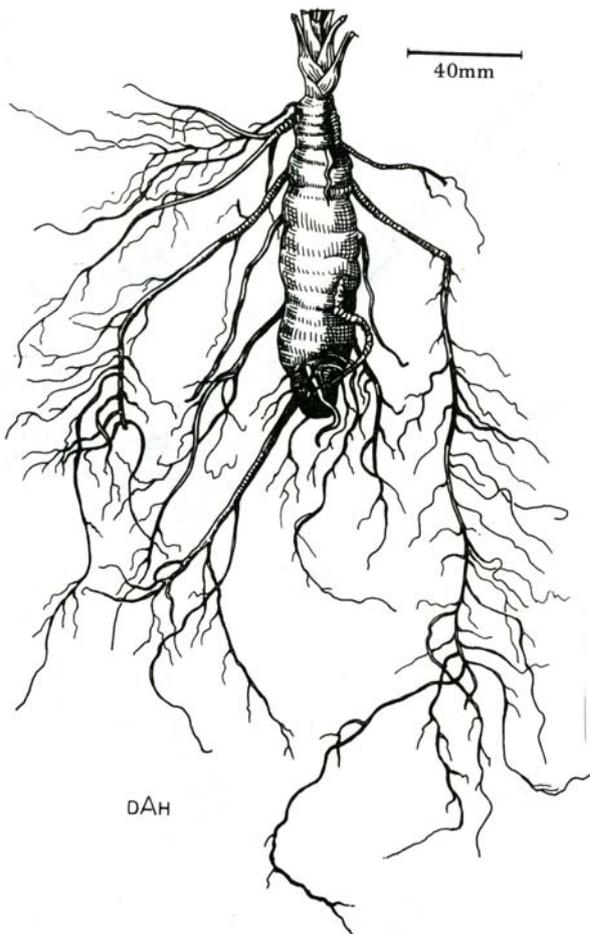
#### ➤ **Description de la plante:** (Dokosi, 1997)

C'est une herbe épaisse avec un rhizome droit profondément enfoui dans le sol. Les feuilles minces et enroulées mesurent environ 60 cm de longueur sur 15 cm de largeur avec un sommet pointu (figure 17). Elles présentent des poils qui disparaissent à maturité. Les fleurs sont jaunes et présentent un long pédoncule tandis que les fruits sont sessiles et rectangulaires.

Le rhizome est érectile avec de nombreuses racelles (figure 18).



**Figure 17** : Feuille de *C. pilosa*



**Figure 18** : Rhizome de *C. pilosa*

➤ **Distribution/Station:**

La plante se rencontre dans les prairies et les sols marécageux. Les feuilles poussent à la fin de la saison sèche et dès l'apparition des premières pluies (Drewes et Liebenberg, 1982) Elle en Afrique occidentale Mali au Nigeria en passant par la Guinée ; ailleurs en Angola, au Malawi et dans les régions du Nil (Dokossi, 1997).

**6.2.2-Utilisations:**

**6.2.2.1-Utilisations en médecine traditionnelle**

Ces utilisations sont rapportées dans le tableau II

**Tableau XII :**Utilisations en médecine traditionnelle de *Curculigo pilosa*

Indication	Parties utilisées	Forme d'utilisation ou mode de préparation	Mode d'administration et posologie	Références
Fièvre	Racine	Sève	Boisson	Hans, 2000
Hémoptysie	Fleur	Sève	Frisson de la poitrine	Hans, 2000
Stérilité	Racines	Décoction	Un verre du décocté	Adjanohoun et al., 1989
Epilepsie	Rhizome	Sauce	Manger	Adjanohoun et al., 1989
Dysménorrhée	Feuille	Décoction	Boire	Adjanohoun et al., 1989
Troubles de l'estomac	Racine	Infusion	Boire	Dokosi, 1998
Hypertrophie de la prostate	Rhizome	Décoction **	Boire	Ekoumou, 2003

**Utilisations en association avec:** \*1/2 kg des différentes racines de *Urvaria chamea*, *Raphiostilis beninensis*, *Leptorhis brachyptera*, *Lonchocarpus cyanescens*, trois morceaux de  $K_2CO_3$  et un morceau de savon local ; \*\* avec une gousse de *Pentaclethra macrophylla* plus des graines de *Monodora myristica* une graine de *Entada gigas*

**6.2.2.2-Autres utilisations:**

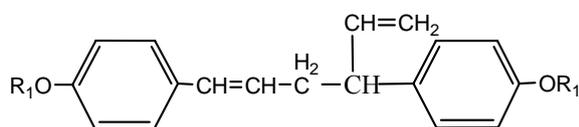
Le fruit est comestible au Nigeria (Dokossi, 1998) tandis que le rhizome est traditionnellement utilisé comme nourriture par certaines populations Africaines (Cometa et al., 2001).

### 6.2.3-Chimie :

Deux benzyl-benzoate diglucosides: les pilosides A et B y ont été caractérisés (Palazzino et al., 2001).

La pilosidine et le nyasicoside, glucosides isolés par Palazzino et ses collaborateurs en 2001, ont été retrouvés dans un échantillon de *Curculigo pilosa* du Bénin (Cometa et al., 2001)

Par ailleurs les curculigosides B (2-β-D-glucopyranosyl oxy-5 hydroxybenzyl-2-méthoxy-6'-hydroxybenzoate), la curculigine B (2,4 dichloro -3 méthyl-5 méthoxy phénol O-β-D-apiofuranosyl (1-6)-β-D-glucopyranoside), la curculigine C (2,4,6 trichloro 3-méthyl-5 méthoxy phénol-O-β-D-xylopyranosyl(1-6)-β-D-glucopyranoside) ont été identifiés chez *Curculigo orchioides* (Xu, 1992).

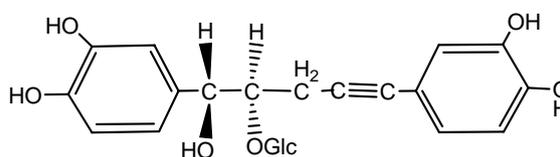


Mononyasine A:  $R_1 = H$ ;  $R_2 = Gl$

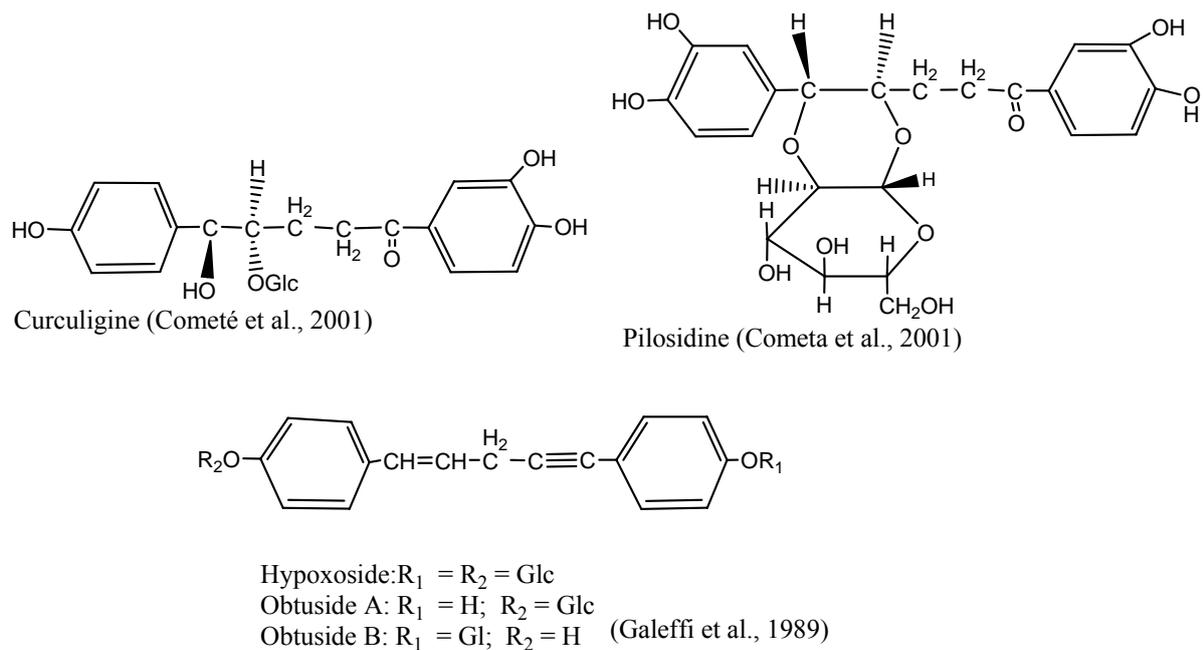
Mononyasine B:  $R_1 = Glc$ ;  $R_2 = H$

Nyasol:  $R_1 = R_2 = H$

(Galeffi et al., 1989)



Nyasicoside ( Gallefi et al.,1989;  
Cometé et al., 2001)

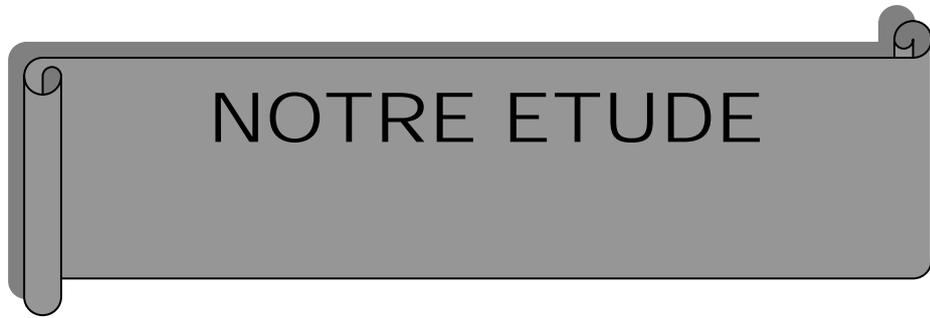


**Figure 19:** Structures de quelques métabolites isolés de *C. pilosa* et d'autres plantes de la famille des **Hipoxidaceae**.

#### **6.2.4-Propriétés pharmacologiques:**

L'extrait méthanolique aussi bien que la pilosidine (10ng-1mg/kg) en passant par la fraction butanolique (0,5µg-100mg/kg) ont tous montré une augmentation réversible et dose dépendante de la pression sanguine chez le rat anesthésié. Cet effet hypertensif est reversé à 90% par l'administration de phentolamine (1mg/kg) et complètement aboli par l'association de phentolamine (1mg/kg) et d'aténolol (100µg/kg). Aucune tachyphylaxie n'a été observée (Chen, 1989; Cometa et al., 2001).

Des études ont montré l'efficacité des représentants de la famille des Hypoxidaceae (dont *Curculigo pilosa*) dans le traitement de l'adénome de la prostate. Les phytostérols glucosidiques seraient responsables de l'activité inhibitrice de la 5- $\alpha$  réductase (Pegel et Liebenberg, 1973).



NOTRE ETUDE

## 1- Méthodologie :

Notre méthodologie a consisté tout d'abord à sélectionner les deux plantes. Les drogues des deux plantes ont été récoltées, pulvérisées puis la dose thérapeutique de la recette à base de *Acanthospermum hispidum* a été déterminée. La qualité des matières premières a été contrôlée par un certain nombre de dosages. Nous avons ensuite préparé des extraits qui ont servi aux études phytochimiques (les réactions en tube et la chromatographie sur couche mince) et aux tests d'activités biologiques *in vitro* (activité antiradicalaire) et *in vivo* (dose létale cinquante, activités antalgique et antiinflammatoire).

### 1.1- Choix des deux plantes à étudier :

*Acanthospermum hispidum* est une plante qui sert à la préparation d'une recette traditionnelle utilisée dans le traitement des affections de la prostate ;

*Curculigo pilosa* a été choisie à cause de l'utilisation d'autres plantes africaines de la même famille botanique dans la phytothérapie de l'HBP.

### 1.2- Expérimentation :

Nos études expérimentales ont été réalisées au Département de Médecine Traditionnelle (DMT) de l'Institut National Recherche en Santé Publique (INRSP).

### 1.3- Matériel végétal:

Le tableau XIII donne des informations sur le lieu et la date de récolte, la technique de séchage et de pulvérisation de nos différentes drogues.

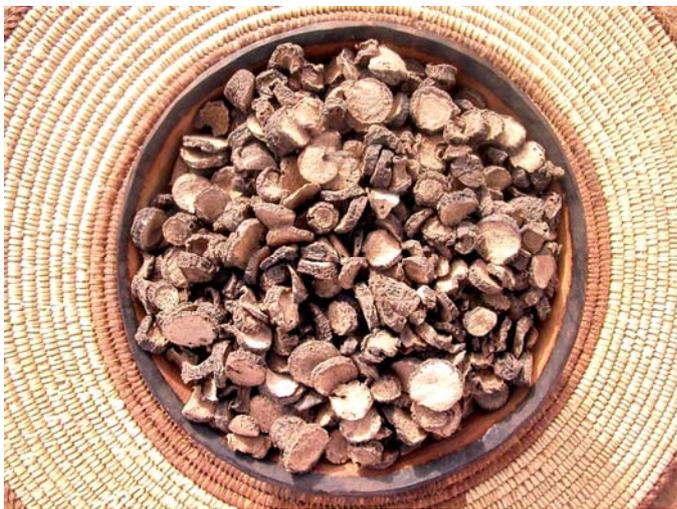
**Tableau XIII** : Provenance, date de récolte, technique de séchage et de pulvérisation de nos différentes drogues.

Plantes	Drogues	Lieu de récolte	Dates de récolte	Séchage	Pulvérisation
<i>A. hispidum</i>	Parties aériennes	Bamako	Novembre, 2004	Ombre sous haie à la T° du labo	Mortier traditionnel
	Rhizome	Kolokani	Janvier, 2002	Coupées en morceaux avant séchage	Moulin de marque Retsch 2000
<i>C. pilosa</i>					

La matière première de *Acanthospermum hispidum* a été fournie par monsieur Yaranga DIARRA, tradithérapeute traditionnel et manœuvre au DMT qui a donné son accord pour l'étude expérimentale de sa recette.



**Figure 20 :** Photo des parties aériennes de *Acanthospermum hispidum*.



**Figure 21 :** Photo des rhizomes grossièrement coupés de *Curculigo pilosa*

#### **1.4- Standardisation de la dose thérapeutique**

En vue des tests biologiques, nous avons procédé à la détermination de la dose thérapeutique par une série de mesures du contenu d'une demi cuillère à café en suivant l'exemple du thérapeute ayant donné la recette.

Nous avons procédé de la manière suivante :

##### **Série I :**

Nous avons pesé une demi cuillère à café mesurée par le thérapeute traditionnel ;

Nous avons pesé une demi cuillère à café mesurée par 9 autres personnes choisies au hasard au niveau du DMT.

