

Thèse de pharmacie

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique  
Université des Sciences, des Techniques et des  
Technologies de Bamako (U.S.T.T.B)

République Du Mali

Un Peuple – Un But – Une Foi



**FACULTÉ DE PHARMACIE**



Année Universitaire 2013 – 2014

N...../P

TITRE:

**Contrôle de qualité et étude des paramètres phytochimiques  
d'un médicament traditionnel : le Nitrokoudang utilisé dans le  
traitement de l'hypertension artérielle au Mali.**

**THÈSE : Présentée et soutenue publiquement le... janvier 2014 devant  
la Faculté de Pharmacie de Bamako(Mali).**

Par Monsieur **BOKARY KATILÉ**

**Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie  
(DIPLÔME D'ETAT)**

**Président : .....**Pr Moussa Harama

**Jury: .....**Pr Benoit Yaranga Koumare

**Jury: .....**Dr Sékou Bah

**Directeur de Thèse : .....**Pr Drissa Diallo

# DEDICACES ET REMERCIEMENTS

## **Thèse de pharmacie**

**A ALLAH le Tout Puissant :** Le tout Miséricordieux et le très Miséricordieux, l'Omniscient, l'Omnipotent et à son prophète MOHAMED « Paix et Salut sur Lui ». Je cite : « Gloire et louange à ALLAH, il n'y a pas d'autre Dieu à part ALLAH, Il n'y a aucune force, aucune puissance comparable à la grandeur et la majesté d'ALLAH ».

Merci de m'avoir permis de voir le jour, de grandir et de terminer mes études ; puisse ALLAH le Tout Puissant me guider et reprendre sa miséricorde sur moi et sur tous les musulmans.

### **A mon père ISSA KATILE :**

La patience et la tolérance, la bonté et le courage ne t'ont jamais fait défaut, acceptes cet insigne de bonheur en reconnaissance de tout ce que tu as fait et continues à faire pour ton fils qui ne te facilite pas toujours la tâche.

### **A ma mère ASSETOU N'DIAYE :**

Chère Maman saches que les mots me manquent pour exprimer ce que je ressens envers toi, sans toi je suis indéfinissable.

Je suis tenté de me limiter à cet adage qui dit, je cite : « Seul le silence est grand tout le reste est faiblesse ».

Saches que je suis fier d'être le fruit de tous tes sacrifices. Que Dieu puisse te donner longue vie Amen.

Il est un devoir pour nous de suivre ton exemple dans l'honneur et la dignité. Toute ma tendresse chère Maman.

**A BOURAMA et sa femme MAIMOUNA Z TRAORÉ :** Merci pour les efforts consentis pendant mes études, QU'ALLAH accorde longue vie à votre couple et beaucoup de succès

**A mes frères :** MOHAMED, BOUBA, MODIBO, PAPA, PAPOU, merci pour les efforts consentis pendant mes études. Soyons unis toujours pour renforcer la cohésion familiale.

**A mes sœurs :** MAMA, MIMI, OUMOU, BEBE, KAFOUNE, MAMOU, chères sœurs, soyons unis pour sauvegarder la cohésion familiale.

**A mes aînés PHARMACIENS :** YOSSI , TANGARA, NIARÉ, DOUCOURE, DEMBÉLÉ , DAOU, chers aînés, votre humanisme, vos conseils et vos soutiens matériel et spirituel m'ont beaucoup encouragé tout au long de mes études. Ce travail est le vôtre. Soyez toujours rassurés de ma reconnaissance et de ma gratitude.

**A tous mes camarades de la faculté de pharmacie :** Merci pour vos amitiés et bon courage pour la vie professionnelle qui nous attend.

## **Thèse de pharmacie**

**A mon ami feu OUMAR KANÉ** : Tu nous as quitté avec une grande surprise mais c'est avec la volonté d'ALLAH, aujourd'hui j'ai souhaité partager la joie avec toi mais Dieu a décidé autrement. Dors en paix!.

**Tout le personnel du Département de Médecine Traditionnelle (DMT) de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP) :**

Docteur Chaka Diakité, Docteur Adiaratou Togola , Docteur Adama Denou.

Aïssata Baby, Fatoumata, Fagna Sanogo, Kassim, Tanti Tapa.

L'équipe de production : Adama Camara, Fousséiny Koné, Mme Dicko, Mme Kada.

Aux manœuvres et aux gardiens du département.

Je n'ai pas de mots pour vous remercier. Qu'ALLAH vous récompense.

**A mes camarades thésards du DMT** : ANTA, BALLO, FLAKORO, ABDOULAYE pour les moments agréables et inoubliables passés ensemble. Bonne carrière professionnelle à tous Amicalement!.

**A la Pharmacie DIAN SIDIBE à Magnanbougou** : DR CHEICK DAGNOKO et personnels

**A la Pharmacie TOUR DE L'AFRIQUE à Banankabougou** : DR OUMOU TOURÉ et personnels merci pour la formation, la collaboration, le soutien matériel et financier reçu tout au long de mes stages.

## **MENTION SPECIALE**

A mes professeurs et encadreurs : je vous exprime aujourd'hui avec fierté toute ma gratitude pour votre contribution de qualité dans la formation de l'étudiant en pharmacie que je suis et resterai.

A l'Université d'Oslo (Norvège) et au MUTHI ( multi disciplinary university traditionnal health initiative) pour nous avoir permis de réaliser le dosage des polyphenols et le profil HPLC du Nitrokoudang.

## **Thèse de pharmacie**

### **Hommages aux membres du jury**

A Notre Maître et Président du Jury : Professeur Moussa Harama  
Professeur titulaire en Chimie Organique à la Faculté de pharmacie,

Honorable Maître, vous nous faites en ce jour un honneur en acceptant de présider le jury de ce travail malgré vos multiples occupations.

Nous avons bénéficié de votre riche enseignement, votre sympathie, votre disponibilité, votre humilité.

Trouvez ici cher maître le témoignage de notre reconnaissance infinie.

A notre Maître et Juge : Professeur Benoit Yaranga Koumare  
Maître de conférences en chimie analytique,  
enseignant de chimie analytique et de chimie générale à la faculté de pharmacie,  
directeur général du laboratoire national de la santé (LNS).

Honorable Maître, nous sommes très touchés par l'intérêt que vous avez porté à ce sujet mais aussi par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de le juger.

Nous avons beaucoup d'estime pour vous, nous ne doutons pas un seul instant de votre rigueur, de votre dévouement et de votre sens élevé de l'honneur.

Cher maître, soyez rassuré de notre sincère dévouement.

A Notre Maître et Juge : Docteur Sékou Bah  
Maître assistant de pharmacologie à la Faculté de pharmacie ;  
Pharmacologue à la pharmacie hospitalière du CHU du point G ;  
Titulaire d'un master en santé communautaire internationale.

Cher maître, nous avons apprécié en vous votre dynamisme et votre détermination dans le travail. votre aide, votre disponibilité, vos conseils nous ont permis de réaliser ce travail.

Recevez ici très cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance et gratitude.

A notre Maître et Directeur de Thèse : Professeur Drissa Diallo  
Professeur titulaire de pharmacognosie ;

## **Thèse de pharmacie**

Chef du Département de Médecine Traditionnelle de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (DMT/I.N.R.S.P) ;

Responsable des cours de pharmacognosie et de phytothérapie à la Faculté de pharmacie ;

Professeur associé à l'Université d'Oslo (Norvège) ;

Expert de l'O.M.S pour la médecine traditionnelle ;

Prix galien de la Recherche au Mali ;

Chevalier de l'Ordre National du Burkina Faso.

Honorable maître, c'est un grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail malgré vos multiples occupations.

Votre grande valeur humaine, vos connaissances scientifiques et votre souci du travail bien fait nous ont beaucoup marqué.

Cher maître, veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance infinie et de notre profond respect.