## **Série II :**

Nous avons nous-mêmes effectué 10 mesures d'une demi cuillère à café qui ont été pesées.

### **1.5- Contrôle de qualité de la matière végétale de nos drogues :**

Afin de connaître la qualité du matériel végétal, nous avons déterminé les teneurs en eau, en cendres totales, sulfuriques et chlorhydriques. Les substances extractibles par l'eau et l'éthanol ont aussi été déterminées.

#### **1.5.1- Détermination de la teneur en eau :**

Deux méthodes ont été utilisées pour le dosage :

##### **1.5.1.1- Méthode gravimétrique :**

###### **Principe:**

C'est une méthode pondérale qui consiste en la détermination de la perte de masse par dessiccation à l'étuve.

###### **Matériel:**

- Balance analytique de précision (type SARTORIUS)
- Etuve MEMMERT réglée à 110°C
- Verre de montre
- Pince
- Spatule métallique
- Capsules en verre
- Dessiccateur

###### **Technique:**

Nous avons opéré sur un échantillon homogène broyé et la technique a consisté à:

- ✓ Tarer cinq verres de montre, faire une prise d'essai de 1 à 2 g (peser au mg près) ; dessécher de façon à obtenir une masse constante après plusieurs pesées consécutives ;
- ✓ **Refroidir avant pesée dans un dessiccateur renfermant le chlorure de calcium (desséchant).**

###### **Calcul:**

$$\% \text{ Eau} = \frac{\text{Masse eau}}{\text{Masse drogue essai}} \times 100$$

Masse drogue essai = masse avant étuve - tare

Masse eau = masse avant étuve – masse après étuve

### **1.5.1.2- Méthode volumétrique**

#### **Principe:**

Elle consiste en un dosage de l'eau par entraînement azéotropique.

#### **Matériel:**

- Ballon de 250 millilitres.
- Réfrigérant à reflux tube droit de 20 centimètres de long
- Tube cylindre gradué

#### **Technique:**

Nous avons introduit dans le ballon sec 100 millilitres (ml) de toluène et 1ml d'eau distillée (ED).

Après distillation pendant 1heure (h), nous avons laissé reposer durant 30 minutes (mn), ce qui nous a donné un volume d'eau distillée initiale  $V_i$ .

Nous avons ensuite introduit dans le ballon une prise d'essai (PE) de 5g de poudre de drogue, fait bouillir l'ensemble pendant 1h et laissé refroidir pendant 30 mn :le volume d'eau correspondant à cette phase est  $V_f$

#### **Calcul:**

$$\% \text{ d'eau dans la drogue} = (V_f - V_i) \times 100 \div PE$$

### **1.5.2- Détermination de la teneur des cendres**

#### **1.5.2.1- Teneur en cendres totales**

#### **Principe:**

Il s'agit d'évaluer la quantité de substances résiduelles non volatilisée lorsque la drogue est complètement calcinée.

**Matériel:** - Balance analytique de précision (type SARTORIUS)

- Etuve MEMMERT
- Pince et spatule
- Four électrique réglé à 600°C

### **Technique:**

A partir de la poudre de drogue ayant servi au dosage de l'eau, nous avons introduit une prise d'essai de 1 à 3g dans trois creusets préalablement tarés.

Après avoir calciné au four à 600°C pendant 6h et laissé refroidir dans un dessiccateur, nous avons humecté le résidu d'un peu d'eau, séché et incinéré jusqu'à obtention de cendres blanches.

### **Calcul:**

Masse drogue essai = masse avant calcination – tare

Masse cendre = masse après calcination – tare

$$\% \text{ Cendres totales} = (\text{masse cendre} \div \text{masse drogue essai}) \times 100$$

#### **1.5.2.2- Teneur en cendres chlorhydriques :**

Elles sont constituées de silice, de sables et de poussières susceptibles de souiller la drogue.

#### **Mode opératoire:**

Aux cendres totales, nous avons ajouté 20ml d'acide chlorhydrique à 10% puis chauffé dans une fiole au bain-marie pendant 20 à 30 mn.

Nous avons filtré sur un filtre sans cendre et lavé le résidu insoluble à l'eau.

Le papier filtre contenant le résidu a ensuite été transféré dans un creuset préalablement taré.

Après séchage et incinération, nous avons laissé refroidir pour peser de nouveau le creuset.

### **Calcul:**

$$\% \text{ Cendres chlorhydrique} = \frac{\text{mHCl}}{\text{PE}} \times 100$$

mHCl = masse des cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique

PE = masse de la prise d'essai

#### **1.5.2.3-Teneur en cendres sulfuriques**

Les résultats sont plus constants que les cendres totales, les carbonates et les oxydes se trouvant tous convertis en sulfates non volatils.

#### **Mode opératoire :**

Nous avons introduit dans le creuset préalablement taré une prise d'essai de 2 à 3g, mouillé avec une quantité suffisante d'acide sulfurique( $H_2SO_4$ ) dilué à 50% par un égal volume d'eau.

Après évaporation à sec puis chauffage au four sans excéder  $800^{\circ}C$  pendant 6h, nous avons laissé refroidir et ajouter au résidu cinq gouttes d' $H_2SO_4$  dilué au demi.

Nous avons de nouveau évaporé et calciné à poids constant puis pesé après refroidissement dans un dessiccateur.

### **Calcul:**

$$\% \text{ Cendres sulfuriques} = \frac{m_{H_2SO_4}}{PE} \times 100$$

$m_{H_2SO_4}$  = masse des cendres insolubles dans l'acide sulfurique

PE = masse de la prise d'essai

### **1.5.3- Détermination de la teneur de Substances extractibles par l'eau et par l'éthanol :**

#### **1.5.3.1- Substances extractibles par l'eau**

Nous avons réalisé une décoction dans un ballon, d'un gramme de poudre (PE) avec 20 ml d'eau distillée pendant 15 mn, laissé refroidir 20 mn et filtré sur papier filtre.

Nous avons introduit le filtrat dans la capsule qui avait été préalablement pesée (n) et évaporé à sec à l'étuve.

La capsule pesée de nouveau, nous avons obtenu une masse n'

Les substances extractibles par l'eau ont été évaluées par la formule:

$$(n' - n) \times 100 \div PE$$

#### **1.5.3.2- Substances extractibles par l'éthanol 80° alcoolique:**

Dans un erlenmeyer de 300ml, nous avons introduit 1 g de poudre végétal et 20 ml d'éthanol à  $80^{\circ}$  alcoolique et l'ensemble a été laissé en macération pendant 24h. Le macéré a été introduit dans une capsule préalablement taré puis évaporé à sec dans le bain-marie bouillant.

Les substances extractibles par l'éthanol ont été évaluées comme précédemment.

## **1.6- Extractions**

Nous avons préparé des extraits aqueux, des extraits hydroalcooliques et des extraits avec des solvants organiques à polarité croissante:

### **1.6.1- Matériel :**

- ✓ Balance de précision type Sartorius;
- ✓ Erlenmeyer 1000ml
- ✓ Agitateurs magnétiques
- ✓ Eprouvette graduée de 500ml;
- ✓ Rotavapor type 349/2.J Bibby;
- ✓ Bain –marie Watherbath Bm 480;
- ✓ Pompe à vide de marque Edward;
- ✓ Lyophilisateur Drywinner type Heto;
- ✓ Congélateur marque Zanker;
- ✓ Ballons de 3 litres, 20ml, 5ml
- ✓ Réfrigérant;
- ✓ Entonnoir en verre;
- ✓ Coton, compresse
- ✓ Potence, spatules.

### **1.6.2- Méthodes d'extraction**

#### **1.6.2.1-Macération dans l'eau**

100 g de poudre de drogue et 1000 ml d'eau distillée ont été introduits dans un erlenmeyer et soumis à une agitation magnétique pendant 24h à la température ambiante puis filtrés.

#### **1.6.2.2- Décoction**

50 g de poudre de drogue et 500 ml d'eau distillée ont été portés à ébullition pendant 1h et filtrés après refroidissement.

#### **1.6.2.4- Macération à l'alcool éthylique à 80° alcoolique :**

Nous avons utilisé 50g de poudre de drogue avec 500 ml d'éthanol à 80° alcoolique dans un erlenmeyer mis sous agitation pendant 24h. L'opération a été répétée trois fois.

#### **1.6.2.5- Extraction avec les solvants à polarité croissante:**

Nous avons utilisé 2g de poudre de la drogue et 20ml de solvant. Le mélange a été laissé en macération pendant 15mn avec agitations régulières (figure 18).

La formule suivante nous a permis de calculer les rendements des extractions des extraits totaux.

$$R = \frac{PL}{PD} \times 100$$

Avec: R = rendement

PL = masse du lyophilisat

PD = masse de la poudre de drogue



**Figure 22** : Photo du lyophilisateur utilisé pour sécher les extraits totaux.

### **1.7- Réactions de caractérisation :**

La recherche des groupes chimiques a été réalisée par des réactions en tubes.

Les résultats sont classés selon :

- Réaction franchement positive: + + + +
- Réaction positive: + + +
- Réaction moyennement positive: + +
- Réaction louche: +
- Réaction négative: 0

#### **1.7.1- Recherche des alcaloïdes :**

Elle met en jeu des réactions de précipitation avec les révélateurs généraux des alcaloïdes : le réactif de Mayer et le réactif de Dragendorff.

Un extrait sulfurique a été préparé à partir de 10g de poudre de drogue et 50ml d' $H_2SO_4$  dilué à 10%.

Après une macération de 24h, le macéré a été filtré et lavé à l'eau distillée de manière à obtenir 50ml de filtrat.

Dans deux tubes à essai nous avons introduit 1ml de filtrat; ensuite, ajouté au premier, 5 gouttes de réactif de Mayer et au second, 5 gouttes de réactif de Dragendorff.

Dans un troisième tube servant de témoin et contenant 1ml d'une solution d'atropine, nous avons ajouté 5 gouttes de réactif de Dragendorff.

En présence d'alcaloïde, il y a formation d'un précipité :

### **1.7.2- Recherche des composés polyphénoliques :**

Nous avons réalisé une infusion à partir de 5g de poudre de drogue et 100 ml d'eau pendant 15 mn, filtré et rincé à l'eau chaude de manière à obtenir 100ml de filtrat.

#### **➤ Tanins :**

Nous avons introduit dans un tube 5ml d'infusé à 5% et 1ml de solution aqueuse de  $FeCl_3$  à 1%.

Le développement d'une coloration verdâtre ou bleu noirâtre indique la présence de tanin.

La différenciation des tanins catéchiques et galliques a été réalisée par la réaction de Stiasny.

Pour cela, nous avons introduit dans un ballon, 30 ml d'infusé à 5% et ajouter 15ml de réactif de Stiasny (10ml de formol à 40% + 5ml d' $HCl$  concentré), chauffé au Bain-Marie à  $90^\circ C$  pendant 15 mn.

L'obtention d'un précipité montre la présence de tanins catéchiques.

Après filtration, nous avons saturé le filtrat d'acétate de sodium pulvérisé, ajouté quelques gouttes d'une solution de  $FeCl_3$  à 1%, le développement d'une teinte bleu-noire indique la présence de tanins galliques non précipités par le réactif de Stiasny.

#### **➤ Flavonoïdes :**

##### **• Les anthocyanes :**

A 5ml d'infusé à 5% nous avons ajouté 5ml d' $H_2SO_4$  à 10% puis 5ml de  $NH_4OH$  dilué au demi.

En présence d'anthocyanes, la coloration s'accroît par acidification puis vire au bleu-violacé en milieu basique.

##### **• Les flavonoïdes libres ou génines :**

Nous avons introduit dans un tube à essai 5ml d'infusé à 5% et 5ml d'alcool chlorhydrique (alcool à 95° + eau distillée + HCl concentré à partie égale en volume) puis quelques copeaux de magnésium et 1ml d'alcool isoamylique : c'est la réaction de la Cyanidine.

L'apparition au niveau de la couche surnageante d'alcool isoamylique d'une coloration,

- rose orangée indique la présence de flavones
- rose violacée caractérise les flavanones
- rouge indique la présence de flavonols et de flavanonols.

• **Les leucoanthocyanes :**

Nous avons effectué la réaction à la cyanidine sans ajouter de magnésium et chauffé pendant 15 mn au bain-marie. Une réaction positive se caractérise par une teinte rouge cerise ou violacée.

**NB :** Pour la poudre de *C. pilosa*, nous avons utilisé le macéré 10% à la place de l'infusé.

**1.7.3- Recherche des dérivés anthracéniques :**

Nous avons préparé un extrait chloroformique avec 1g de poudre et 10ml de chloroforme, chauffé prudemment pendant 3 mn au Bain-Marie.

Après filtration, le filtrat a été complété à 10 ml. Sur le résidu, nous avons préparé un extrait aqueux (hydrolysate) avec 10 ml d'eau et 1 ml de HCl concentré qui a ensuite été chauffé au Bain-Marie bouillant pendant 15 mn, refroidi sous courant d'eau et filtré.

La coloration rouge du mélange à volume égal d'extrait chloroformique et d'ammoniaque révèle la présence d'anthraquinones libres.

Une partie de l'hydrolysate a été extraite avec le chloroforme, les O.hétérosides entraînent le développement d'une coloration rouge plus ou moins intense par addition d'ammoniaque sur la phase chloroformique.

La phase aqueuse de cette extraction a été utilisée pour caractériser les C.hétérosides. Pour cela, nous avons ajouté du chlorure ferrique à 10% sur cette phase et chauffé au Bain-Marie pendant 30mn, extrait avec le chloroforme et ajouté l'ammoniaque. La présence de génines de C.hétérosides se traduit par une coloration rouge.

**1.7.4- Stérols et triterpènes :** Réaction de Lieberman – Bouchardat

Elle a été opérée sur une macération de 1 h à 5% dans l'éther. L'extrait éthérique a été ensuite évaporé à sec et repris avec de l'anhydride acétique puis du chloroforme avant de déposer au fond du tube contenant l'extrait, de l'acide sulfurique.

En cas de réaction positive il se forme un anneau rouge-brunâtre ou violet à la zone de contact des deux liquides, la couche surnageante étant verte ou violette.

#### **1.7.5- Hétérosides cardiotoniques :**

Nous avons préparé un extrait à partir de 1g de poudre de drogue et 10ml d'éthanol à 60° alcooliques et 5 ml d'une solution d'acétate neutre de plomb à 10%, porté au Bain-Marie pendant 10 mn et filtré.

Nous avons extrait au chloroforme et partagé la phase organique entre 3 tubes à essai, évaporé à sec et repris avec l'isopropanol avant d'introduire dans le :

- le tube n°1 1ml du réactif de Baljet ;
- le tube n°2 1ml du réactif de Kedde
- le tube n°3 1ml du réactif de Raymond-Marthoud

Enfin introduire dans chaque tube 5 gouttes de KOH à 5% dans l'éthanol.

La présence de cardenolides se traduit par une coloration

- orange dans le tube n°1
- rouge-violacée dans le tube n°2
- violet fugace dans le tube n°3

#### **1.7.6- Recherche des saponosides :**

Nous avons opéré sur le décocté à 10% de la drogue pour *A. hispidum* tandis que le macéré 10% a été utilisé pour *C. pilosa*.

Dans une série de 10 tubes à essai de 160 × 16mm, nous avons réparti 1, 2, ..., 10ml d'extrait et ajusté le volume à 10 ml dans chaque tube.

Nous avons ensuite agité dans le sens de la longueur pendant 15 secondes en raison de 2 agitations par seconde, laissé reposer 15 mn et mesuré la hauteur de la mousse dans chaque tube. Celui dans lequel la hauteur fait 1cm indique la valeur de l'indice de mousse, il est égal à :

$$\frac{1000}{\text{n° tube où hauteur mousse est égale à 1 cm}}$$

#### **1.7.7- Composés réducteurs :**

Nous avons repris le résidu d'évaporation à sec du décocté aqueux à 10% (macéré pour *C. pilosa*) par 1ml du réactif de Fehling. La présence de composés réducteurs est révélée par l'obtention d'un précipité rouge brique.

### **1.7.8- Oses et holosides :**

Nous avons procédé à une évaporation à sec du décocté à 10%, ajouté 5 gouttes d'acide sulfurique concentré et 3 gouttes d'alcool saturé au thymol.

Une réaction positive se traduit par une coloration rouge.

### **1.7.9- Mucilages :**

L'obtention de précipités floconneux après mélange d'un décocté à 10% et d'éthanol absolu montre la présence de mucilages.

### **1.7.10- Coumarines :**

Nous avons repris le résidu d'évaporation sous la hôte du macéré éthérique avec de l'eau chaude et partagé entre deux tubes, ajouté ensuite au contenu de l'un des tubes 0,5 ml d'ammoniaque à 25%, l'autre servant de témoin.

Une fluorescence intense à 366 nm dans le tube où il a été ajouté de l'ammoniaque indique la présence de coumarines.

### **1.7.11- Hétérosides cyanogénétiques :**

A 1g de drogue, nous avons ajouté un mélange à volume égal de toluène et d'eau, bien nettoyé la partie supérieure du tube et fixé le papier filtre fraîchement préparé.

Les hétérosides colorent en rouge plus ou moins rapidement le papier picrosodé.

## **1.8- Chromatographie sur couche mince (CCM):**

### **1.5.1- Matériels :**

- ✓ Balance analytique de précision type SARTORIUS
- ✓ Plaque chromatographique de silicagel 60 F<sub>254</sub>
- ✓ Cuve et couvercle
- ✓ Micropipette de 10µl
- ✓ Séchoir type Solis
- ✓ Lampe UV type DESAGA Min UVIS
- ✓ Pulvérisateur
- ✓ Règle et crayon

#### **Systeme de solvants:**

- ✓ Butanol-Acide acétique- Eau ou BAW (60:15:25); (60: 20: 20)

- ✓ Ligoïne: Acétate d'éthyle (1:1)
- ✓ Ether de pétrole: Acétate d'éthyle (3: 1); (2: 1); (4: 1)
- ✓ Ether de pétrole: Acétone (2: 1)
- ✓ Ligoïne: Toluène: Acétone (3:3:3); (2:2:1)

**Révélateurs:**

- ✓ Réactif de Godin,
- ✓ Réactif de Dragendorff,
- ✓ Solution de chlorure de fer III
- ✓ Vanilline sulfurique

**Principe :**

La CCM est une méthode à la fois physico-chimique et analytique qui permet de séparer les différents constituants d'un extrait.

Dans la CCM, l'adsorbant est constitué d'une couche mince et uniforme, environ 0,25 mm d'épaisseur, appliquée sur un support approprié comme une plaque de verre ou une feuille d'aluminium ou de plastique. Dans notre cas, nous avons utilisé la feuille d'aluminium.

On laisse la phase mobile se propager à la surface de la plaque par capillarité. Au cours du processus chromatographique, la plaque est placée dans une cuve à chromatographie en verre dans laquelle l'atmosphère est habituellement saturée de vapeur de solvants.

Comme support solide on utilise souvent du gel de silice, de l'alumine ou de la cellulose.

La CCM permet non seulement de:

Vérifier l'efficacité des extractions avec plusieurs solvants; mais aussi de

Pouvoir identifier les différentes fractions et constituants obtenus au cours des séparations

**Technique :**

**a) Solution à analyser**

Nous avons dissout 10 mg des extraits aqueux et alcooliques dans 1 ml d'une solution méthanol-eau (1-1), 10 mg de l'extrait DCM dans 1ml d'acétate d'éthyle tandis que l'extrait d'éther de pétrole a été dissout dans 1 ml de DCM.

**b) Dépôt**

Les dépôts ont été faits avec une micropipette sur une plaque de CCM en aluminium. 10 µl de chaque extrait a été déposé sur la plaque.

**c) Migration**

La migration se fait dans un système de solvants approprié.

Pour les extraits aqueux et alcooliques nous avons utilisé le système BAW (Butanol-Acide acétique-Eau) dans les proportions 60:15:25 et 60:20:20 et 60:25:15

Pour les extraits DCM et éther de pétrole, nous avons utilisé la ligroïne-acétate d'éthyle (1-1) comme système de solvants.

#### **d) Révélation**

Les plaques ont été séchées puis observées à l'aide d'une lampe UV aux longueurs d'onde 254 et 366 nm. Nous avons révélé les plaques aux réactifs de Godin, Dragendorff, Vanilline sulfurique, FeCl<sub>3</sub>.

Les tâches observées à l'UV 254nm ont été encerclées aux traits pleins, les fluorescences à l'UV 366nm aux pointillés tandis que nous avons marqué les tâches après révélation par des crochets.

Nous avons calculé pour chaque tâche les facteurs de rétention:

**Distance parcourue par la substance**

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

**Distance parcourue par le solvant**

### **1.9- Tests biologiques :**

Les tests d'activités biologiques concernent l'étude de activité antiradicalaire (*in vitro*) contre 1,1-diphényl -2-picrylhydrazyle (DPPH) par révélation de chromatogrammes des extraits des deux plantes. Pour les tests *in vivo*, nous avons déterminé la dose létale 50, les activités antalgique et anti-inflammatoire du décocté de *Acanthospermum hispidum*.

#### **1.9.1- Test biologique in vitro: Test antioxydant : Test de l'activité anti-radicalaire contre le radical 1, 1-diphényl-2- picrylhydrazyle (DPPH) sur C.C.M.**

Nous avons utilisé les chromatogrammes pour déceler les composés à activité antioxydante dans les extraits.

Le test chimique est basé sur le principe de la réduction d'un radical stable: le 1,1-diphényl -2-picrylhydrazyle (DPPH) qui présente une absorption spécifique à 517 nm ce qui lui confère une couleur violette. Lorsque le DPPH est réduit par un capteur de radicaux, sa couleur disparaît, les composés actifs apparaissant sous forme de tâches jaunes sur fond violet.

Nous avons utilisé des plaques de silicagel et déposé 10 µl d'une solution de 10 mg d'extrait dans 1ml du mélange méthanol- eau (1:1).

Le développement des plaques a été réalisé dans le système de solvant

Butanol-acide acétique- eau BAW (60:15:25); (60: 20: 20)

Après migration, les plaques ont été révélées avec la solution de DPPH à 2mg/ml dans le méthanol. Un résultat positif se traduit par des spots de couleur jaune-blanc sur fond violet.

#### **1.9.2- Tests biologiques in vivo: Test de toxicité, tests antalgique et anti-inflammatoire.**

Les informations par rapport aux animaux, les conditions de jeun sont les mêmes pour les trois tests biologiques *in vivo*.

##### **1.9.2.1- Animaux**

**Origine:** souche non consanguine sélectionnée à partir de la lignée CF1 (Carworth Farms Souche 1).

**Race :** Les souris de la race OF 1 (Oncins France Souche 1) ont été fournies par l'animalerie du Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM).

**Sexe:** Nous avons travaillé sur des souris mâles

**Poids:** Les poids des souris étaient compris entre 24– 30 grammes.

**Lots :** Nous avons constitué des lots homogènes de souris de 6 souris.

**Jeun :** Avant chaque expérimentation, les souris ont été mises à jeun pendant 18h avec accès libre à l'eau et pesées avant de passer à l'expérimentation proprement dite.

**Voie d'administration :** Les solutions d'essai, le médicament de référence selon le type de test et le véhicule ont été administrés par voie intra gastrique.

#### **1.9.2.2- Matériels**

Notons que le matériel animal est le même pour tous les autres tests

- Balance analytique de précision
- Sonde gastrique, seringues et aiguilles
- Gants
- Thermomètre de marque Amat-Digit : -40 – +120°C
- Des seringues graduées avec aiguilles

#### **1.9.2.3- Détermination de la toxicité**

**Lots :** Nous avons travaillé sur trois lots de 6 souris.

**Substances et doses administrées :** 500 mg/kg et 1000 mg/kg d'extraits (décocté de *A hispidum*). Les extraits ont été repris avec de l'eau distillée à raison de 25 ml/kg de poids corporel de souris.

**Lot I:** Administration du décocté de *A hispidum* à la dose de 500 mg/kg

**Lot II :** Administration du décocté de *A hispidum* à la dose de 1000 mg/kg

**Lot témoin :** Eau distillée à la dose 25 ml/kg

#### **Méthode: Evaluation de la DL<sub>50</sub> par voie orale**

Les souris mises à jeun pendant 18h et pesées avant de passer à l'expérimentation proprement dite.

Les lots I et II ont reçu respectivement 500 mg/kg et 1000 mg/kg du décocté de *A hispidum*. Le lot III a été utilisé comme témoin et n'a reçu que de l'eau distillée à raison de 25 ml/kg de souris.

Les souris ont ensuite été observées d'abord pendant 2h pour noter les signes immédiats de changement, d'intoxication et une mort subite par rapport aux animaux au lot témoin. Après ces 2h, nous avons donné à manger et à boire aux souris.

24h après nous avons également observé de nouveau les souris pour compter les morts.

#### **1.9.2.4- Test antalgique:**

**Principe :** Il consiste à vérifier l'action inhibitrice des extraits sur la douleur provoquée chez les souris par la chaleur (Hot plate test) ou par l'injection intra-péritonéale (IP) d'une solution diluée d'acide acétique (Writhing test)

#### **1.9.2.4.1- Test à la plaque chauffante (test d'évaluation des antalgiques centraux):**

**Principe :** Il consiste à vérifier l'action inhibitrice des extraits sur la douleur provoquée chez les souris par la chaleur (Hot plate test)

**Animaux :** 4 lots de 6 souris chaque mis à jeun pendant 18 h avant le début de l'expérience

#### **Matériels**

- Plaque chauffante maintenue à la température de  $50\pm 1^{\circ}\text{C}$
- Thermomètre de marque Amat-Digit:  $-40 - +120^{\circ}\text{C}$
- Chronomètre

#### **Traitements :**

**Lot I et Lot II :** Décocté de *A hispidum* 115 mg/kg et 230 mg/kg

**Lot témoin :** Eau distillée à la dose 25 ml/kg

**Lot de référence :** Chlorhydrate de tramadol à 5 mg/kg

#### **Méthode de l'étude :**

- La température de la plaque a été maintenue à  $50\pm 1^{\circ}\text{C}$  (Eddy and Leimbach, 1932).

Nous avons d'abord mesuré deux fois le temps de réaction avec 10 min d'intervalle entre les deux lectures, avant l'administration des produits ( $T_0$ ).

L'extrait aqueux aux doses de 115mg/kg et 230mg/kg, le chlorhydrate de tramadol à 5mg/kg et l'eau distillée à raison de 25ml/kg de poids corporel ont été administrés par gavage gastrique.

Après le traitement, nous avons laissé tomber doucement chaque es souris sur la plaque chauffante entourée d'un cylindre de rétention Le temps de réaction correspond à l'intervalle entre le moment où la souris a atteint la plaque et le moment où elle se lèche les pattes ou saute hors du cylindre de rétention. Les autres mouvements sont ignorés.

Nous avons ensuite mesuré le temps de réaction à 30, 60, 90, et 120 minutes après l'administration de l'extrait, du médicament de référence et de l'eau distillée.

La réponse est considérée positive si le temps de réaction est de 8 seconde plus long que la moyenne des T<sub>0</sub>. Nous avons retenu 30 secondes comme temps de « Cut off » pour éviter d'endommager les tissus par un contact prolongé avec la chaleur.

#### **Evaluation de l'activité analgésique :**

Il s'agit de calculer le temps de réaction en secondes, exprimer en moyenne ± DS (Déviation Standard). Le pourcentage d'augmentation du de temps de réaction a été calculé selon la formule suivante :

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{(\text{MTR après administration}) - (\text{MTR avant administration})}{\text{MTR avant administration}} \times 100$$

MTR = Moyenne Temps de Réaction.

#### **1.9.2.4.2- Test de torsion (test d'évaluation des antalgiques périphériques):**

**Principe** : Il consiste à vérifier l'action inhibitrice des extraits sur la douleur provoquée chez les souris par l'injection intra-péritonéale (IP) d'une solution diluée d'acide acétique (Writhing test)

**Animaux** : 4 lots de 6 souris mâles de masse allant de 24 à 30g maintenues à jeun pendant 18h avant le début de l'expérience

#### **Matériels**

- Solution d'acide acétique à 0,6% dans l'eau distillée
- Décocté à 10% de *A. hispidum* aux doses de 115 et 230mg/kg
- Solution aqueuse de paracétamol à la dose de 100mg/kg
- Eau distillée à la dose de 25ml/kg.

#### **Traitements :**

**Lot I et Lot II** : Décocté de *A hispidum* 115mg/kg et 230 mg/kg

**Lot témoin** : Eau distillée à la dose 25 ml/kg

**Lot de référence** : paracétamol à la dose 100 mg/kg

#### **Mode opératoire :**

Nous avons:

- ✓ Administré par voie intragastrique l'extrait de *A. hispidum* (115 et 230mg/kg), le paracétamol (100mg/kg) ou l'eau distillée (25ml/kg) 1 h avant l'injection par voie

intra-péritonéale de la solution d'acide acétique à la dose de 10ml/kg selon la méthode de Siegmund (Siegmund et al., 1957);

- ✓ 5 min après l'injection de l'acide acétique, observé chaque souris et compté pour une période 20 min, les torsions provoquées par le stimulus (syndrome douloureux).