**SOMMAIRE**

- **Introduction .....1**
- **Motivation.....4**
- **Objectifs.....5**
- **Généralités.....6**
- **Méthodologie.....62**
- **Résultats.....82**
- **Commentaire et discussion.....115**
- **Conclusion et recommandations.....119**
- **Références bibliographiques.....121**
- **Annexe .....126**
- **Fiche signalétique .....129**

**LISTE DES ABRÉVIATIONS**

**ACTH** : Adreno-corticotrophine  
**ADH** : Hormone anti diurétique  
**AHC** : Anti hypertenseurs centraux  
**AINS** : Anti Inflammatoire Non-Stéroïdiens  
**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral  
**BAW** : Butanol Acetic Acid water  
**CCM** : Chromatographie sur couche mince  
**ECG** : Electrocardiogramme  
**ED** : Eau distillée  
**ES** : Effets secondaires  
**DC** : Débit Cardiaque  
**DMT** : Département de médecine traditionnelle  
**H** : Heure  
**HTA** : Hypertension artérielle  
**IC** : Inhibiteur calcique  
**IEC** : Inhibiteur de l'enzyme conversion  
**INRSP** : Institut National de Recherche en Santé Publique  
**IR** : Insuffisance rénale  
**MeOH** : Méthanol  
**Mn** : Minute  
**MTA** : Médicament traditionnel amélioré  
**Nm** : Nanomètre  
**N°** : Numéro  
**OMS** : Organisation mondiale de la santé  
**P°** : Pression  
**PA** : Pression artérielle  
**PAD** : Pression artérielle diastolique  
**PAS** : Pression artérielle systolique  
**pH** : Potentiel d'hydrogène



## **Thèse de pharmacie**

**PS** : Pression sanguine

**R** : Résistance

**Rf** : Facteur de rétention

**RP** : Résistance périphérique

**TA** : Tension artérielle

**UV** : Ultra violet

**mmHg** : Millimètre de mercure

**TEG** : Taux de filtration glomérulaire

**ANF** : Atrial Natriuretic Factor

**Acoet-MEC-AF-W** : Acetate d'ethyl-Methyl ethyl cetone-acide formique-Eau

**mg d'AGE/100g** : Milligrammes d'acide gallique équivalent par 100 grammes de la matière sèche

**EtOH** : Ethanol

**DMSO** : Dimethylsulfoxyde

**HPLC** : Chromatographie liquide à haute performance

**µg** : microgramme

**Pg** : picogramme

**D<sub>L50</sub>** : dose létale 50

**FIG** : figure

**IC<sub>50</sub>** : concentration inhibitrice de 50% des radicaux libres

# INTRODUCTION

## **I. Introduction :**

L'hypertension artérielle (HTA) est une élévation trop importante de la pression dans les artères qui persiste alors que le sujet est au repos, la pression artérielle est évaluée habituellement par deux chiffres : un premier, le plus élevé reflète la pression artérielle systolique (PAS) autrement dit la pression du sang maximale, lorsque le cœur se contracte et propulse le sang dans les artères et le second le plus bas correspond quant à lui, à la pression du sang minimale quand le cœur se relâche : c'est la pression artérielle diastolique (PAD).

La pression artérielle est mesurée par le tensiomètre en millimètre de mercure (mmHg) exemple : 130/80 mais souvent exprimée en centimètre de mercure 13/8. On parle d'HTA quand la pression artérielle a été mesurée à plusieurs reprises, chez un sujet au repos depuis quelques minutes à plus de 140mmHg pour le PAS et plus de 90 mmHg pour le PAD [1].

Selon la classification de l'OMS (Organisation mondiale de la sante) il y a 3 grades d'HTA chez l'adulte

- Grade1 : HTA légère
- Grade2 : HTA modérée
- Grade3 : HTA sévère

Aujourd'hui, nous vivons dans un environnement qui évolue rapidement. Partout dans le monde, la santé humaine subit l'influence des mêmes forces puissantes : le vieillissement de la population, l'urbanisation rapide et la généralisation de modes de vie malsains. De plus en plus, pays riches et pays pauvres sont confrontés aux mêmes problèmes de santé. L'un des exemples les plus frappants de cette évolution est le fait que les maladies non transmissibles comme les maladies cardio-vasculaires, le cancer, le diabète et les maladies pulmonaires chroniques, ont maintenant pris le pas sur les maladies infectieuses en tant que principales causes mondiales de mortalité. L'un des principaux facteurs de risque parmi les maladies cardio-vasculaires est l'hypertension ou l'élévation de la pression sanguine.

En 2000, on estime environ 26,4% les proportions d'hypertendus (26,6% des hommes 26,1% des femmes ) et 29,2% devraient être atteints d'ici 2025 (29% des hommes et 29,9% des femmes) Parmi les 972 millions d'adultes hypertendus , 333millions soit 34,3% proviennent des pays développés et 639 millions soit 65,7% sont issus des pays en développement, le nombre d'adultes hypertendus d'ici 2025 pourrait augmenter de 60% et atteindre 1,56 milliard [2].

## **Thèse de pharmacie**

L'hypertension artérielle serait responsable d'un peu moins de 8 millions de décès par an dans le monde et près de 100 millions de jours d'invalidité. Elle serait la cause de près de la moitié des accidents vasculaires cérébraux et des accidents cardiaques [3].

Face à ces complications, nous avons besoin d'un traitement ; l'objectif du traitement d'HTA est d'assurer la prévention des complications cardio-vasculaires en particulier l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus du myocarde. Le traitement antihypertenseur fait toujours appel aux mesures hygiéno-diététiques, la correction des anomalies métaboliques associées (hypercholestérolémie, diabète) ou à différentes classes de médicaments entre autres : les diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêta-bloquant, inhibiteur des canaux calciques.

Le but d'un traitement traditionnel à côté de ces multiples produits pharmaceutiques dont l'efficacité a été confirmée depuis longtemps, est dû à :

- L'inaccessibilité pour toutes les populations à la médecine conventionnelle.
- La cherté des médicaments moderne.
- Le modeste revenu de la population surtout en milieu rural.
- L'insuffisance de la couverture sanitaire de notre pays (MALI).

Etant donné que l'utilisation des plantes depuis très longtemps pour leurs vertus aussi bien médicale qu'alimentaire, répond à nos besoins puisqu'elles sont d'accès plus facile et d'une large couverture pour nos populations. Les plantes constituent une source inépuisable de nouvelles molécules.

C'est dans cette optique que nous avons apporté notre contribution par le contrôle de qualité et l'étude des paramètres phytochimiques d'un médicament traditionnel : le Nitrokoudang utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle.

**II. Motivation**

- La revalorisation des plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle.
- De contribuer à l'élaboration d'un médicament traditionnel amélioré (MTA) utilisé dans le traitement de l'HTA.
- A l'incapacité d'accès pour toute la population aux antihypertenseurs conventionnels.

### III. Objectifs

1. Objectif général :

Étudier les paramètres phytochimiques et assurer le contrôle de qualité d'un médicament traditionnel : le Nitrokoudang utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle au Mali.

2. Objectif spécifiques

- Déterminer les différents groupes chimiques présents dans 5 échantillons de Nitrokoudang.
- Déterminer les caractères organoleptiques et microscopiques du Nitrokoudang.
- Déterminer un finger print par CCM des extraits de Nitrokoudang.
- Définir un profil HPLC pour le Nitrokoudang.
- Déterminer la teneur en polyphénols totaux.
- Déterminer l'activité antioxydante de 5 échantillons de Nitrokoudang.
- Comparer les résultats obtenus à partir de nos différents échantillons.

# GENERALITES

## I. RAPPELS SUR L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE :

L'hypertension ou tension artérielle élevée, est une maladie dans laquelle les vaisseaux sanguins subissent en permanence une pression élevée. Le sang est transporté dans les vaisseaux, depuis le cœur vers toutes les parties du corps. Chaque fois que le cœur bat, il envoie du sang dans les vaisseaux. La tension artérielle est créée par la pression du sang contre les parois des vaisseaux sanguins (artères) quand il est expulsé par le cœur. Plus la pression est élevée, plus le cœur doit pomper.

Le risque augmente avec l'élévation de la tension artérielle, et il est souhaitable d'avoir des chiffres tensionnels le plus bas possible, cependant l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fixé des seuils en tenant compte à la fois des risques tensionnels et des inconvénients liés au traitement. Une tension est donc considérée comme normale :

- Si la pression artérielle systolique est inférieure à 140mmHg.
- Et si la pression artérielle diastolique est inférieure à 90mmHg.

Tableau n°1 : Chiffre limites des différents niveaux d'hypertension

	<b>Pression systolique</b>	<b>Pression diastolique</b>
<b>HTA sévère</b>	<b>&gt;180 mmHg</b>	<b>&gt; 110 mm Hg</b>
<b>HTA stade 2</b>	<b>&gt; 160 mm Hg &lt; 180</b>	<b>&gt; 100 mm Hg</b>
<b>HTA stade 1</b>	<b>&gt; 140 et &lt; 159 mm Hg</b>	<b>&gt; 90 et &lt; 99 mm Hg</b>
<b>pré HTA</b>	<b>&gt; 120 et &lt; 139 mm Hg</b>	<b>&gt; 80 et &lt; 89 mm Hg</b>

- Si des valeurs augmentées ne sont retrouvées qu'occasionnellement on parle d'HTA labile qui ne nécessite alors qu'une simple surveillance, éventuellement accompagnée de mesure hygiéno-diététique.