Le syndrome douloureux se caractérise par des mouvements d'étirement des pattes postérieures et de torsion de la musculature dorso-abdominale.

### **Evaluation de l'activité antalgique :**

Pour chaque groupe de souris nous avons ensuite calculé la moyenne (M) et la déviation standard (SD). La signification statistique a été déterminée au moyen du test *t* Student.

Le pourcentage d'inhibition de la douleur pour chaque groupe traité par les différentes doses de l'extrait, avec le Paracétamol et le véhicule a été calculé en comparant la moyenne du groupe traité par l'extrait et l'indométacine avec celle du groupe témoin traité par l'eau distillée. Cette moyenne comparée à celle du groupe témoin nous a permis de calculer le pourcentage d'inhibition selon la formule suivante

$$\% \text{ Inh} = \frac{\text{M témoin} - \text{M traité}}{\text{M témoin}} \times 100$$

M= moyenne du nombre de torsions

### **1.9.2.5- Détermination de l'activité anti-inflammatoire :**

**Principe :** L'injection de la carraghénine sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure de la souris ou du rat provoque une réaction inflammatoire qui peut être réduite par des substances anti-inflammatoires.

Le test est effectué selon la méthode de Winter (Winter et al., 1963).

**Animaux :** 4 lots de 6 souris mâles de masse allant de 24 à 30g maintenues à jeun pendant 18h avant le début de l'expérience

### **Appareils :**

Le pléthysmomètre Ugo Basile n°7140: c'est un appareil de mesure du volume de la patte De la souris soit en valeur absolue, soit en valeur relative par comparaison avec la patte

non traitée. Il est composé d'une cellule de mesure en perspex contenant une solution saline (0,5 g/litre d'eau distillée plus 3 ml d'une solution imbibante) dans laquelle plonge la patte de la souris et la petite différence du niveau de l'eau après immersion de la patte (Principe d'Archimède) est mesurée par un transducteur de conception et est affichée sur un appareil numérique.

**Agent phlobogène :** Solution de carraghénine à 1% dans l'eau physiologique (NaCl 0,9%)

**Substances et doses administrées :**

**Lot I et Lot II :** Décocté de *A. hispidum*

**Lot témoin :** Eau distillée à la dose 25 ml/kg

**Lot de référence :** Solution d'indométacine dans l'eau distillée (médicament étalon) à la dose 8 mg/kg

**Méthode de l'étude :**

Nous avons procédé de la manière suivante :

- Monter le pléthysmomètre. En effet, nous avons rempli le réservoir d'eau (R), mis l'appareil sous tension et régler correctement le niveau d'eau contenue dans la cellule de mesure (CM) avec la vis (V) avant de calibrer l'appareil.
- Déterminer les volumes au temps  $T_0$  de la patte postérieure droite ;
- Plonger ensuite la patte de la souris dans la CM, le transducteur (T) permet d'obtenir la correspondance du volume de la patte en lisant directement le résultat sur l'écran numérique (EN);
- Fixer le résultat en appuyant sur la pédale (P);
- Administrer les différents produits par voie intragastrique de la manière suivante:
  - Lot témoin: 25ml/kg d'eau distillée
  - Lot de référence: la solution d'indométacine à la dose de 8mg/kg
  - Lot traité 1: la solution de l'extrait à la dose de 115mg/kg ;
  - Lot traité 2: la solution de l'extrait à la dose de 230mg/kg ;
- 1h après le gavage, injecter 25  $\mu$ l de la solution de carraghénine dans l'aponévrose plantaire de la patte postérieure droite de la souris.
- Mesures le volume de la patte sur une période donnée à intervalle de temps régulier : nous avons mesuré le volume de la patte postérieure de chaque souris à 1, 2, 3, 4, et 5h après la carraghénine.



**Figure 23** : Photo du pléthysmomètre Ugo Basile 7140

**Evaluation de l'activité anti-inflammatoire**

Nous avons noté la variation des volume de la patte dans le temps (Vt).

Le pourcentage d'augmentation (% Aug) de la patte du rat est donné par la formule,

$$\% \text{ Aug} = \frac{\mathbf{Vt - Vo}}{\mathbf{Vo}} \times 100$$

Avec Vo = volume initial de la patte de la souris

Vt = volume après injection de la carraghénine et traitement

Le pourcentage d'inhibition (%Inh) de l'œdème est calculé pour chaque groupe de rats traités par rapport au lot témoin. Il est donné par la formule suivante:

$$\% \text{ Inh} = \frac{\mathbf{Po - Pt}}{\mathbf{Po}} \times 100$$

Avec Po = % d'augmentation de la patte du témoin

Pt = % d'augmentation de la patte du lot traité.

## **2- RESULTATS**

### **2.1- Matières premières :**

Après pulvérisation, nous avons obtenu une poudre grossière vert-chaire pour *Acanthospermum hispidum* et une poudre fine chocolatée pour *Curculigo pilosa*.

### **2.2- Standardisation de la dose thérapeutique :**

Les masses des différentes pesées effectuées selon les indications du thérapeute nous ont permis d'obtenir la dose thérapeutique.

**Tableau XIV : Détermination** de la dose thérapeutique.

Mésures	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Moy.
Série I	1,44	1,25	1,28	1,14	1,38	1,45	1,03	1,26	1,10	1,24	1,26
Série II	1,64	1,44	1,68	1,11	1,23	1,06	0,68	1,48	0,78	1,91	1,30

Série I = 10 pesées que nous-mêmes avons faites

Série II = 10 pesés qui ont été réalisées par dix personnes dont 9 choisies au hasard, le dixième étant le tradithérapeute qui nous a fourni la plante.

Moy. = moyenne

Nous avons choisi la moyenne de la mesure II comme dose thérapeutique

### **2.3- Dosages :**

Les résultats des différents dosages effectués sont résumés dans le tableau XV.

**Tableau XV : Résultats des dosages**

Substances	Teneurs ( %)	
	<i>Acanthospermum hispidum</i>	<i>Curculigo pilosa</i>
Volumétrie	3	6
Eau		
Gravimétrie	5,2	6,7
Substances extractibles par l'eau	13,5	17,5
<b>Substances extractibles par l'éthanol</b>	<b>18</b>	<b>32,5</b>
<b>à 80° alcoolique</b>		
Cendres totales	13,43	8,3
Cendres chlorhydriques à 10%	5,28	1,8

Cendres sulfuriques	20,6	11
Indice de mousse	≤100	200

Les teneurs en eau des échantillons ont été inférieures à 10%. Cependant, la teneur en cendres chlorhydrique est supérieure à trois pour *Acanthospermum hispidum*.

#### 2.4- Extractions :

Dans le tableau XVI, nous rapportons les rendements, les aspects et les couleurs des extraits des parties aériennes de *Acanthospermum hispidum* des rhizomes et de *Curculigo pilosa*

**Tableau XVI** : Résultats des extractions

Drogues	Extraits	Masses (g)		Rendements (%)	
		<i>A. hispidum</i>	<i>C. pilosa</i>	<i>A. hispidum</i>	<i>C. pilosa</i>
	<b>Déc.</b>	<b>8,89</b>	----	<b>17,78</b>	
	Mac.H <sub>2</sub> O	15,87	26,33	15,87	26,33
	Mac.EtOH 80°	8,41	<b>22,57</b>	16,82	<b>34,72</b>
<i>A. hispidum</i>	Et.pét.	0,14	0,44	7	22
	DCM	0,1	0,11	5	5,5
	MeOH	0,1	0,12	5	6
	Dig.	0,1	0,145	5	7,25
	Déc. Ép.	0,02	0,03	1	1,5

**Déc.** = décocté 10%

**Et.pét.** = extrait d'éther de pétrole

**Mac.H<sub>2</sub>O** = macéré aqueux

**DCM** = Extrait dichloromécanique

**Mac.EtOH 80°** = macéré éthanolique à 80° alcoolique

**MeOH** = extrait mécanolique

**Dig.** = digéré à 50°C.

**Déc. Ép.** = décocté épuisé.

Le décocté 10% de *A. hispidum* a donné le plus grand rendement de cette drogue tandis que le macéré éthanolique a permis d'extraire plus du quart des constituants de la poudre du rhizome de *C. pilosa*.

## 2.5- Réactions de caractérisation

Les résultats de la caractérisation sont résumés dans le tableau XVII

**Tableau XVII:** Résultats des réactions de caractérisation de la poudre des parties aériennes de *Acanthospermum hispidum* et celle du rhizome de *Curculigo pilosa*

Recherches	Interprétations	
	<i>Acanthospermum hispidum</i>	<i>Curculigo pilosa</i>
Tannins catéchiques	++++	++++
Stérols et triterpènes	++++	++++
Saponosides	++	++++
Oses et holosides	++	++
Mucilages	++++	-
Flavonoïdes	+++	-
Amidon	-	++

Les alcaloïdes, les hétérosides cardiotoniques, les hétérosides cyanogénétiques, les caroténoïdes, les coumarines et les composés réducteurs ont été absents des échantillons étudiés.

## 2.6- Chromatographie sur couche mince :

Les résultats de la CCM sont rapportés dans les tableaux XVII, XVIII, XIX et XX et illustrés sur les figures 24, 25 et 26.

**Tableau XVIII :** Résultats de la CCM des extraits polaires des parties aériennes de *A. hispidum* dans le système de solvant BAW (60 : 25 : 15) avec le réactif de Godin comme révélateur.

Extraits	Rf	UV 254	UV 366	Réactif de Godin
<b>Décocté 10%</b>	0,51	+	Bleu	-
	0,56	-	-	Noir
	0,69	-	Bleu-vert	-
	0,74	-	-	Marron
	0,86	-	Bleu vif	Violet
<b>Macéré aqueux</b>	0,34	+	-	-

	0,41	+	-	-
	0,39	-	Bleu vif	-
	0,64	+	-	-
	0,71	-	Bleu	-
	0,74	+	-	-
	0,81	+	-	-
	0,84	-	Jaune	Violet
	0,86	-	-	-
	0,37	+	-	-
	0,45	-	-	Noir
	0,47	+	-	-
	0,56	-	-	Noir
<b>Macéré éthanolique</b>	0,6	+	-	-
	0,64	+	Bleu vif	-
	0,69	-	-	Marron noirâtre
	0,71	+	Bleu	-
	0,79	+	-	-
	0,84	-	-	Violet noirâtre
	0,87	+	Bleu vif	-
	0,95	-	Rouge	-
	0,96	-	-	Noir
	0,96	-	-	Noir
<b>Macéré méthanolique</b>	0,48	-	Bleu	-
	0,66	-	Bleu vif	-
	0,70	+	-	-
	0,74	-	Marron	-
	0,86	+	Vert-marron	-
	0,39	+	Marron	-
	0,51	+	Marron	-
	0,59	-	Marron	-
<b>Extrait méthanolique</b>	0,69	+	Bleu-vert	-
	0,72	-	Marron	-
	0,78	-	Bleu-vert	-
	0,83	-	-	Violet
	0,85	+	Bleu	-
	0,32	-	Bleu	Violet
	0,32	-	Bleu	Violet
	0,35	+	-	-
<b>Digesté</b>	0,41	+	Bleu vif	-
	0,43	-	-	Noir
	0,49	+	-	-
<b>Décocté épuisé</b>	0,57	+	-	-
	0,66	+	Bleu	-
	0,72	+	-	Noir
	0,79	-	-	-
	0,81	+	bleu	-
	0,89	+	bleu vif	-



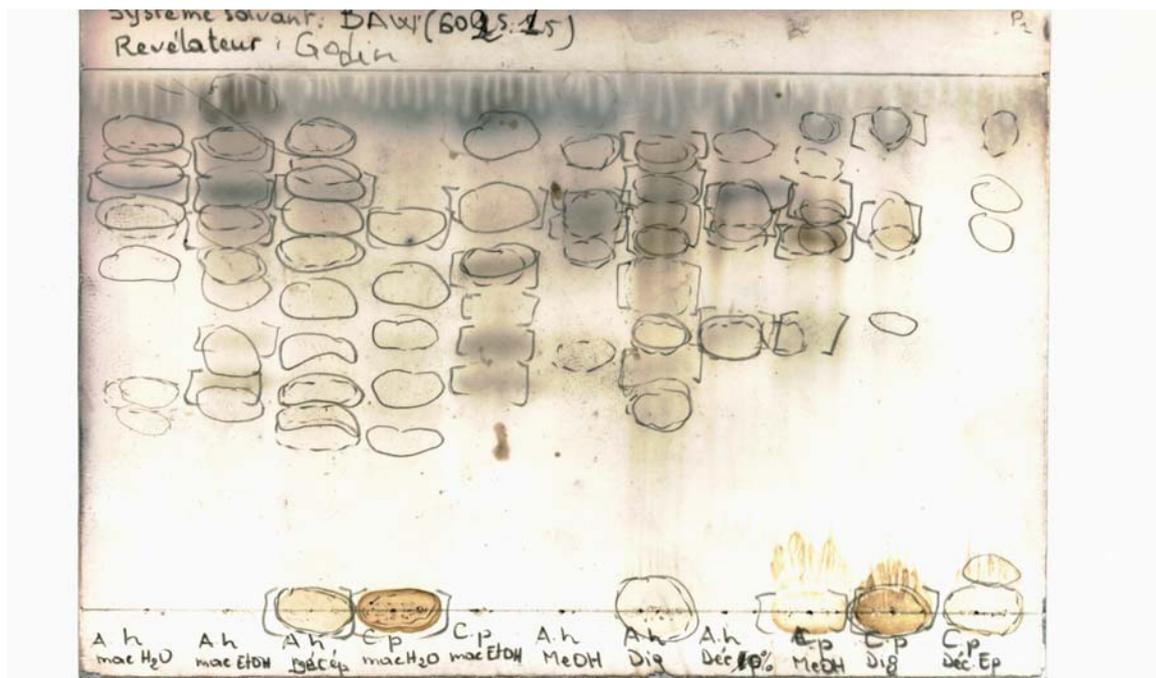
**Figure 24:** Chromatogramme des extraits polaires de *A. hispidum* et *C. pilosa* dans le système de solvant BAW (60 : 25 : 15).

**Révélateur : Réactif de Godin.**

Les extraits sont de gauche à droite : décocté de *A. hispidum*, macéré aqueux de *A. hispidum*, macéré éthanolique de *A. hispidum*, macéré éthanolique de *C. pilosa*, macéré aqueux de *C. pilosa*, extrait méthanolique de *A. hispidum*, digesté de *A. hispidum* et décocté épuisé de *A. hispidum*.

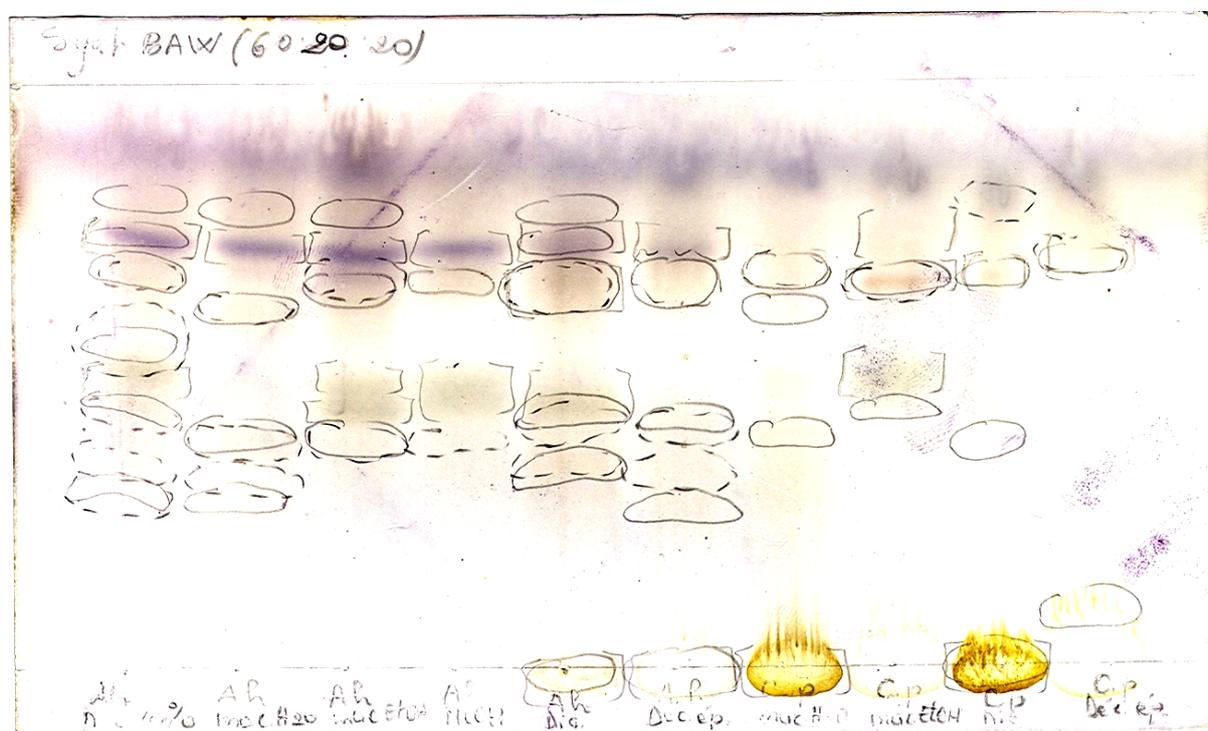
**Tableau XIX** :Résultats de la CCM des extraits polaires de *C. pilosa* dans le système de solvant BAW(60 :25 :15) avec révélation au Godin:

Extraits	Rf	UV 254	UV 366	Godin
Mac.H <sub>2</sub> O	0,31	+	-	-
	0,41	+	-	-
	0,51	+	-	-
	0,6	+	-	-
	0,72	+	-	-
	0,76	-	-	Marron clair
Mac. EtOH80°	0,51	+	-	-
	0,55	-	-	Marron grisâtre
	0,61	-	-	Marron clair
	0,64	-	Bleu	-
	0,66	+	-	-
	0,75	+	-	-
	0,79	-	-	Gris clair
	0,89	+	-	-
	0,50	-	Bleu-vert	-
	0,67	-	Marron	-
	0,70	-	-	Jaune-gris
	0,74	+	Bleu	-
	0,75	-	-	Gris-jaune
	0,79	-	-	Gris foncé
	0,82	-	Bleu	-
0,90	-	-	-	
Extrait méthanolique	0,50	-	Bleu-vert	-
	0,67	-	Marron	-
	0,70	-	-	Jaune-gris
	0,74	+	Bleu	-
	0,75	-	-	Gris-jaune
	0,79	-	-	Gris foncé
	0,67	-	Marron	-
	0,70	-	-	Jaune-gris
	0,82	-	Bleu	-
	0,90	+	Orange	-
Digesté	0,54	+	-	-
	0,66	-	-	Gris-jaune
	0,69	-	Bleu-vert	-
	0,74	+	-	-
	0,90	+	Bleu	-
Décocté épuisé	0,69	-	Marron	-
	0,77	-	Bleu	-
	0,90	+	-	-



**Figure 25 :** Chromatogramme des extraits polaires de *A. hispidum* et *C. pilosa* développé dans le système de solvant BAW (60 :15 :25).

**Révélateur :** Réactif de Godin.



**Figure 26 :** Chromatogramme des extraits polaires de *A. hispidum* et *C. pilosa* révélés au BAW (60 : 20 : 20).

**Révélateur :** Réactif de Godin.

**Tableau XX** :Résultats de la CCM des extraits apolaires de *Acanthospermum hispidum* et *Curculigo pilosa* dans différents systèmes de solvants.

Syst. solvant	Extraits	Rf	UV 366 nm
Et.pét : Acétone (2 :1)	DCM <i>A. hispidum</i>	0,94	Rouge
	Et.pét. <i>C. pilosa</i>	0,97	Bleu
Et.pét :Aco-Et (2 :1)	Et.pét <i>A. hispidum</i>	0,75	Violet
	DCM <i>A. hispidum</i>	0,88	Rouge
	Et.pét. <i>C. pilosa</i>	0,75	Bleu
Et.pét :Aco-Et (3:1)	DCM <i>A. hispidum</i>	0,56	Bleu
	DCM <i>A. hispidum</i>	0,58	Rouge
	Et.pét. <i>C. pilosa</i>	0,53	Bleu
	Et.pét. <i>C. pilosa</i>	0,70	Bleu

Et.pét :Aco-Et = Ether de pétrole :Acétate d'éthyle

Aucune substance séparée n'est ni visible à l'UV 254 nm et ne réagissent après révélation avec le réactif de Godin.

## 2.7- Activités biologiques :

### 2.7-1- Test biologique *in vitro* : Activité antioxydante

Les chromatogrammes obtenus avec les extraits des parties aériennes de *Acanthospermum hispidum* et du rhizome de *Curculigo pilosa* dans différents systèmes de solvants, ont été révélés avec une solution de DPPH pour évaluer l'activité antiradicalaire (tableaux XXI et XXII et figure 27).

**Tableau XXI**: Résultat du test antioxydant sur CCM réalisé sur nos extraits polaires dans le système de solvant BAW (60 :25 :15) après révélation par le DPPH.

Extraits	Rf	Révélation au DPPH
Digesté à 50°C <i>A. hispidum</i>	0,72	Jaune
	0,80	Jaune
	0,86	Jaune
Décocté du marc épuisé <i>A. hispidum</i>	0,76	Jaune
	0,86	Jaune
<i>C. pilosa</i> extrait méthanolique	0,72	Jaune
<i>C. pilosa</i> Digesté à 50°C	0,71	Jaune

Quatre de nos extraits polaires ont montré une activité antioxydante avec le BAW (60 : 25 : 15).



**Figure 27 :** Chromatogramme des extraits polaires de *A. hispidum* et *C. pilosa* migrés dans le BAW (60 : 25 : 15) et révélés au DPPH.

**Tableau XXII:** Résultat du test antioxydant sur CCM réalisé sur les extraits polaires de *Acanthospermum hispidum* dans système de solvant BAW (60: 20: 20) après révélation par le DPPH.

Extraits	Rf	Révélation au DPPH
Décocté à 10%	0,66	Jaune
	0,80	Jaune
Digesté 50°C	0,65	Jaune
	0,72	Jaune
	0,79	Jaune
	0,86	Jaune
Décocté du marc épuisé	0,69	Jaune
Extrait méthanolique	0,65	Jaune

Le digesté a montré la plus grande activité antioxydante avec quatre zones d'inhibition.

## **2.7.2- Tests biologiques *in vivo* :**

### **2.7.2.1- Dose létale 50 (DL<sub>50</sub>)**

La DL<sub>50</sub> par voie orale a été supérieure à 1000mg/kg. Cette dose rapportée au rendement nous donne une DL<sub>50</sub> > 5,62 g de poudre des parties aériennes de *Acanthospermum hispidum* par kg soit 120 fois la dose journalière pour un adulte de 55 kg. Nous sommes dans l'intervalle de drogues relativement pas toxiques par voie orale (de 5 à 15 g/kg de poids corporel).

### **2.7.2.2- Activité antalgique**

#### **2.7.2.2.1- Activité antalgique par la méthode de la plaque chauffante (Hot plate) :**

Dans nos conditions expérimentales, le décocté des parties aériennes de *Acanthospermum hispidum* aux doses de 115 mg et 230 mg/kg, ne présente pas d'activité antalgique centrale selon la méthode de la plaque chauffante. La validité de la méthode a été confirmée par l'effet analgésique centrale du médicament de référence, le chlorhydrate de tramadol à la dose de 5 mg/kg.

#### **2.7.2.2.2- Activité antalgique par la méthode de la douleur chimique provoquée par l'acide acétique «Writhing test» (test de torsion) :**

**Tableau XXIII:** Résultats de l'activité antalgique du décocté des parties aériennes de *Acanthospermum hispidum* dans le test torsion provoqué par l'acide acétique

Traitements	Doses/kg	Nombre torsions M±DS	Test <i>t</i> Student <i>P</i> significatif	% Variation
Décocté <i>A. hispidum</i>	115 mg	42,00± 05,29*	<i>P</i> <0,05	35,05
Décocté <i>A. hispidum</i>	230 mg	33,83±04,26**	<i>P</i> <0,01	47,68
Paracétamol	100 mg	33,50± 07,25*	<i>P</i> <0,05	48,20
Véhicule (eau distillée)	25 ml	46,66± 7,81	---	---

Résultats exprimés en M±DS : M= Moyenne de 6 souris ; DS = Déviation Standard (ou Ecart type) ; \**P*<0,05 et \*\**P*<0,01 (test *t* Student) exprime la signification des résultats des groupes traités comparés au groupe témoin a reçu le véhicule.

Le décocté de *A. hispidum*, à la dose de 230 mg/kg a donné une activité antalgique périphérique plus significative que le paracétamol testé à la dose de 100mg/kg. L'effet analgésique du décocté est dose dépendante.

### 2.7.2.3- Activité anti-inflammatoire :

**Tableau XXIV :** Activité anti-inflammatoire du décocté des parties aériennes de *Acanthospermum hispidum* sur l'œdème à la carraghénine dans la patte de la souris : **Moyennes et variations des volumes dans le temps.**

Traitements Doses/kg	Moyenne des volumes ± Déviations standards (M±DS) (Vn – V0 = Variation volume de la patte par rapport au volume initial à T0) valeurs en ml					
	V0 (0h)	V1 (1h)	V2 (2h)	V3 (3h)	V4 (4h)	V5 (5h)
Déc. <i>A. hispidum</i> 115 mg	0,12 ± 0,02 --	0,17±0,05 (0,06)	0,20 ±0,06 (0,08)	<b>0,14 ±0,02</b> (0,03)	0,17± 0,05 (0,05)	0,17 ± 0,03 (0,05)
Déc <i>A. hispidum</i> 230 mg	0,13±0,01 --	0,21± 0,030 (0,08)	0,22 ± 0,03 (0,09)	0,18± 0,02 (0,05)	0,18 ± 0,03 (0,05)	0,18 ± 0,03 (0,05)
Indometacine 8 mg	0,13 ± 0,01 --	0,19 ± 0,01 (0,06)	0,17 ±0,02 (0,04)	0,15 ± 0,02 (0,02)	<b>0,14 ± 0,01</b> (0,01)	<b>0,14± 0,02</b> (0,02)
Eau distillée 25ml	0,12± 0,02 --	0,23 ±0,03 (0,11)	0,24± 0,04 (0,12)	0,25 ±0,04 (0,13)	0,26± 0,02 (0,13)	0,25± 0,02 (0,13)

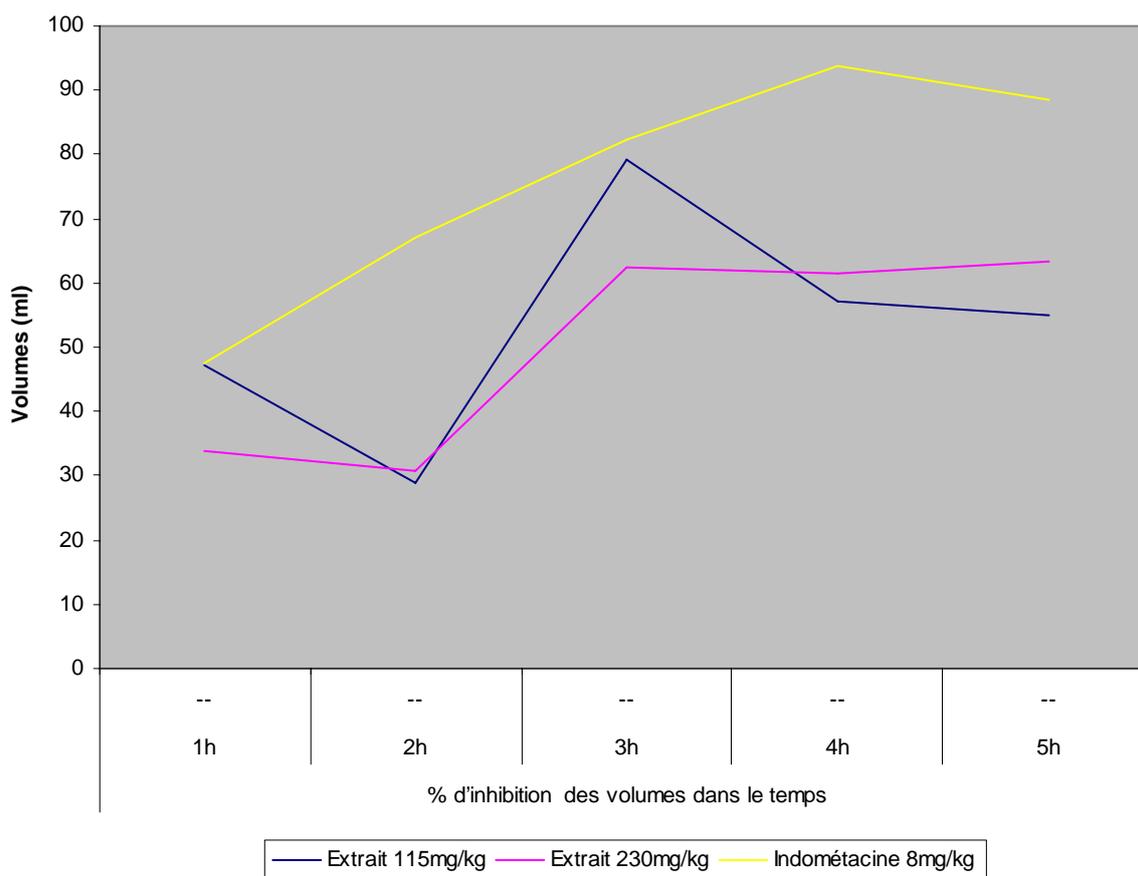
Résultats exprimés en M±DS : M= Moyenne de 6 souris ; DS = Déviation Standard (ou Ecart type) ; (Vn – V0 ) variation de volume dans le temps; Les groupes traités (Décocté de *A. hispidum* et indométacine) présentent activité anti-inflammatoire significative par rapport au groupe témoin (Eau distillée) avec  $P < 0,01$  (test *t* Student).