## **Thèse de pharmacie**

- On parle d'effet blouse blanche si la tension est élevée au cabinet du médecin et normale dans la vie de tous les jours, cette augmentation de la pression est secondaire au stress de la consultation et n'est pas anormale. Cet effet concernerait près d'un quart des patients diagnostiqués comme hypertendus [1].
- Au contraire on parle d'HTA masquée lorsque les chiffres tensionnels sont normaux au cabinet du médecin et qu'ils soient élevés autrement [4].
- L'hypertension est dite résistante si elle reste élevée malgré l'administration concomitante de trois médicaments antihypertenseurs, elle concernerait 20 à 30% des HTA [5].

### **1) Mesure de la tension artérielle :**

La tension artérielle se mesure ordinairement par la méthode indirecte, avec un sphygmomanomètre à mercure. Le patient devra rester assis quelques minutes dans un endroit calme avant la prise de tension; son siège doit lui permettre de s'adosser confortablement.

La musculature du bras doit être relâchée et l'avant-bras soutenu pour que la fossette cubitale soit au niveau du cœur (quatrième espace intercostal). On peut également prendre la tension debout ou coucher; quelle que soit la position, le bras doit être soutenu pour se trouver au niveau du cœur. Le brassard doit avoir une taille appropriée et il est ajusté sans faire de pli sur le bras dénudé. [6].

#### Définitions de quelques notions :

- Le débit cardiaque: DC s'obtient en multipliant la fréquence cardiaque par le volume d'éjection. Une augmentation de la fréquence et/ou du volume d'éjection peut accroître le DC dans des proportions importantes.
- Insuffisance rénale chronique : se caractérise par une altération irréversible du système de filtration glomérulaire, de la fonction tubulaire et endocrine des reins [7].
- TEG : taux de filtration glomérulaire.
- Clairance rénale : correspond au flux plasmatique rénale c'est-à-dire la quantité de plasma sanguin qui s'écoule à travers les reins par unité de temps.
- Hypotension orthostatique : L'hypotension orthostatique est définie par une chute de la pression artérielle systolique d'au moins 20 mm de mercure lors du passage en position debout et se traduit par une sensation de malaise après un lever brutal ou un alitement prolongé [1].

**2) Épidémiologie :**

L'HTA est une affection qui devient de plus en plus fréquente. Cette pathologie n'épargne ni les pays développés, ni les pays en voie de développement, Sur les six régions de l'OMS, la région africaine est celle qui enregistre la prévalence la plus élevée de l'hypertension, affection qui touche environ 46% des personnes âgées de 25 ans et plus, selon le rapport sur la situation mondiale des maladies non transmissibles 2010 de l'OMS [8].

En Afrique centrale, au Cameroun selon l'étude faite en 1989 la fréquence de l'HTA était de 31% ; il a été rapporté en 2000 une fréquence de 38,50% à DOUALA et 38,60% à YAOUNDE, au Congo Brazzaville, la fréquence de l'HTA était de 14,96% au Tchad en 1995. En Afrique de l'ouest : au Benin la fréquence est estimée à 13,75% ; 13,78% au Ghana ; 13,88% ; en Cote D'ivoire ; 19,30 au Burkina Faso [9].

Au Mali, la prévalence des facteurs de risques métaboliques sur l'HTA a été estimée à 34,7 % ; soit 34,0 % des hommes et 35,3 % des femmes[10].

Par ailleurs, au terme d'une étude réalisée sur 2477 patients entre 2004 à 2006 dans le service de cardiologie A du centre hospitalier universitaire de point G a estimé la prévalence de l'HTA à 56,51 % durant cette période d'étude [11].

**II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES :**

- 1. Artère :** une artère (du grec arteria) est un vaisseau qui conduit le sang du cœur aux autres tissus de l'organisme. Une artère est constituée de plusieurs couches concentriques :
  - L'intima (au contact direct avec le sang) constituée d'un endothélium (composé de cellules épithéliales pavimenteuses) et d'une couche sous-endothéliale qui correspond à un tissu conjonctive lâche, l'endothélium et la couche sont séparés par une lame basale.
  - La media constituée de fibres musculaires lisses (plus ou moins abondantes), de fibre, de collagène et de fibres d'élastine (plus ou moins abondante).
  - L'adventice (en périphérie) constituée de fibres collagènes et d'élastine ainsi que de cellules adipeuses (adipocyte), à la différence des veines, les artères ne disposent pas de valves. Les veines sont roses et flasques.

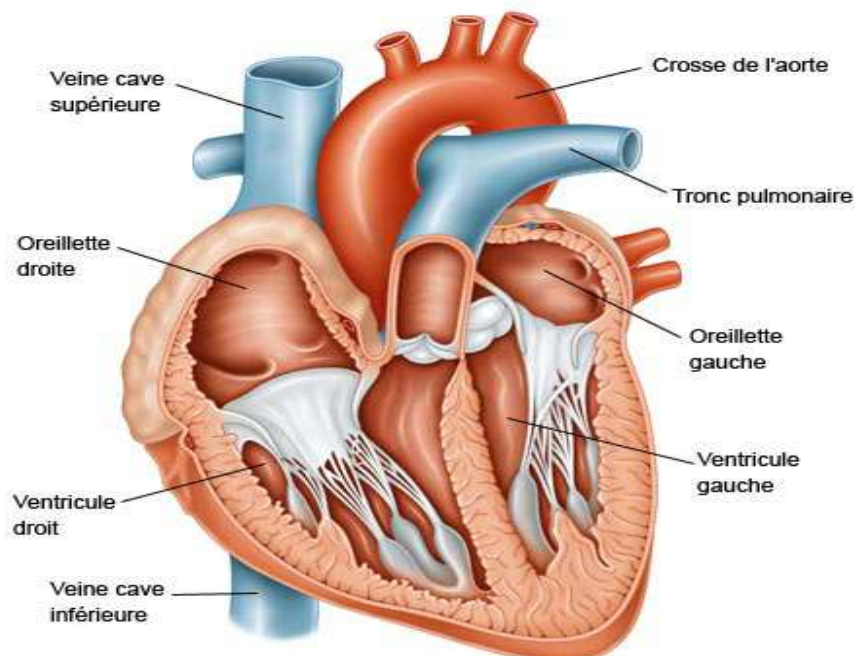
**Les artéropathies sont :**

- Athérosclérose et athérome.
- Dissection aortique.
- Hypertension artérielle.
- Insuffisance coronarienne(ou angor, angine de poitrine).
- Artériopathie oblitérant des membres inférieurs.
- Maladie de Horton.
- Malformation artérielle, Anévrisme, L'embolie pulmonaire est une maladie à part [1].

**2. Le cœur :**

Le **cœur** est un organe creux et musculaire qui assure la circulation du sang en pompant le sang par des contractions rythmiques vers les vaisseaux sanguins et les cavités du corps.

Dans le corps humain, le cœur se situe dans le médiastin antéro-inférieur, 2/3 à gauche et 1/3 à droite de la ligne médiane et mesure de 14 à 16 cm et son diamètre est de 12 à 14 cm. Sa taille est d'environ 1,5 fois la taille du poing d'une personne. Un peu moins gros chez la femme que chez l'homme.



**Figure N°1 : Anatomie du coeur.**

## **Thèse de pharmacie**

La paroi du cœur est composée de muscles qui ne se fatiguent pas. Elle consiste en trois couches distinctes. La première est le péricarde (pericardium) qui se compose d'une couche de cellules épithéliales et de tissu conjonctif. La deuxième est l'épais myocarde (myocardium) ou muscle cardiaque. À l'intérieur se trouve l'endocarde (endocardium), une couche additionnelle de cellules épithéliales et de tissu conjonctif.

Le cœur a besoin d'une quantité importante de sang, offerte par les artères coronaires (dont la circulation est dite diastolique) gauche et droite (arteriae coronariae), des embranchements de l'aorte.