Le décocté des parties aériennes de *Acanthospermum hispidum* aux doses de 115 mg et 230 mg/kg, présente une activité anti-inflammatoire dans le test de l'œdème à la carraghénine chez la souris.

**Tableau XXV :** Activité anti-inflammatoire du décocté des parties aériennes de *Acanthospermum hispidum* sur l'œdème à la carraghénine dans la patte de la souris : **Pourcentages d'inhibition des volumes dans le temps.**

Traitements Doses/kg	% d'inhibition des volumes dans le temps				
	1h	2h	3h	4h	5h
Eau distillée 25 ml	--	--	--	--	--
Extrait 115mg/kg	47,14	29,02	79,14	57,18	54,90
Extrait 230mg/kg	33,88	30,88	62,55	61,57	63,32
Indométacine 8mg/kg	47,58	67,05	82,30	93,92	88,47

L'inhibition est maximale à la troisième heure après traitement pour la dose 115mg/kg de notre extrait et presque constante entre les troisièmes et cinquième heure pour la dose 230mg/kg.



**Figure 28 :** Variations des pourcentages d'inhibition de l'œdème de la patte des souris dans le temps.

### **3- COMMENTAIRE ET DISCUSSION :**

Nous avons entrepris cette étude pour l'évaluation expérimentale d'une recette traditionnelle à base de *Acanthospermum hispidum*, déjà utilisée avec succès chez des patients souffrant d'hypertrophie de la prostate. Nous avons inclus une autre plante, *Curculigo pilosa* également recherchée pour le traitement de la même pathologie.

Pour ce qui est du Contrôle de qualité de la matière première, nos deux drogues ont donné une teneur en eau inférieure à 10% (Tableau XV). Ce qui respecte les normes des pharmacopées modernes et aussi une bonne conservation des drogues.

L'échantillon de *C. pilosa* a donné un pourcentage en cendres totales plus faible (8, 3%) que celui de *A. hispidum* (13, 3%).

Les extraits obtenus présentent un aspect en paillettes plus ou moins brillantes pour *A. hispidum* tandis pour *C. pilosa*, se sont des poudres. Les colorations des extraits sont caractéristiques.

En général, nous avons obtenu de bons rendements avec les solvants polaires : La décoction, les macérations à l'eau et à l'éthanol 80° alcoolique toute à 10% ont donné des rendements du même ordre (respectivement 17, 78% ; 15, 87% et 16, 82%) pour *A. hispidum*. Quant à *C. pilosa*, avec respectivement 34,72%, 26,33% et 22% les macérés aqueux, éthanolique et d'éther de pétrole ont donné les meilleurs rendements. A cause de la richesse du rhizome en amidon, le décocté de *C. pilosa* n'a pu être filtré dans nos conditions expérimentales.

Pour ce qui est du screening phytochimique, nous avons noté la présence de tanins, de stérols et triterpènes, de flavonoïdes, des saponosides et des mucilages dans notre échantillon de *A. hispidum*. Ces résultats diffèrent de ceux rapportés par Bouquet en 1972 sur un échantillon du Congo Brazzaville (Kheraro et Adams, 1974). La recherche des alcaloïdes a donné un résultat négatif contrairement à Bouquet en 1972 (Kheraro et Adams, 1974) et Sanon et al., en 2003.

Avec *C. pilosa*, nous avons obtenu des tanins, des stérols et triterpènes, des saponosides, des flavonoïdes et de l'amidon. La présence d'amidon pourrait justifier l'utilisation alimentaire de cette plante. La révélation des chromatogrammes des extraits avec au réactif de Godin a permis de confirmer l'absence d'alcaloïdes. La présence de flavonoïdes a été confirmée par l'observation de fluorescences jaunes à l'UV 366nm et après la révélation au réactif de Godin. Quant aux stérols et triterpènes, les fluorescences bleues observées à l'UV 366 les colorations

violette après révélation au Godin ont permis de confirmer leur présence. Cette présence associée à celle des tanins pourrait constituer une synergie d'action dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. En effet, les tanins avec leurs propriétés antioxydantes (Bruneton, 1993) contribueraient au renouvellement des cellules hyperplasiques et à la diminution du volume de l'adénome tandis que les phytostérols par leurs propriétés d'inhibition de la 5 alpha réductase (Pegel et Liebenberg, 1973 ; Bruneton, 1993) pourraient agir sur les principaux symptômes (pollakiurie, dysurie, etc.).

Le pourcentage des substances extractible (Tableau XV) par l'eau confirme la présence dans la drogue de principes actifs solubles dans l'eau comme les flavonoïdes, des saponosides, les tanins, les mucilages, les stérols et triterpènes. L'eau semble donc être un meilleur solvant pour extraire la majorité des constituants chimiques responsables des différentes activités aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, ce qui justifie la pertinence de la forme traditionnelle d'utilisation selon les recommandations du thérapeute traditionnel.

Pour l'activité anti-radicalaire, les extraits du rhizome de *C. pilosa* présentent peu de constituants anti-DPPH. Par contre pour *A. hispidum* dans l'ensemble les extraits polaires présentent des constituants qui décolorent la solution du radical DPPH (Tableaux XXI et XXII et les chromatogrammes 3 et 4).. Nos résultats confirment l'activité anti-DPPH en solution d'un extrait éthanolique de la drogue testé en Février 2004 au DMT par le Dr Ababacar Maïga. Cette activité anti-oxydante pourrait s'expliquer par la présence de tanins, flavonoïdes (Bruneton, 1993 ; Cavin, 1999). En effet les flavonoïdes et les tanins sont des piègeurs de radicaux libres et de nombreuses études ont déjà montré les propriétés antioxydantes des tanins (Ohmishi et coll., 1994). Les flavonoïdes ont une propriété « vitaminique P », potentiellement veino-actifs ; ils diminuent la perméabilité des capillaires sanguins et renforcent leur résistance. Les tanins quant à eux ont un effet vaso-constricteur sur les petits vaisseaux superficiels (Bruneton, 1993).

Les radicaux libres étant responsables de nombreuses pathologies (cancer, cardiovasculaires, inflammation, etc.) cette activité anti-radicalaire pourrait justifier l'utilisation de la recette à base de *A. hispidum* dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Par souci de gestion des animaux dont le nombre n'était pas important, nous avons privilégié le décocté aqueux, forme d'utilisation traditionnelle de la recette à base de *A. hispidum* pour nos études *in vivo*.

C'est ainsi que nous avons eu une dose létale 50 supérieure à 5, 62 g/kg de poudre qui est égale à 120 fois la dose thérapeutique journalière prescrite par le thérapeute traditionnel. A la lumière de ces résultats, nous pouvons dire que notre drogue n'est pratiquement pas

toxique. Nous avons cependant observé une certaine agressivité chez 33% des souris du lot ayant reçu 1000 mg/kg. Toute fois, il faudrait administrer l'extrait à un plus grand nombre d'animaux afin de mieux apprécier cette agressivité).

Dans nos conditions expérimentales, Le décocté des parties aériennes de *A. hispidum* ne présente pas d'activité antalgique centrale selon la méthode de la plaque chauffante. Par contre selon la méthode de torsion, aux doses de 115 mg/kg et 230 mg/kg nous avons obtenu une inhibition respectivement de 35% et 47%. En outre, l'effet du décocté à la dose de 230 mg/kg a été plus significatif que le paracétamol administré à la dose de 100 mg/kg (Tableau XXIII). De nombreux travaux ont déjà mis en évidence l'activité antalgique de substances extractibles par l'eau comme les tanins, les flavonoïdes et des mucilages (Bossokpi, 2002 et Tolo, 2002) qui sont présent dans notre drogue.

Le décocté présente une activité anti-inflammatoire sur les différentes phases de l'inflammation avec une activité maximale sur la phase aiguë (3h après la carraghénine) à la dose de 115 mg/kg. L'effet dure jusqu'à la 5h après la carraghénine (Tableau XXV).

L'œdème provoqué par la carraghénine dans la patte de la souris comporte trois phases distinctes: une première phase qui fait intervenir l'histamine et la 5-hydroxytryptamine qui favorisent la vasodilatation, la transsudation plasmatique et l'œdème; une seconde phase qui fait appel aux kinines comme médiateurs augmentant la perméabilité vasculaire et une troisième phase dont le médiateur est supposé être la prostaglandine (Wang et Mineshita, 1996). Cette libération de prostaglandines est associée à la migration leucocytaire dans la zone enflammée. Les prostaglandines interviennent dans les processus inflammatoires aigus ou chroniques. Les médicaments anti-inflammatoires interviennent en général en s'opposant à l'effet de ces médiateurs chimiques: histamine, sérotonine, kinines et prostaglandines.

Dans l'œdème provoqué par la carraghénine la production des espèces réactives à l'oxygène sont bien établies et cela par la participation des dérivés de la cyclo-oxygénase produits au cours du métabolisme de l'acide arachidonique (Smith et coll., 1974).

L'activité anti-inflammatoire du décocté des parties aériennes de *A. hispidum* pourrait s'expliquer par une inhibition de certains médiateurs de l'inflammation par exemple la production de prostaglandines comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'indométacine utilisée comme médicament de référence dans notre test. Ainsi, les flavonoïdes qui sont des inhibiteurs de la 5-lypooxygénase (donc de la production des prostaglandines qui sont médiateurs de l'inflammation) sont doués d'activité anti-inflammatoire (Laughton et coll. 1989 ; Huang et Ferraro, 1991). Les saponosides, dosés dans le décocté, seraient aussi responsables d'activité anti-inflammatoire.

Par ailleurs, la présence de substances anti-radicalaires dans le décocté de *A. hispidum* pourrait empêcher la production des espèces réactives à l'oxygène qui favorisent la formation de médiateurs de l'inflammation.

Il est également possible que les activités pharmacologiques du décocté de la plante soient liées à une synergie entre ses différents constituants solubles dans l'eau.

Il est intéressant d'analyser la relation entre les activités pharmacologiques confirmées au cours de nos études et l'indication traditionnelle de la plante et les autres plantes utilisées en phytothérapie de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Par exemple, les extraits de *Prunus africana* (source du médicament Tadenan<sup>R</sup>) sont appréciés pour leurs propriétés anti-inflammatoire et antioedémateuse.

Les préparations aqueuses traditionnelles à la dose de 115 mg/kg trouveraient une indication thérapeutique comme antalgique périphérique et anti-inflammatoire

Il existerait également une sécurité d'utilisation dans la mesure où les activités pharmacologiques (antalgique et anti-inflammatoire) s'observent à la dose de 115 mg/kg d'extrait de *A. hispidum* par voie orale qui est largement inférieure à la dose létale 50.

A partir de nos résultats, le décocté de *A. hispidum*, la forme traditionnellement employée pourrait être proposée pour aider à soulager certains symptômes associés à l'hyperplasie bénigne de la prostate.

Il faudrait cependant mener d'autres investigations avant la proposition d'un phytomédicament à base des parties aériennes de *A. hispidum*.



## CONCLUSION

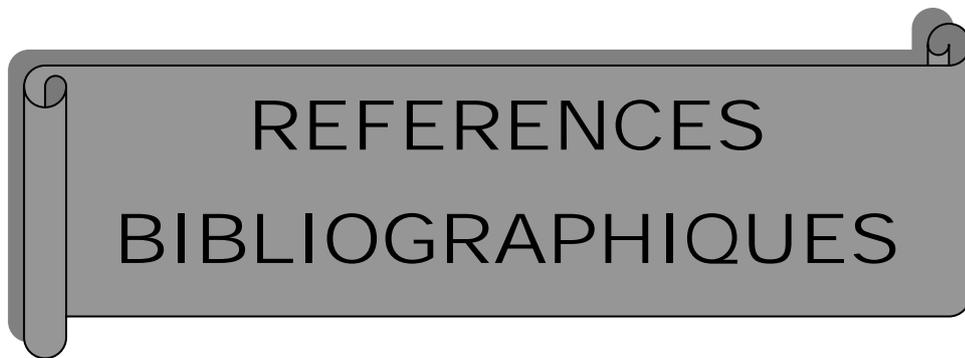
## CONCLUSION :

Les essais phytochimiques ont permis d'identifier plusieurs extraits tels que les tanins, les flavonoïdes, les mucilages et les stérols et triterpènes. Ces composés sont connus pour leurs différentes propriétés antioxydantes, antalgiques et anti-inflammatoires.

L'extrait du décocté de *Acanthospermum hispidum* a donné une activité anti-inflammatoire notoire qui dure dans le temps à dose élevée (230mg/kg). A cette même dose, il a permis aux souris de résister mieux à la douleur que le paracétamol à 100 mg/kg. Ces résultats pourraient être un argument d'indication du décocté de *A. hispidum* dans l'inflammation de la glande prostatique due à certaines pathologies comme l'hypertrophie de la prostate, la prostatite aiguë et l'adénomite.

Le même extrait a donné une dose létale 50 (DL<sub>50</sub>) supérieure à 1000mg/kg de poids corporel soit 120 fois la dose thérapeutique journalière. Ce qui nous rassure pour l'innocuité de cette drogue.

Nous espérons avoir marqué par ce modeste travail, un point de départ pour la mise au point d'un médicament traditionnel amélioré indiqué dans le traitement de l'inflammation de la glande prostatique pour une meilleure prise en charge des patients et l'élargissement de la couverture sanitaire.



REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES

## REFERENCES:

- 1- Abe K, Yamashita H, Arai S, Kurihara Y (1992):** Molecular cloning of curculin, a novel taste-modifying protein with a sweet taste; *Biochim Biophys Acta*. 1992 Mar 24;1130(2):232-4, Tokyo.
- 2- ACCT ( 1986) :** Fiche espèce de *Euphorbia hirta* L. *Révue Medecine-Pharmacie ( 0 )* : 18-31.
- 3- Acworth, J. (1999):** *Prunus africana*. Striving for sustainable and equitable resource management in Cameroon. *Medicinal Plant Conservation* 5, p15-18.  
BBC (2001). BBC News. 19 July.
- 4- Adjanohoun E.J. , Adjakidjè , Ahji M.R.A., Ake Assi L., Akoegninou A. , d'Almeido J., Apovo F. , Boukef K., Chadare M., Cusset G., Dramane K., Eyme J., Gassita JN., Gbaguidi N., Goudote ED., Mussampa Nseyya A., Saadou M., Sodogaudjth S., De Souza , Tchabi A. , Zinsou Doussa C., Zohoun Th. (1989):** Médecine Traditionnelle et Pharmacopée .Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques en République populaire du Bénin. ACCT Paris, 895p
- 5- Adjanohoun E., Ahyi A.M., Aké Assi L., Baniankina J., Chibon P., Cusset G., Doulou V., Enzanzan A., Eymé J., Gondoté E., Keita A., Mbemba C., Mollet J., et al. (1985):** Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Congo. ACCT éd., Paris, 97p.
- 6- Adjanohoun J.E., Aké Assi L., Floret J J., Guinko S., Koumaré M., Ahyi A.M.R., Raynal J. (1979) :** Médecine traditionnelle et Pharmacopée Contribution aux études ethnobotaniques et florestiques au Mali. ACCT, Paris. 291 P.
- 7- Ahodikpe Date (1997).** Activité anti-inflammatoire de différentes préparations à base de d'écorce de *Khaya senegalensis* (Desr.) A. Juss. Meliaceae. Thèse pharmacie, Dakar, **81**, 87P.
- 8- Alken Carl-Erich (1984):** Abrégé d'Urologie. Masson, Paris, 383p.
- 9- D' Alméida (1984):** Trente-trois cas d'intoxication par les plantes observés au service de pédiatrie de l'hôpital principal de Dakar Sénégal. Thèse Pharmacie, Dakar n° 80, 194p.
- 10- Anton R., Duquenois P. (1968).** L'emploi des Cassia dans les pays tropicaux et sub-tropicaux, examens de quelques constituants chimiques de ces plantes médicinales. *Médecine et phytothérapie*, 2, 255-268 p.

- 11- Aouissa I. W-R. (2002) :** Etude des activités biologiques et de la toxicité aigüe de l'extrait aqueux des feuilles de *Mangifera indica* L. (Anacardiaceae). Thèse Pharmacie, Bamako, 130 p.
- 12- Barlet A, Albrecht J, Aubert A, Fischer M, Grof F, Grothuesmann HG, Masson JC, Mazeman E, Mermon R, Reichelt H, et al. (1990) :** [Efficacy of *Pygeum africanum* extract in the medical therapy of urination disorders due to benign prostatic hyperplasia: evaluation of objective and subjective parameters. A placebo-controlled double-blind multicenter study]. *Wien Klin Wochenschr* Nov 23;102(22):667-73.
- 13- Barre A, Van Damme EJ, Peumans WJ, Rouge P (1997) :** Curculin, a sweet-tasting and taste-modifying protein, is a non-functional mannose-binding lectin *Plant Mol Biol*. Mar;33(4):691-8, Toulouse.
- 14- Bayes Ould M.(1997).** Contribution à l'étude de l'activité anti-inflammatoire de la pulpe de fruit de *Balanites aegyptiaca* L. (Zygophyllaceae). Thèse pharmacie, Bamako. 67 P.
- 15- Berges RR, Kassen A, and Senge T (2000):** Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia with beta-sitosterol: an 18 month follow-up, *British Journal of Urology International*; 85(7): 842-846.
- 16- Bishay V.D.; Abdel-Baky A.M.; Ramadan M.A.; Ibrahim Z.Z.; Itokawa H.; Takeya K. (1990) :** Phytochemical study of *Maerua crassifolia* Forsk. growing in Egypt. *Bulletin of pharmaceutical sciences* 13 (1), 39-49.
- 17- Bismuth C., Baud F., Conse F., Fréjaville P.P. et Garnier R. (1987) :** Toxicologie clinique. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 956p.
- 18- Boiteau P. (1986).** Précis de matières médicales malgache. Collection Med. Trad. et pharmacopée, P 33
- 19- Bolézogola F. (2002) :** Adénome de la prostate. A propos de 760 cas d'adénomectomie à l'hôpital national Gabriel Touré de Bamako. Thèse Médecine Bamako, 77p.
- 20- Bombardelli E and Morazzoni P (1997):** *Prunus africana*; *Phytotherapy*;68(3): 205-218.
- 21- Bossokpi I.P.L. (2002):** Etude des activités biologiques de *Fagara xanthoxyloides* LAM (Rutaceae). Thèse de pharmacie, Bamako, 133 p.
- 22- Boullard B. (2001) :** Dictionnaire. Plantes Médicinales du Monde. Réalités ε Croyances. Ed. ESTEM, Paris, 636p.
- 23- Bourin Michel, Pièvre Michel, Alain Hervé (1993) :** Cours de pharmacologie. Ed. 3 Ellipses, Paris, 315 P.
- 24- Bracher F (1997):** *Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia*, *Urology*; 36(1): 10-17.

- 25- Breza J, Dzurny O, Borowka A, Hanus T, Petrik R, Blane G, Chadha-Boreham H (1998):** Efficacy and acceptability of Tadenan<sup>R</sup> (*Pygeum africanum* extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): a multicentre trial in central Europe. *Curr Med Res Opin*;14(3):127-39.
- 26- Bruneton J. (1993) :** Pharmacognosie et Phytochimie des plantes médicinales 2<sup>ème</sup> Edit. Technique et documentation, Paris, 914 P.
- 27- Bruneton J. (1999) :** Plantes toxiques, Végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux. Editions Techniques et Documentation, 3<sup>e</sup> tirage, Londres, p8-12.
- 28- Burkill (1985) :** The Useful Plants of West Tropical Africa – **Vol 1, Families A-D** – Ed Royal Botanic Gardens, 960p.
- 29- Capron F. (1998).** Forme anatomo-clinique de l'inflammation, *in* trouble de la mortalité et de la sensibilité digestive. *Revue du praticien*, 20, 2273-2276.
- 30- Carani C, Salvioli V, Scuteri A, Borelli A, Baldini A, Granata AR, Marrama P (1991):** [Urological and sexual evaluation of treatment of benign prostatic disease using *Pygeum africanum* at high doses]. *Arch Ital Urol Nefrol Androl Sep*;63(3):341-5.
- 31- Cavin A. (1999).** Investigation phytochimique de trois plantes Indonésiennes aux propriétés antioxydante et antiradicalaire : *Tinospora crispa* ( Ménispermacées), *Merremia emarginata* (Convolvulacées) et *Oropea enneandra* (annonacées). Thèse de Doctorat, Lausanne, 241
- 32- Chang WL, Chen CH, Lee SS (1999):** Three novel constituents from *Ccurculigo capitulata* and revision of C-2 stereochemistry in nyasicoside, *J Nat Prod May*;62(5):734-9, Taiwan .
- 33- Chen QS, Chen WQ, Yang SY(1989):** Pharmacologic study of *Curculigo orchioides* Gaertn; *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. Oct;14(10):618-20, 640.
- 34- Chevalley I. (2000).** Contribution à l'étude phytochimique des Saxifragacées : isolement d'antioxydant à partir de *Saxifraga stellaris* L. et *Saxifraga cuneifolia* L. et d'un composé antifongique de *Ribes rubrum* L. Thèse de Doctorat, Lausanne, 175 P.
- 35- Cohen Y. (1997).** Les anti-inflammatoires, *in* Abrégé de pharmacologie. Ed.4 Masson, Paris, 465 P .
- 36- Cometa MF, Palazzino G, Galeffi C, Palmery M (2001):** Studies on vasoconstrictor activity of *Curculigo pilosa* extracts and of its isolated compounds; *Farmaco*. May-Jul;56(5-7):353-6, Rome.

- 37- Van Coppenolle F (2000):** Pharmacological effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia: comparison with finasteride, *Prostate* 43(1): 49-58.
- 38- Coyen Y. (1981).** Abrégés de pharmacologie. Ed 4, Masson, Paris, 355p.
- 39- Coyen Y. (1990).** Les médiateurs chimiques de l'inflammation, *in* Abrégé de pharmacologie. Ed.3 Masson, Paris, 350 P.
- 40- Crété P. (1965).** Précis de botanique, systématique des angiospermes tome 2 ; 2<sup>ème</sup> édition révisée. Faculté de Pharmacie de Paris-masson ; 429 P.
- 41- Diallo D. (2000).** Ethnopharmacological survey of medical plants *in* Mali and phytochemical study of four of them : *Glinus oppositifolus* (*Aizoaceae*), *Diospyros abyssinica* (*Ebenaceae*), *Entada africana* (*Mimosaceae*), *Trichilia emetica* (*Meliaceae*). Thèse de Doctorat, Lausanne ; 221 P.
- 42- Dieng C. (1993).** Contribution à l'étude de *Khaya senegalensis* (DESR.) A.JUSS (*Meliaceae*). Thèse Pharmacie, Dakar ; 109 P.
- 43- Diouf A. (1991).** Etude des médiateurs et leurs rôles physiopathologiques. Thèse Pharmacie, Dakar ; 44 P.
- 44- Dokosi (1998):** Herbs of Ghana; Ghnana universities press, Accra.
- 45- Dong G, Zhang H (1998)** Characters of semen of *Curculigo* plants under electron microscopic scanning; *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. Jan;23(1):6-8, 61, Beijing
- 46- Dragstedt A. ; Lang B. (1957).** Etude de la toxicité par administration unique d'un nouveau médicament. *Annales Pharmaceutiques Français*, 11.
- 47- Dreikörn K., Schonhofer PS (1995) :** Statuts of phytotherapeutics drugs in teatement of benign hyperplasia. *Urologe ausgabe A*, Bremen 34(2): 119-29.
- 48- Ducrey B., Marston A., Hartmann R.W. and Hostettmann (1997) :** Inhibition of 5 $\alpha$ -Reductase and Aromatase by the Ellagitannins Oenothain A and Oenothain B from *Epilobium* species. *Planta Medica* 63, Stuttgart – New York, p111-114.
- 49- Dupont CH. (1970).** Détermination de la DL<sub>50</sub> chez la souris (méthode de Litchfield et Wilcoxon). *J. Pharmacol. Paris*, 1, 407-412.
- 50- Ekoumou C. (2003) :** Etude phytochimique et pharmacologique de 5 recettes traditionnelles utilisées dans le traitement des infections urinaires et de la cystite. Thèse Pharmacie, Bamako Mali. 147p.
- 51- Fané S. (2002) :** Etude de la toxicité de certaines plantes vendues sur le marché du district de Bamako. Thèse pharmacie, Bamako, 130 P.

- 52- Flemming S. (1991) :** Le livre des herbes Comment les cultiver, les identifier et les utiliser en cuisine. Ed Chantecler, Belgique, 116 p.
- 53- Fournier E. et Gervais P. (1977) :** Guide pratique des intoxications. Ed. Heurs de France, Paris, 723p.
- 54- Galeffi, De Vicente, Nicoletti and Betholo (1989) :** Nyaside, a new triglucoside of *Hypoxis nyasica*, *Gazzetta Chimica Italiana* 119, p565-568.
- 55- Gaultier M, Gervais P., Frejaville J.P., Efthymiou, Tubiana M. et Fournier E. (1972) :** Toxicologie / Radiopathologie. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 136p.
- 56- Godin P. (1954):** A new spray reagent for paper chromatography of polyols and cetoses. *Nature*, 154, 134.
- 57- Gomes CM, Disanto ME, Horan P, Levin RM, Wein AJ, Chacko S (2000):** Improved contractility of obstructed bladders after Tadenan treatment is associated with reversal of altered myosin isoform expression. *J Urol Jun;163(6):2008-13.*
- 58- Guignard J.L. (1985):** Abrégé de phytochimie; Masson, Paris, 223p.
- 59- Hans D. N. (2000) :** African Traditional Medicine ; A Dictionary of Plante Use and Applications. Suttgard.
- 60- Haslett Christopher et coll. (2000).** Médecine interne, principe et pratique. Maloine, Paris, 1186 P
- 61- Hostettmann K. (1997) :** Tout savoir sur le pouvoir des plantes, source de médicaments. Ed. Fabre S A, Lausanne, 253 P.
- 62- Huang, M.T. et Ferraro, T. (1991) :** Phenolic compound in food and cancer prevention. Phenolic coumpounds in food and their effect on health, Vol II (Hang, M.T.,HO, C.T. and Lee, C.V., Edit.). American chemical Society, Washington, 8-34.
- 63- Iserin P. (2001) :** Encyclopédie des plantes médicinales. Identification – Préparation - Soins. 335p.
- 64- Ishani A, MacDonald R, Nelson D, Rutks I, Wilt TJ(2000):** *Pygeum africanum* for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta-analysis.*Am J Med Dec 1;109(8):654-64.*
- 65- Jacqmin (2005) :** Cours d'urologie : Hyperplasie Bénigne de la Prostate. Module 15 Thème 216 – 247., Stragsbourg.
- 66- Joël P. ; Karine P. ; Karine C. ; Jean-Olivier D. (2002) :** Nutrition et stress antioxydant. Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante.
- 67- Karber C. et Brehrens B. (1935):** Wie sind Reihenversuche für biologische Auswertungen am Zweckmässigsten Anzuordnen ? *Arch. Exp. Path.Pharm.*, 177, 379-388.