### **La révolution cardiaque:**

Avec un débit 4,5 à 5 litres de sang par minute, au total le cœur peut battre plus de 2 milliards de fois en une vie. Chacun de ses battements entraîne une séquence d'événements collectivement appelés la révolution cardiaque. La fréquence cardiaque au repos est de 60 à 80 battements par minute, pour un débit de 4,5. Celle-ci consiste en trois étapes majeures : la systole auriculaire, la systole ventriculaire et la diastole :

- Au cours de la **systole auriculaire**, les oreillettes se contractent et éjectent du sang vers les ventricules (remplissage actif).
- La **systole ventriculaire** implique la contraction des ventricules, expulsant le sang vers le système circulatoire. En fait, dans un premier temps, très bref, les valvules sigmoïdes sont fermées. Dès que la pression à l'intérieur des ventricules dépasse la pression artérielle, les valvules sigmoïdes s'ouvrent.
- Enfin, la **diastole** est la relaxation de toutes les parties du cœur, permettant le remplissage (passif) des ventricules (plus de 80% du remplissage dans les conditions usuelles), par les oreillettes droite et gauche et depuis les veines cave et pulmonaire. Les oreillettes se remplissent doucement et le sang s'écoule dans les ventricules.
- Le cœur au repos passe 1/3 du temps en systole et 2/3 en diastole.
- L'expulsion rythmique du sang provoque ainsi le pouls que l'on peut tâter [1].

**3. REINS:**

Une des fonctions essentielles du rein est de contrôler l'élimination du sel et de l'eau, donc de limiter les variations du volume et de l'osmolarité du milieu extracellulaire. Le rein maintient la concentration du  $K^+$  extracellulaire et le pH sanguin constant par une régulation de l'élimination des ions  $H^+$  et  $HCO_3^-$  en fonction de leur absorption dans l'organisme et des processus respiratoire et métabolique.

Le rein a en plus pour fonction d'excréter les produits terminaux du métabolisme (glucose, acide aminé ...) il joue en outre un rôle dans le métabolisme (dégradation des protéines et des peptides, néo-glucogénèse) et dans la synthèse de certaines hormones (rénine, érythropoïétine, vitamine D, prostaglandine ...).

Le néphron est l'unité structurale et fonctionnelle du rein, visible qu'au microscope. La majeure partie du néphron se trouve dans le cortex rénal.

Il existe environ 800000 – 1,5 millions de néphrons par rein.

Chaque néphron est composé:

- d'une partie vasculaire (artériole afférente et efférente, capillaires glomérulaires et capillaires péritubulaires).
- d'une partie rénale (capsule glomérulaire et tubules rénaux), le sang est filtré au départ du néphron dans le glomérule ; les protéines et les cellules sont retenues alors que l'eau est éliminée avec toutes les autres substances dans le tubule [12].

Le tube proximal qui constitue la partie la plus longue du néphron, est contourné dans sa partie initiale (d'où le nom de tube contourné proximal) et se transforme ensuite en une partie droite (pars recta).

L'anse de Henle prolongeant la partie terminale du tube proximal comporte une branche grêle descendante, une branche grêle ascendante et un segment large ascendant, ce dernier se prolonge par un amas de cellules spécialisées (la macula dansa) qui jouxtent les capillaires glomérulaires du néphron concerné.

## **Thèse de pharmacie**

Le tube contourné distal est plus court que le tube proximal, les cellules du tubule distal ne sont pas homogènes et ne possèdent pas de bordure en brosse et ont moins de mitochondries que celle du tube proximal il commence au niveau de la macula dansa et débouche dans le tube collecteur.

D'un point de vue anatomique et fonctionnel les tubes collecteurs sont repartis en une zone corticale (cortex) et une zone médullaire (medulla) au niveau desquelles ont lieu les dernières modifications de l'urine définitive celle-ci est alors conduit jusqu'aux papilles rénales et au pelvis pour y être excrétée.

Le flux sanguin se repartit inégalement entre ces 2 parties (zone cortex et medulla) sur l'ensemble du débit sanguin rénal qui est de 1,2l/mn.

La plupart des maladies rénales peuvent déclencher une hypertension et environ 7% de toutes les hypertensions peuvent être attribuée à des maladies rénales.

Une altération de la fonction rénale peut avoir aussi pour conséquence une diminution de l'excrétion rénale de substances inutiles ou dangereuses (comme l'acide urique, urée, créatinine, vanadate [VNO<sub>4</sub>]...) dont la concentration plasmatique va augmenter de façon correspondante.

Une déficience de la filtration glomérulaire peut conduire à une perte de protéine par le rein, une réabsorption tubulaire anormale peut entraîner une excrétion accrue de substances importante pour l'organisme (électrolyte, minéraux bicarbonate, glucose, acide aminé) une diminution de la fonction d'élimination rénale affecte la participation fondamentale des reins à la regulation des équilibres hydrique, électrolytique, minérale et l'équilibre acido-basique. Par le biais de la regulation de l'eau et des électrolytes, les reins sont au centre de la régulation de la pression artérielle. L'excrétion rénale est régulée ou stimulée par des hormones (hormone antidiurétique [ADH], l'aldostérone, ANF, le calcitriol, la calcitonine, le cortisol, la prostaglandineE<sub>2</sub>, l'insuline, la progestérone, les estrogènes, la thyroxine, la somatotropine) et donc ajustée aux besoins. Les troubles de la sécrétion des hormones vont ainsi altérer les fonctions d'excrétion rénale [13].

### **III. Physiopathologie de l'HTA**

#### **1. Mécanisme de l'HTA :**

Le produit du débit cardiaque (volume d'éjection x fréquences cardiaque) par la résistance périphérique totale détermine la pression sanguine (loi d'Ohm). Une hypertension va survenir à la suite d'une élévation du débit cardiaque, de la résistance ou des deux. Dans un premier cas on

## **Thèse de pharmacie**

parlera d'hypertension hyperdynamique lorsque PAS est nettement plus augmentée que PAD, dans un deuxième cas d'hypertension de résistance. Dans ce cas, PAS et PAD sont augmentées de la même valeur, ou (cas le plus fréquent) PAD est plus augmentée que ne l'est PAS. C'est le cas lorsque l'élévation de la résistance diminue le volume d'éjection.

L'augmentation du débit cardiaque dans le cas d'une hypertension hyperdynamique est due soit à une augmentation de la fréquence cardiaque, soit à une augmentation du volume extracellulaire, qui provoque un accroissement du retour veineux au cœur et donc du volume d'éjection (mécanisme de Franck et Starling). Une élévation (d'origine centrale) de l'activité et/ou une hypersensibilité aux catécholamines (provoquée par le cortisol ou les hormones thyroïdiennes) peuvent également accroître le débit cardiaque.

L'hypertension de résistance est essentiellement due, à côté d'une augmentation éventuelle de la viscosité du sang (augmentation de l'hématocrite!), à une vasoconstriction périphérique anormalement forte (artérioles) ou à un rétrécissement des vaisseaux périphériques. La vasoconstriction est surtout liée à un accroissement de l'activité sympathique (d'origine nerveuse ou surrénalienne), d'une hypersensibilité aux catécholamines ou une augmentation de la concentration plasmatique d'angiotensineII. Des phénomènes d'autorégulation interviennent également dans la vasoconstriction. Si par exemple, la pression sanguine augmente par suite d'une augmentation du débit cardiaque, ces phénomènes protègent ainsi de nombreux organes des effets de cette élévation de tension (par ex., les reins et le tractus gastro-intestinal) Ce processus est responsable de la composante vasoconstrictrice fréquente de l'hypertension hyperdynamique, qui de ce fait va évoluer vers une hypertension de résistance. Une hypertrophie des muscles vasoconstricteurs participe également à ces phénomènes. Des lésions vasculaires apparaissent finalement comme conséquence de l'hypertension, ce qui va accroître la résistance périphérique totale (hypertension établie) [13].

## **2. ETIOLOGIE**

- L'hypertension artérielle essentielle : Dans 95 % des cas, l'HTA ne reconnaît aucune étiologie et on parle d'HTA essentielle. Elle réalise une maladie générale cardiovasculaire à haute prévalence dans la population dont l'expression résulte de la rencontre de l'innée, liée à des facteurs génétiques et de l'acquis, au premier rang

desquels la consommation sodée et la prise de poids. Elle constitue un des éléments du risque cardiovasculaire, justifiant sa prise en charge thérapeutique.

- L'hypertension artérielle secondaire : L'HTA secondaire concerne 5 % des HTA. L'étiologie est surrénalienne, rénale ou toxique ; sa mise en évidence autorise un traitement spécifique pouvant permettre la cure de l'HTA [14].

**a. HTA d'origine surrénalienne**

- Le phéochromocytome :

Le phéochromocytome est une tumeur médullo-surrénalienne sécrétant de catécholamines volontiers révéleé par une HTA paroxystique ou permanente. Bien que son incidence ne soit que de 0,5 % des hypertendus, sa reconnaissance est d'une importance particulière du fait de son accessibilité à la chirurgie.

**b. HTA d'origine corticosurrénalienne**

- L'hyperaldostéronisme primaire ou syndrome de Conn :

Il faut distinguer l'hyperaldostéronisme primaire tumoral (adénome de CONN) curable par surrénalectomie de l'hyperaldostéronisme qualifié d'idiopathique par hyperplasie surrénalienne bilatérale, généralement rebelle à la chirurgie.

Une forme génétique d'hyperaldostéronisme primaire rapportée à un gène chimérique de l'aldostérone synthéase a été identifiée, sensible à l'administration de Dexaméthasone, le "GRA" (glucocorticoïde remédiable aldosteronism).

- Le syndrome de Cushing

L'HTA au cours du syndrome de Cushing est estimée à 80% des cas, et concerne plus volontiers le carcinome surrénalien ou la sécrétion ectopique d'ACTH.

- Physiopathologie

Pour l'expliquer, on évoque l'élévation de l'angiotensinogène sous l'influence des glucocorticoïdes (naturels et exogènes). Le faible pouvoir minéralocorticoïdes du cortisol peut du fait de concentrations élevées, intervenir dans la réabsorption de sodium au niveau du tubule rénal proximal, à l'origine d'une augmentation du volume plasmatique ; en outre au cours du syndrome de Cushing ACTH-dépendant, des minéralocorticoïdes différents de l'aldostérone ont été mis en évidence tels que la déoxycorticostérone (DOC) et la corticostérone (B), susceptibles de favoriser le développement de l'HTA et d'expliquer l'hypokaliémie.



## **Thèse de pharmacie**

Au regard de sa fréquence, l'HTA constitue un mode de révélation relativement rare. L'enquête étiologique doit se poursuivre pour distinguer le Cushing ACTH-dépendant (adénome hypophysaire, tumeur néoplasique).

Secrétant d'ACTH, sécrétion ectopique de CRF), et le Cushing ACTH-indépendant (adénome ou carcinome surrénalien, hyperplasie micro ou macronodulaire).

- Les blocs enzymatiques cortico-surréaliens de l'adulte

Les altérations de la stéroïdogenèse par déficits enzymatiques partiels dépassent le cadre pédiatrique des blocs de la 11 et 17 hydroxylase; ils peuvent être responsables chez l'adulte de formes dissociées où l'HTA constitue la circonstance de découverte. Le cas le mieux individualisé est celui de la jeune femme, hypertendue modérée, porteuse de signes discrets d'hyperandrogénie et/ou d'un trouble de la fécondité, atteinte d'un bloc incomplet de la 11 bêtahydroxylase.

### **c. LES HTA D'ORIGINE TOXIQUE OU MEDICAMENTEUSE**

- L'HTA induite par les oestroprogestatif.

La contraception oestroprogestative élève la PA des femmes normotendues et hypertendues.

Elle est en mesure de révéler une HTA essentielle génétique chez une jeune femme normotendue issue de parents hypertendus ou déjà porteuse d'une HTA limite. Cette éventualité ne doit pas faire omettre la recherche d'une autre étiologie par exemple une fibrodysplasie de l'artère rénale, ou un adénome de Conn normokaliémique.

La contraception oestroprogestative est à l'origine de quelques observations d'HTA malignes ; ailleurs l'HTA est généralement bénigne et peut céder après 3 mois d'interruption de l'oestroprogestatif.

- HTA due aux vasoconstricteurs nasaux

Le tableau peut simuler un phéochromocytome avec une HTA paroxystique ou réfractaire, associée à un syndrome adrénérgique. C'est le cas de l'HTA induite par les vasoconstricteurs nasaux alphas 1 mimétiques (type DETURGYLONE° ou ATURGYL°).

- Hypercorticisme iatrogène

Un traitement glucocorticoïde au long cours peut s'accompagner d'une HTA dans 20 % des cas, réalisant un tableau de Cushing iatrogène.

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une cause fréquente de résistance au traitement de l'HTA chez les consommateurs chroniques (personnes âgées, rhumatismes inflammatoires). La réduction de l'effet des antihypertenseurs est médiée par l'inhibition des prostaglandines rénales et vasculaires, et en cas de déplétion associée il existe un risque d'insuffisance rénale. Enfin, on peut observer un tableau de néphropathie interstitielle chronique liée à la consommation prolongée d'AINS.

L'érythropoïétine chez l'hémodialysé et la ciclosporine chez le transplanté sont en mesure d'induire une HTA [14].

**d. Causes rénales**

- Insuffisance rénale : on a l'insuffisance rénale aiguë et l'insuffisance rénale chronique.

➤ L'insuffisance rénale chronique se caractérise par une altération irréversible du système de filtration glomérulaire, de la fonction tubulaire et endocrine des reins. On constate une destruction du parenchyme rénal puis des anomalies métaboliques, hormonales et cliniques définissant le syndrome urémique. On mesure l'importance de l'insuffisance rénale chronique par le calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault pour l'adulte et la formule de Schwartz chez l'enfant. L'insuffisance rénale chronique évolue très lentement. Au stade débutante, elle est peu symptomatique voire silencieuse. Lorsque les premiers symptômes apparaissent, la destruction rénale est déjà souvent importante, lorsqu'elle devient sévère, le retentissement viscéral et métabolique est bruyant et conduit, en l'absence de traitement, à la mort (secondaire à une polykystose rénale, une glomérulonéphrite, une pyélonéphrite, etc.) [8].

Affection rénale unilatérale non vasculaire (pyélonéphrite unilatérale, tuberculose, hyperplasie congénitale).

Sténose de l'artère rénale (par athérome ou fibrose) : La sténose de l'artère rénale est définie par le rétrécissement du calibre de l'artère rénale. Elle peut être uni- ou bilatérale. Cet état est souvent

## Thèse de pharmacie

asymptomatique mais peut provoquer une hypertension dite réno vasculaire ou une insuffisance rénale. Il s'agit essentiellement d'une athérosclérose, surtout chez les patients âgés. La dysplasie fibro-musculaire se voit beaucoup plus rarement, surtout chez le jeune patient et principalement les femmes. Le rétrécissement de l'artère rénale entraîne une hypoperfusion rénale avec baisse de la pression en aval de la sténose. Par ce biais, il y a stimulation de la sécrétion de la rénine par le rein entraînant une augmentation de l'angiotensine et de l'aldostérone. Ces deux hormones vont provoquer une vasoconstriction des artères et une rétention d'eau et de sel aboutissant à une augmentation de la pression artérielle. L'oxygénation du tissu rénal reste cependant très longtemps préservée malgré la sténose du vaisseau [15].

### e. Autres causes :

- Intoxication par la glycyrrhizine

L'acide glycyrrhizique (acide lycyrrhizinique, glycyrrhizine, liquorice ou licorice) est un principe actif (saponine) de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*). C'est un hétéroside principalement connu pour sa saveur sucrée d'où son utilisation comme édulcorant. La glycyrrhizine peut provoquer de l'hypertension artérielle. Elle agit sur l'inhibition d'une enzyme, la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde deshydrogénase (type 2), normalement présente au niveau de certaines cellules de la glande surrénale pour métaboliser le cortisol en cortisone afin de laisser l'aldostérone réguler la réabsorption de sodium sur son récepteur (le récepteur des minéralocorticoïdes). En inactivant la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde deshydrogénase (type 2), la glycyrrhizine permet l'activation permanente du récepteur de l'aldostérone par le cortisol (10 à 100 fois plus présent que l'aldostérone dans le plasma), et ainsi une réabsorption non régulée et excessive de sodium et donc d'eau, aboutissant à l'hypertension. L'excès de liquorice reproduit le tableau d'un adénome de Conn. L'intoxication est secondaire à la consommation abondante (supérieure à un gramme par jour de glycyrrhizine) de boissons à base de réglisse (pour la plupart des pastis sans alcool) ou de produits solides (bâtons de réglisse...).

En 1993, une valeur provisoire de LOAEL (Lowest Observable Adverse Effect Level (**en**)) ; dose minimale pour observer un effet indésirable) de 100 mg/jour a été proposé par le Conseil nordique des ministres et propose une dose journalière admissible (DJA) de 1-10 mg/personne/jour.

## **Thèse de pharmacie**

En 2003, le comité scientifique de l'alimentation humaine européen (SCOF) a donné l'avis de garder la valeur limite de consommation de l'acide glycyrrhizique, à 100 mg/jour précédemment établie en 1991 par le même comité, considérant que cette limite fournit une protection satisfaisante pour la majorité de la population [16].