- 68- Kerharo J. et Adams J.G. (1974) :** La pharmacopée sénégalaise traditionnelle : plantes médicinales et toxiques. Edition Vigot et Frères, Paris, 1011p.
- 69- Krzeski T, Kazon M, Borkowski A, Witeska A, Kuczera J (1993):** Combined extracts of *Urtica dioica* and *Pygeum africanum* in the treatment of benign prostatic hyperplasia: double-blind comparison of two doses. *Clin Ther* Nov-Dec;15(6):1011-20.)
- 70- Lakshmi V, Pandey K, Puri A, Saxena RP, Saxena KC (2003):** Immunostimulant principles from *Curculigo orchioides* *J Ethnopharmacol.* Dec;89 (2-3):181-4, Lucknow, India.
- 71- Laughton, M.J., Halliwell, B., Evans, P.J. et Hault, J.R.S. (1989):** Antioxidant and pro-oxidant actions of the plant phenolics quercetin, gossypol and myricetin. *Biochem. Pharmacol.* 38, 2859-2865.
- 72- Laurent P.E., Perrin L.F. (1987).** L'inflammation, Physiopathologie. *In: Objectif médical*, N° spécial.
- 73- Lechat P.; Calvo F.; De Crémoux P.; Giroud J-P.; Lagier G.; Lechat Ph.; Rouveix B.; Weber S. (1990).** Les médicaments de l'inflammation, *in* Abrégé de pharmacologie. Masson, Paris, p288-319.
- 74- Lei B, Roncaglia V, Vigano R et al. (2002):** Phytoestrogens and liver disease. *Moll Cell Endocrinol* 193, p81-84.
- 75- Levin RM, Das AK, Haugaard N, Novitsky Y, Horan P, Leggett RE, Riffaud JP, Longhurst PA (1997):** Beneficial effects of Tadenan therapy after two weeks of partial obstruction in the rabbit. *Neurourol Urodyn*;16(6):583-99.
- 76- Levin RM, Riffaud JP, Bellamy F, Rohrmann D, Habib M, Krasnopolsky L, Zhao Y, Wein AJ. (1996):** Protective effect of Tadenan on bladder function secondary to partial outlet obstruction. *J Urol* Apr;155(4):1466-70.
- 77- Li N, Tan NH, Zhou J (2004) :** New chlorine-containing phenoloid from *Curculigo capitulata*. *J Asian Nat Prod Res.* Mar;6(1):7-10 Yunnan.
- 78- MacDonald R, Ishani A, Rutks I, Wilt T.J. (2000):** A systematic review of Cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* May; 85(7):836-41.
- 79- McGaw L.J.; Anna K.J. and Van Staden J. (1997):** Prostaglandin synthesis inhibitory in Zulu, Xhosa and Sotho medicinal plants. *Phytother. Res.* **11**, 113-117.
- 80- Madhavi D.L., Deshpandle S.S. et Salumkhe D.K. (1996) :** Food antioxidants, Technological, and health perspectives. Marcel Dekker, New York 101 p.
- 81- Malla D (1983) :** Contribution à l'étude de l'adénome prostatique au Mali à propos de 120 cas. Thèse Médecine, Bamako.

- 82- Metzker H, Kieser M, Hölscher U. Wirksamkeit (1996):** Eines Sabal-Urtica-kombinationspräparates bei der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH). *Urologe* ;36(4):292-300.
- 83- Mostofi F.K. (1984) :** Evolution habituelle des complications de l'hypertrophie bénigne de la prostate. IFSI, p39-58.
- 84- Moulin M. (1998) :** Médicaments anti-inflammatoires, *in* :Abrégé de pharmacologie . Masson, Paris, 332-336.
- 85- Nakajo S, Akabane T, Nakaya K, Nakamura Y, Kurihara Y (1992):** An enzyme immunoassay and immunoblot analysis for curculin, a new type of taste-modifying protein: cross-reactivity of curculin and miraculin to both antibodies; *Biochim Biophys Acta*. Feb 1;1118(3):293-7, Tokyo.
- 86- Nikiéma J.B., Vanhaelen-Fastré R., Vanhaelen M., Fontaine J., De Graef C. and Heenen M. (2001) :** Effects of anti-inflammatory triterpenes isolated from *Leptadenia hastata* latex on keratinocyte proliferation. *Phytother. Res.* **15**. 131-134.
- 87- Noutacdie K. (1999):** Evaluation de l'adénomectomie prostatique dans le service d'urologie de l'hôpital du Point «G». thèse Médecine, Bamako, 122p.
- 88- Ohnishi M., Morishita H., Toda S., Shirataki Y., Kimura M. et Kido R. (1994):** Inhibitory effects of chlorogenic acids on linoleic peroxidation and haemolysis. *Phytochemistry* 36 :579-583.
- 89- Palazzino G, Galeffi C, Federici E, Delle Monache F, Cometa MF, Palmery M (2000):** Benzylbenzoate and norlignan glucosides from *Curculigo pilosa*: structural analysis and in vitro vascular activity *Phytochemistry*. Nov;55(5):411-7, Rome
- 90- Paris et Hurabielle (1981):** Abrégé de matières médicales. Généralités monographie ; Masson tome 1, Paris, 339p.
- 91- Parkan J. (1972) :** Dendrologie forestière. Tome 1. 100p.
- 92- Pegel and Liebenberg (1973):** Extraction of phytosterols glucosides *Hypoxis* tubers. German Offenlegungsschrift Patent 2312285, Stuttgart.
- 93- Pieri François, Kirkiacharian Serge (1992).** Pharmacologie et thérapeutique. Ed. 2 Masson, Paris, 463 P.
- 94- De La Pradilla Cesar Fernandez. (1981).** Des plantes qui nous ont guéris, Jeunesse d'Afrique, Ouagadougou, 208 P.
- 95- Rhodes L, Primka RL, Berman C, Vergult G, Gabriel M, Pierre-Malice M, Gibelin B. (1993):** Comparison of finasteride (Chibro-Proscar), a 5 *alpha* reductase inhibitor, and

various commercial plant extracts in *in vitro* and *in vivo* 5 *alpha* reductase inhibition. *Prostate* 22(1):43-51.

**96- Schmitt H. (1957).** Eléments de pharmacologie. Ed. 7 Flammarion, Paris, 177-188.

**97- Schorderet M. ; Dayer J. ; et Al. (1992) :** Physiopathologie de la fièvre, de la douleur et de l'inflammation ; Analgésiques, Antipyrétiques anti-inflammatoires et immuno supresseurs (in pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques) Slatkine, Paris-Génève. P 932.

**98- Shirasuka Y, Nakajima K, Asakura T, Yamashita H, Yamamoto A, Hata S, Nagata S, Abo M, Sorimachi H, Abe K (2004):** Neoculin as a new taste-modifying protein occurring in the fruit of *Curculigo latifolia* Biosci Biotechnol Biochem. 2004 Jun; 68(6):1403-7, Tokyo.

**99- Siegmund, E, Cadmus, R., Lu G. (1957):** A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95: 729-731.

**100- Simaga A.K. (1990):** Etude clinique de l'adénome de la prostate au Mali. Thèse Médecine, Bamako.

**101- Smith MJH, Ford-hutchinson AW, Elliot PNC, Bolam J. (1974):** Prostaglandin in the anti-inflammatory activity of a human plasma fraction in carrageenan-induced paw oedema in the rat. *J Pharm Pharmacol* 26: 692.

**102- Sokeland J, Albrecht J (1997):** Combination of *Sabal* and *Urtica* extract vs. finasteride in benign prostatic hyperplasia. Comparison of therapeutic effectiveness in a one year double-blind study] *Urologe A*. Jul; 36(4):327-33. German.

**103- Summerfield A. and Saamuller A (1998):** Interleukin-2 dependent selective activation of porcine gamma delta T lymphocytes by an extract from the leaves of *Acanthospermum hispidum*. *Journal of Immunopharmacology*, Mittelhausern.

**104- Suzuki M, Kurimoto E, Nirasawa S, Masuda Y, Hori K, Kurihara Y, Shimba N, Kawai M, Suzuki E, Kato K (2004):** Recombinant curculin heterodimer exhibits taste-modifying and sweet-tasting activities Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, FEBS Lett. 2004 Aug 27;573(1-3):135-8. Nagoya .

**105- Szolnoki E, Reichart E, Marchal S, Szegedi G (2001):** The effect of *Pygeum africanum* on fibroblast growth factor (FGF) and transforming growth factor beta (TGF beta 1/LAP) expression in animal model. *Acta Microbiol Immunol Hung*;48(1):1-9.

- 106- Tang SY, Whiteman M, Peng ZF, Jenner A, Yong EL, Halliwell B (2004):** Characterization of antioxidant and antiglycation properties and isolation of active ingredients from traditional chinese medicines *Free Radic Biol Med.* 2004 Jun 15;36(12):1575-87, Singapore.
- 107- Timbo B. (2003) :** Etude phytochimique et des activités biologiques de *Trichilia emetica* Vahl (Meliacée). Thèse de Pharmacie, Bamako, 108p.
- 108- Tolo A. (2002) :** Etude des activités biologiques et de la toxicité des écorces de racines de *Securidaca longepedunculata* Fres. (Polygalaceae). Thèse Pharmacie, Bamako, 110p.
- 109- Traoré Djibril (2003) :** Etudes des complications pré-opératoires et post-opératoires de l'adénome de la prostate dans le service d'urologie de l'hôpital national du Point G. Thèse Médecine, Bamako, 99p.
- 110- Valette G. (1972) :** Précis de pharmacodynamie, 3<sup>ème</sup> Edit. Masson, Paris ; 113 P.  
**Vidal.** Fiche descriptive abrégée du médicament : Tadenan 50 mg caps.
- 111- Wagner H. ; Bladt S. (1996):** Plants drug analysis. A thin layer chromatography Atlas. Edit. 2 Springer. Munich, 384 P.
- 112- Weniger B., Anton R. (2004).** Réglementation liée à la mise sur le marché de plantes médicinales et de phytomédicaments aux U.S.A et en Amérique latine. *Ethnopharmacologia*, 33, 12-25 p.
- 113- Winter C.A. ; Risley E.A. ; Nuss G.W. (1963):** Carragenine-induced oedema in paw of rat as an assay for anti-inflammatory drug. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 141, 369-373.
- 114- Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G (2002):** *Pygeum africanum* for Benign Prostatic Hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*;(1):CD001044.
- 115- Xu JP, Xu RS, Li XY (1992) :** Four new cycloartane saponins from *Curculigo orchioides*; *Planta Med.* Apr;58(2):208-10, Shanghai.
- 116- Yablonsky F, Nicolas V, Riffaud JP, Bellamy F (1997):** Antiproliferative effect of *Pygeum africanum* extract on rat prostatic fibroblasts. *J Urol* Jun;157(6):2381-7.
- 117- Yamashita H, Theerasilp S, Aiuchi T, Nakaya K, Nakamura Y, Kurihara Y(1990):** Purification and complete amino acid sequence of a new type of sweet protein taste-modifying activity, curculin; *J Biol Chem.* 1990 Sep 15;265(26):15770-5, Yokohama

**Sites web consultés :**

**chu-rouen.fr** (20 septembre, 2005)

**medex.free.fr** (17 août 2005)

**nature.com** (08 juillet 2005).

**pharmacorama.com** (25 novembre 2004)

**pharmacorama.com** (28 novembre 2005)

**prostate.fr** (21 juin 2005).

**tropicaflora.com** (22 décembre 2004)

**uropage.com** (08 juillet 2005).

**zimbabweflora.co.zw/fams1.2/hypoxidac.php** (22 décembre 2004)



ANNEXES

**Annexe n°1** : Composition des réactifs

➤ **Réactif de Dragendorff :**

Nitrate de Bismuth pulvérisé.....	20,80 g
Iode.....	38,10 g
Iodure de sodium anhydre.....	200 g
Eau distillée.....	600 cc

Agiter pendant 30 mn.

➤ **Réactif de Godin :**

Solution A

Vanilline 1 g + 1000 ml d'éthanol

Solution B

Acide perchlorique 3 cc + eau distillée 100 cc

Mélanger les 2 solutions au moment de l'emploi

Ensuite pulvériser les plaques avec une solution de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10%

➤ **Liquueur de Fehling :**

Réactif à chaud

Solution A

CuSO<sub>4</sub> ..... 35 g

Eau distillée..... 500 cc contenant 5 cc d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

Laisser refroidir puis compléter à un litre avec de l'eau distillée

Solution B

Sel de Seignette..... 150 g

Eau distillée.....500 cc

Refroidir puis ajouter 300 cc de lessive de soude non carbonatée, compléter à un litre avec de l'eau distillée.

NB : mélanger les deux solutions à volume égal au moment de l'emploi.

➤ **Réactif de Guignard :**

Préparation du papier picrosodé

Acide picrique.....1 g

Carbonate de sodium..... 10 g

Eau distillée.....100 cc

➤ **Réactif de Raymond Marthoud :**

1-3 meta dinitrobenzène.....1 g

Ethanol 96° QSP.....100 cc

➤ **Réactif de Kedde :**

Acide dinitro 3-5 benzoïque.....1 g  
Ethanol 96° QSP.....100 cc

➤ **Réactif de Baljet :**

Acide picrique.....1 g  
Ethanol 50° QSP .....100 cc

➤ **Réactif de Valsér Meyer :**

Iodure de potassium .....25 g  
Chlorure mercurique..... 6,77 g  
Eau distillée .....250 c

**Annexe 2 : Alimentation des souris**

Formule pour la nourriture des souris (Traoré et Nebout, 1983)

La formule pour l'alimentation des souris a été la suivante :

Farine de maïs.....50 kg  
Pâte d'arachide.....20 kg  
Son de mil .....17.5 kg  
Lait en poudre .....7,0 kg  
Farine de poisson.....3,0 kg  
**Feuilles de salade pilées ..... 2,0 kg**  
Sel ( sel gemme ).....0,5 kg  
Eau q s p /100 kg.....38 l

## FICHE SIGNALÉTIQUE

**Nom:** DIARRA

**Prénom:** Yacouba

**Titre de la thèse**: Etude de la phytochimie et des activités biologiques de *Acanthospermum hispidum* DC. et *Curculigo pilosa* Schum. et Thonn., deux plantes utilisées dans le traitement traditionnelle de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

**Année de soutenance**: 2005-2006

**Ville de la soutenance** : Bamako

**Pays d'origine** : Mali

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la FMPOS

### **Résumé :**

Notre travail a porté sur l'étude de la phytochimie et des activités biologiques de deux plantes utilisées dans le traitement de l'hypertrophie de la prostate.

Notre première plante, *Acanthospermum hispidum* a été choisie à cause de l'effet bénéfique qu'elle a donné chez des patients échographiquement suivis. Quant à *Curculigo pilosa*, elle appartient à une famille dont beaucoup d'éléments ont une activité contre l'hypertrophie de la prostate.

Les grands groupes chimiques ont été déterminés par les réactions en tubes et confirmés par la CCM. Nous avons réalisé des extractions hydro-alcooliques et organiques. Nous avons dosé la teneur en eau et des cendres.

La dose létale 50 du décocté aqueux de *A. hispidum* qui est la forme traditionnelle d'utilisation de cette plante a été supérieure à 5, 62g de poudre par kg de poids corporel.

Ce même extrait à la dose 115 mg/kg a donné une activité anti-inflammatoire qui a été maximale à la troisième heure de l'inflammation avec un pourcentage d'inhibition de 79,14%.

**Mots clés** : Médecine traditionnelle, *Acanthospermum hispidum*, *Curculigo pilosa*, phytochimie, antioxydant, anti-inflammatoire, antalgique, toxicité.

## **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 de sa dignité humaine.**
- **En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.**
- **Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**
- **Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.**

**Je le jure.**