- **Coarctation aortique**

C'est une sténose congénitale de l'isthme de l'aorte situé juste sous la sous Clavière gauche qui entraîne une HTA dans le territoire branchio-encéphalique le diagnostic le plus souvent chez un enfant ou un adulte jeune est évoqué devant la constatation d'une abolition des pouls fémoraux il est appuyé par la présence associée d'un souffle systolique et d'une circulation collatérales artérielle palpable (principalement autour des omoplates ) il est confirmé par l'échographie ; par l'aortographie ou par IRN (imagerie par résonance nucléaire) [1].

- **L'apnée du sommeil :**

Cette affection favorise le développement d'une HTA on y pense chez les sujets hypertendus, surtout les hommes, qui ronflent fortement et qui présentent une hypersomnolence diurne.

Cette liste des affections capable d'être à l'origine de l'HTA ne doit pas faire perdre de vue qu'en pratique courante, l'HTA est dans 95% des cas de nature essentielle [17].

- **Âge :**

La pression artérielle augmente avec l'âge. Cette augmentation est continue pour la systolique, alors que la diastolique s'abaisse après la soixantaine, probablement par un mécanisme de rigidification des artères. Ainsi, moins de 2 % des sujets de moins de 20 ans sont hypertendus, alors qu'ils sont plus de 40% après 60 ans.

- **Sexe**

Le niveau tensionnel des hommes est supérieur à celui des femmes jusqu'à 50 ans, puis il y a inversion au-delà.

## **Thèse de pharmacie**

- **Hérédité**

Il existe un déterminisme génétique de l'hypertension artérielle essentielle, dont la nature composite a été mise en évidence [1].

- **Hypertension artérielle gravidique**

L'hypertension artérielle gravidique est une hypertension artérielle (HTA) survenant chez une femme enceinte, qui trouve son origine dans un trouble de la placentation. L'HTA gravidique est la première cause de mortalité maternelle au cours de la grossesse dans les pays développés.

- **Définition**

L'hypertension artérielle gravidique se définit comme une hypertension (pression artérielle systolique supérieure à 140 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique supérieure à 90 mm Hg) isolée, sans protéinurie apparue à partir de la vingtième semaine d'aménorrhée (SA) en l'absence d'antécédent. Elle concerne 10 % des grossesses.

La pré-éclampsie (appelée aussi « toxémie gravidique ») est définie par l'association d'une hypertension artérielle gravidique associée à une protéinurie supérieure à 300 mg par jour. Elle concerne 3 % des grossesses.

L'anomalie initiale menant à l'hypertension artérielle gravidique et ses complications est un trouble précoce de la placentation (anomalie d'invasion des artères spiralées utérines, qui sont de calibre insuffisant et ne perfusent pas correctement le placenta), ceci aboutit à une ischémie placentaire (le placenta ne reçoit pas assez de sang, et donc pas assez d'oxygène et de nutriments).

- **Conséquences maternelles**

En réponse à cette ischémie est produit un excès de facteurs vasoconstricteurs dont l'objectif est de diminuer le calibre des artéioles, et donc d'augmenter la pression de perfusion. L'effet pervers corollaire est une hypertension artérielle. À cette hypertension s'ajoutent des anomalies liées à la libération par le placenta ischémie de substances toxiques, qui altèrent la paroi des vaisseaux. Ceci aboutit à des lésions vasculaires rénales, hépatiques (microangiopathie thrombotique),

## **Thèse de pharmacie**

cérébrales, et des troubles hématologiques (coagulation intravasculaire disséminée, thrombopénie) par action toxique sur les éléments du sang.

### ➤ **Conséquences fœtales**

Le fœtus ne reçoit pas assez de nutriments et d'oxygène, ce qui provoque une souffrance fœtale chronique avec retard de croissance intra-utérin dysharmonieux (car tardif, postérieur à la 20<sup>e</sup> semaine) : le cerveau est privilégié par la vascularisation aux dépens des viscères et des membres : on a un aspect échographique de « fœtus araignée » (grosse tête et membres grêles). L'ischémie rénale entraîne une diminution de la formation d'urine, et donc un oligoamnios (volume insuffisant du liquide amniotique) [18].

#### • **Alimentation (dont l'excès de sel)**

Chez le rat de laboratoire exposé à un excès de sel alimentaire, ce sel est stocké dans l'interstitium cutané (tissu situé entre les cellules dans la peau des rats), dans un processus contrôlé par certains globules blancs (macrophages). Dans les macrophages concernés, des « commutateurs génétiques » particuliers existent. Ces commutateurs sont des protéines régulant la transcription d'un gène et contrôlant ainsi le niveau d'expression d'une autre protéine. Ils sont dits « TonEBP » (tonicity-responsible enhancer binding protein) et s'avèrent activés par l'augmentation du taux de sel dans l'organisme. Ils « réveillent » alors un gène (VEGF-C- vascular endothelial growth factor C) régulant la formation de vaisseaux lymphatiques. Ce faisant ils affectent le système lymphatique qui est impliqué dans la défense immunitaire, le système hormonal, le transport de liquides et la circulation sanguine. Si le système lymphatique ne suffit pas à évacuer le sel, ce dernier est accumulé dans l'interstitium où il déséquilibre les échanges osmotiques et cellulaires d'ions sodium (sel) et potassium, entre l'intérieur et l'extérieur des cellules. Les cellules contiennent alors trop d'ions sodium et dysfonctionnent en augmentant la pression sanguine. Ceci explique l'augmentation de la densité et de l'hyperplasie du réseau lymphatique qui accompagne l'excès de sel alimentaire.

Une diminution du nombre des macrophages ou la désactivation du récepteur du gène VEGF induisent une moindre mobilisation du sel stocké dans la peau et induit aussi une hypertension [19].

## Thèse de pharmacie

- La consommation d'alcool en chronique entraîne un accroissement du niveau tensionnel. Les grands buveurs (alcooliques) ont une élévation de la pression systolique de plus de 1 cm Hg, en moyenne, par rapport aux non-buveurs.
- La consommation d'acides gras poly-insaturés a une relation inverse avec le niveau tensionnel.
- La consommation de café s'accompagne d'une augmentation de la tension mais l'effet est minime du fait du développement d'une tolérance à la caféine [1].

### 3. Manifestations:

De nombreux hypertendus ne présentent aucun symptôme et l'hypertension est alors une découverte d'examen systématique ou de consultation motivée par autre chose.

Dans certains cas, des symptômes peuvent traduire la répercussion de l'élévation de la tension sur l'organisme. Bien que non spécifiques, les principaux symptômes, qui peuvent être rencontrés lors d'une hypertension sont :

- des céphalées (maux de tête) : elles sont surtout caractéristiques d'une hypertension grave. Elles sont classiquement présentes dès le matin, dans la région occipitale (nuque et au-dessus),
- des acouphènes (sifflements auditifs), des phosphènes (perception de points lumineux),
- des vertiges,
- des palpitations (sensation d'augmentation du rythme cardiaque),
- une asthénie (sensation de fatigue),
- une dyspnée (difficultés à respirer),
- point brillant ou noir dans le champ de vision,
- une pollakiurie (Emission excessivement fréquente d'urine en faible quantité.).

Des signes peuvent être caractéristiques d'une affection causale (Maladie de Cushing, phéochromocytome, etc.), par exemple : céphalées (maux de tête), sueurs, palpitations dans le phéochromocytome. Dans d'autres cas, les symptômes rencontrés sont la conséquence d'une complication.

**Examen clinique d'un hypertendu**

Bilan minimum : il peut se limiter aux examens biologiques suivants :

- créatinine plasmatique : Vn (valeur normale) est inférieure à 12mg/l ou 100mmol/l et dont l'augmentation traduit une insuffisance rénale.
- protéinurie à la bandelette et en cas de positivité dosage dans les urines des 24heures dont la présence traduit une affection rénale préexistante éventuellement d'être à l'origine de l'HTA.
- Dosage du sodium et du potassium (ionogramme) baisse de potassium en dessous de 3,5mEq/l doit faire penser à un syndrome de Conn surtout si la natrémie est augmentée supérieure à 140mEq/l.
- Glycémie à jeun Vn= inférieure à 0,90g/l ou 5mmol/l par la méthode glucose-oxydase. Glycémie 2 heures après le début du déjeuner (Vn= inférieure à 1,20g/l).
- Cholestérol (Vn=2g ou au dessous, soit 5mmol/l ou au dessous).
- Triglycérides (Vn= inférieure à 1,30g/l, soit 1,5 mmol/l) HDL (High density lipoproteins) Vn supérieur ou égale à 0,45g/l chez l'homme; 0,50g/l chez la femme [17].

**4. Complications:**

L'hypertension artérielle multiplie par 5 le risque de mortalité totale et cardio-vasculaire. Elle est à l'origine de 2 types de complications :

- mécaniques, directement liée à l'élévation tensionnelle ;
- dégénératives, l'artériosclérose (épaississement du média), secondaire à l'élévation tensionnelle, faisant le lit de l'athérosclérose (accumulation de lipides dans la paroi vasculaire). Ce type de complication est autant lié à l'association aux autres facteurs de risque d'athérosclérose et notamment aux dyslipidémies qu'à l'élévation tensionnelle.

Les complications viscérales sont souvent révélées ou entraînées par des poussées hypertensives de la pression systolique , on parle alors d'urgence hypertensive qu'il faut bien différencier de la simple élévation aiguë de la pression systolique non compliquée.

**a. Complication cardiaque**

- Hypertrophie ventriculaire gauche(HVG) :



## **Thèse de pharmacie**

C'est une augmentation de la masse musculaire ventriculaire gauche due à l'hypertrophie des cellules myocardique et non à leur multiplication.

Physiopathologie : elle est due à l'augmentation de la charge opposée au ventricule gauche pendant la systole, secondaire à l'augmentation de la pression sanguine artérielle, à la diminution de la compliance des gros troncs artériels et à l'augmentation des résistances artériolaires qui majorent les contraintes pariétales du ventricule.

- Conséquences : l'HVG est d'un point de vue mécanique énergétique, un mécanisme d'adaptation bénéfique, visant à normaliser les contraintes pariétales imposées au ventricule gauche. Il s'agit cependant d'un phénomène ambivalent entraînant des conséquences néfastes au plan hémodynamique, coronarien et rythmique.

### **b. Complication artérielle:**

- Pathologie aortique :

L'hypertension artérielle est à l'origine de nombreuses complications aortiques en fragilisant la paroi artérielle et en favorisant l'apparition de lésions d'athérosclérose :

-Anévrysmes aortiques, thoraciques ou le plus souvent abdominaux, ces derniers devant être dépistés de manière systématique, la palpation abdominale faisant parti de l'examen clinique de tout hypertendu.

-Hématome de la paroi aortique, collection sanglante située au niveau du média, sans communication avec la lumière artérielle, siégeant le plus souvent au niveau de l'aorte thoracique descendante, à l'origine de douleurs thoraciques postérieures aiguës, dont l'évolution peut se faire vers une dissection aortique et dont le traitement est soit chirurgical s'il siège au niveau de la partie ascendante de l'aorte, soit le plus souvent médical.

-Dissection aortique, dont le traitement est soit chirurgical s'il s'agit d'un type A intéressant l'aorte ascendante, soit médical s'il s'agit d'un type B.

-Plaques d'athérosclérose aortiques qui peuvent être à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux emboliques s'ils sont situés en amont du départ des artères à destinée céphalique.

-Le diagnostic de ces pathologies aortiques nécessite le recours à l'échocardiogramme, transthoracique et/ou transoesophagienne et à l'angio-scanner.

- Pathologie carotidienne :

## **Thèse de pharmacie**

L'hypertension artérielle est une cause des lésions d'athérosclérose carotidienne qui peut être à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux soit par occlusion, soit par phénomène embolique. L'auscultation des trajets carotidiens doit être systématique lors de l'examen du patient hypertendu.

Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

### **c. Complication cérébrale:**

Accidents vasculaires cérébraux : l'hypertension artérielle demeure la principale cause des accidents vasculaires cérébraux qui peuvent être soit hémorragiques, soit ischémiques.

-Accidents hémorragiques : ils peuvent être intra-parenchymateux ou méningés et imposent la recherche d'une malformation vasculaire.

-Ischémiques : l'origine peut être multiple au cours de l'hypertension artérielle.

-Lésions d'athérosclérose, soit des carotides soit des vaisseaux intracrâniens.

-Accidents emboliques à point de départ cardiaque, aortique ou carotidien.

-Infarctus lacunaire par oblitération des artérioles perforantes. Il s'agit de lésions spécifiques de l'HTA entraînant des infarctus de petites tailles situées dans les régions profondes du cerveau, à l'origine de déficits moteurs sensitifs isolés avec au scanner des hypodensités localisées prenant le contraste. Leur pronostic immédiat est favorable, mais le risque est à la récurrence. Encéphalopathie hypertensive aiguë, à l'occasion d'une HTA maligne avec un tableau d'hypertension intracrânienne, troubles déficitaires diffus d'apparition progressive, état lacunaire avec troubles de la marche et diminution des facultés psychiques, démence artériopathique (maladie de Binswanger) avec un affaiblissement intellectuel progressif, secondaire à une atteinte de la substance blanche, avec au scanner des hypodensités bilatérales.

### **d. Complication oculaire**

La rétinopathie hypertensive évolue en 4 stades :

Les stades I et II sont non spécifiques de l'hypertension artérielle, traduisant une simple artériosclérose.

Les stades III et IV sont une complication de l'hypertension artérielle sévère avec hémorragies et exsudats et lors d'une hypertension artérielle maligne apparaît aussi un oedème maculaire.

## **Thèse de pharmacie**

### **e. Complication rénale**

Néphro-angiosclérose bénigne : Elle est secondaire à l'atteinte des artéioles et des glomérules.

Clinique : pollakiurie nocturne, protéinurie peu abondante, altération de la fonction rénale.

Diagnostic : Absence d'antécédents uro-néphrologiques, données biologiques témoignant de l'atteinte glomérulaire ou interstitielle.

Echocardiographie : atrophie rénale harmonieuse.

Evolution : elle est lente mais peut être à l'origine d'une insuffisance rénale chronique terminale.

Néphro-angiosclérose maligne : elle s'intègre dans le cadre de l'hypertension artérielle maligne.

### **f. Elévation aiguë de la pression artérielle et l'urgence hypertensive**

Face à une élévation brutale de la pression artérielle il faut distinguer :

- une élévation aiguë de la pression artérielle ou crise hypertensive.
- une urgence hypertensive dont fait partie l'hypertension artérielle maligne.

L'élévation tensionnelle aiguë :

Elle est définie par une pression artérielle supérieure pour la systolique à 180 mmHg ou à 110 mm Hg pour la diastolique et par l'absence de retentissement viscéral. Elle survient chez 75 % des cas chez les patients au préalable hypertendus traités ou non. Cette élévation brutale des chiffres de pression artérielle peut être secondaire à une pathologie intercurrente, syndrome fébrile, douleurs aiguës, attaque de panique qui devra être pris en charge spécifiquement.

En l'absence d'un retentissement viscéral, un contrôle rapide des chiffres tensionnels n'est pas nécessaire, le traitement par excès de ces élévations tensionnelles aiguës pouvant être inutile voir dangereux chez certains patients fragiles. Il faudra simplement mettre en route un traitement anti-hypertenseur après s'être assuré du caractère permanent de l'hypertension artérielle ou renforcer un traitement préalable. En cas de nécessité d'une réduction tensionnelle, par exemple lors des épistaxis, on pourra avoir recours à un hypertenseur prescrit per os, en évitant les molécules de demi-vie longue et en privilégiant les inhibiteurs calciques par exemple 1 comprimé

De LOXEN° 20 (nicardipine) ou 1 comprimé de NIDREL° ou BAYPRESS° 10 (nitrendipine).

Les urgences hypertensives :

Ce sont les rares situations qui requièrent une réduction immédiate de la pression artérielle pour limiter un dommage viscéral : insuffisance cardiaque aiguë, dissection aortique, encéphalopathie hypertensive, hémorragie cérébro-méningée, éclampsie.

## **Thèse de pharmacie**

L'hypertension artérielle maligne : fait partie des urgences hypertensives et est définie par l'association d'une pression artérielle diastolique supérieure à 130 mmHg, à un fond d'oeil de stade III/IV avec des manifestations viscérales multiples, neurologiques (oedème cérébro-méningé), cardiaques, rénales (insuffisance rénale rapidement progressive avec protéinurie abondante, hématurie microscopique), hématologique (anémie hémolytique, thrombopénie, coagulopathie de consommation).

L'abaissement de la pression artérielle est alors une urgence et on pourra avoir recours à :

- des inhibiteurs calciques intraveineux sous la forme de LOXEN injectable, la posologie varie le plus souvent de 5 à 10 mg/h après un bolus de 1,5 à 10 mg en 5 à 30 minutes.
- des alpha-bloquants injectables : EUPRESSIL<sup>o</sup> (urapidil) dont la posologie varie de 10 à 30 mg/h après un bolus de 25 mg.
- en cas de résistance à ces deux traitements associés on pourra avoir plus rarement recours au NIPRID<sup>o</sup> (Nitroprussiate de Na<sup>+</sup>) à la dose de 0,5 à 10 mg/h en débutant à 1mg/h.

Une hospitalisation en urgence dans une unité spécialisée est alors nécessaire [20].

### **IV. Traitements :**

Dans les rares cas où une cause est trouvée, le traitement de cette dernière peut entraîner parfois la guérison de l'HTA (en retirant chirurgicalement un adénome de Conn par exemple).

Le traitement repose sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques de régulation de la tension artérielle.

- Le traitement de l'hypertension artérielle vise à la normalisation des chiffres tensionnels, afin d'en prévenir les complications. Cette prévention, par certains médicaments, et sur des critères de morbi-mortalité, a été prouvée par des essais pour des seuils de 160/95 mmHg (140/80 mmHg chez les diabétiques ou après un AVC). Plusieurs moyens sont à la disposition du praticien [1].

#### **1. Règles hygiéno-diététiques**

Les règles relatives à l'hygiène de vie et aux habitudes alimentaires peuvent parfois suffire à normaliser la tension artérielle et doivent toujours être proposées :

## **Thèse de pharmacie**

- Perte de poids, en cas de surcharge pondérale, afin de maintenir l'IMC (indice de masse corporelle) en dessous de  $25 \text{ kg/m}^2$ , ou à défaut, afin d'obtenir une baisse de 10 % du poids initial [21].
- Diminution de la consommation de sel, si possible moins de 6g/jour, éviter la salière sur la table, les salaisons, les plats cuisinés [22].
- Augmenter la consommation de fibres alimentaires, en particulier avec une alimentation riche en légumes et en fruits, et diminuer celle des graisses, en particulier les graisses dites saturées [23].
- Augmenter la consommation d'eau ;
- Lutter contre les facteurs de risque associés (tabac, cholestérol, diabète, sédentarité) ;
- Utiliser une pilule faiblement dosée en œstrogènes ;
- Chez les neurotoniques, éviter le thé, le café, associer éventuellement la relaxation;
- Mener si possible une vie calme et régulière, en respectant les heures de sommeil [1].
- la consommation régulière de chocolat [24].
- Recommandation de la pratique d'exercices physiques : une activité physique aérobique régulière (au moins 30 minutes environ 3 fois par semaine) [25].

### **2. Traitement médicamenteux**

Il est donné à vie. Il doit être, idéalement, simple, efficace et bien toléré. Il doit être naturellement expliqué au patient. La multiplicité des médicaments implique qu'aucun n'est parfait. Le choix est fait par le médecin en fonction du type d'hypertension, des maladies associées, de l'efficacité et de la tolérance des différents produits. Il est courant qu'il soit nécessaire d'essayer successivement plusieurs médicaments avant de trouver celui qui convient au patient traité.

Si l'HTA est sévère, on peut être amené à prendre trois, voire plus, classes de molécules différentes. L'inefficacité d'un traitement comportant trois médicaments de trois classes différentes définit l'« hypertension artérielle résistante » [1].

Parmi les antihypertenseurs, on distingue :

## Thèse de pharmacie

### a. Diurétique

Un diurétique est une substance qui entraîne une augmentation de la sécrétion urinaire et qui peut être utilisé notamment pour traiter l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, certains œdèmes, l'hypertension portale ou l'hyperkaliémie.

- ❖ Certaines sont utilisées comme médicaments : elles inhibent la réabsorption rénale des ions sodium et entraînent une augmentation de l'élimination urinaire en eau et en sodium.
- ❖ Les autres sont qualifiées de substances à effet diurétique :  
Théobromine, Théophylline, Caféine, Alcool.
- Classifications

Il existe 2 manières de classer les diurétiques.

#### ➤ Classification selon le site d'action au niveau rénal

Il existe trois familles de diurétiques, aucune n'agissant sur le tube contourné proximal.

- ❖ Les diurétiques de l'anse, qui agissent au niveau de l'anse de Henle.
- ❖ Les diurétiques thiazidiques, qui agissent au niveau du segment cortical de dilution.
- ❖ Les diurétiques hyperkaliémiant, qui agissent au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur :
  - soit diurétiques anti-aldostérone,
  - soit diurétiques inhibiteurs du canal du sodium.

#### ➤ Selon l'action sur la kaliémie

Cette action dépend de leur action sur le site 4 :

- ❖ diurétiques hypokaliémiant (favorisant l'élimination du potassium dans les urines) :
- ❖ diurétiques de L'anse,
- ❖ diurétiques thiazidiques,
- ❖ diurétiques hyperkaliémiant (épargnant l'élimination du potassium dans les urines).

## Thèse de pharmacie

- Indications en médecine

- Les principales indications sont :

L'insuffisance cardiaque : permet de diminuer le volume sanguin et donc, le travail cardiaque.

L'hypertension artérielle : diminution du volume sanguin et donc des pressions, les syndromes œdémateux sans cause locale, certaines pathologies rénales.

- L'emploi des diurétiques n'est guère justifié dans :

- ❖ l'obésité : le poids perdu correspond à de l'eau et non à de la graisse.
- ❖ Les œdèmes d'origine locale (compression, mauvais état veineux...).

- Contre-indications

- insuffisance rénale pour les diurétiques hyperkaliémisants et les diurétiques thiazidiques,
- allergie aux sulfamides (thiazidiques, diurétiques de l'anse),
- toxémie gravidique.

- Interactions médicamenteuses

Des interactions sont notamment possibles avec les médicaments suivants : digitaliques, hypotenseurs, sels de lithium, antivitaminés K, anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains antibiotiques.

- Effets indésirables

Déshydratation, hypotension, insuffisance rénale fonctionnelle, hyperuricémie, désordres lipidiques, soif, alcalose métabolique, surdité (diurétiques de l'anse), effets endocriniens génitaux (anti-aldostérones).

Pour les diurétiques thiazidiques et les diurétiques de l'anse : hyponatrémie, hypokaliémie.

Pour les diurétiques épargneurs du potassium : hypomagnésémie.

Surveillance du traitement : Une surveillance clinique et biologique est nécessaire en cours de traitement. Elle doit être attentive pour les personnes âgées, particulièrement exposées aux effets indésirables (l'hypotension orthostatique). Cette chute de la pression artérielle résulte d'un défaut

## Thèse de pharmacie

d'adaptation postural de la pression artérielle lors du passage en position debout, défaut d'adaptation qui entraîne une ischémie cérébrale. Cela peut aller du simple malaise à la perte de conscience, de quelques secondes à quelques minutes. Sa recherche fait partie du bilan de toute syncope ou malaise, dyskaliémie etc.

La surveillance comprend notamment l'examen des points suivants :

- courbe de poids et courbe de diurèse,
  - importance des œdèmes,
  - pression artérielle (en décubitus et en orthostatisme),
  - sodium urinaire des 24 heures,
  - ionogramme sanguin (à la recherche notamment d'une modification du Na<sup>+</sup> et du K<sup>+</sup>),
  - uricémie, glycémie,
  - ECG (en cas de digitalisation associée) [1].
- Principaux diurétiques
    - diurétiques de l'anse

Furosémide spécialité = LASILIX

Bumétanide = BURINEX

Pirétanide = EURELIX

Torasémide = TORREM [26].

- Diurétiques thiazidiques

Ce sont tous des dérivés sulfamidés. Produits (DCI et spécialités correspondantes) :

- Hydrochlorothiazide (ESIDREX)
- Bendrofluméthiazide (NATURINE)
- Hydrofluméthiazide (LEODRINE)
- Chlortalidone (HYGROTON)
- Indapamide (FLUDEX) [1].



## Thèse de pharmacie

### b. Bêta-bloquant.

Un bêta-bloquant est un médicament utilisé en cardiologie pour bloquer l'action des médiateurs du système adrénergique tel que l'adrénaline. Les bêta-bloquants prennent la place de ces médiateurs sur les récepteurs  $\beta$  mais ne provoquent pas de réaction de la part du récepteur, ou une réaction moins forte que s'il avait reçu un médiateur.

- Effets des  $\beta$ -bloquants

- Sur les récepteurs  $\beta$ -1

- ❖ Réduction de la fréquence cardiaque (effets chronotropes négatifs),
- ❖ Diminution de l'excitabilité cardiaque (effet bathmotrope négatif),
- ❖ Diminution de la contractilité myocardique (effet inotrope négatif),
- ❖ Diminution de la vitesse de conduction (effet dromotrope négatif),
- ❖ Baisse de la production de rénine.

Antagoniste : Propranolol (Avlocardyl®).

- Sur les récepteurs  $\beta$ -2

- ❖ Limitation de la relaxation des fibres musculaires lisses du poumon et de l'utérus.

- Liste de  $\beta$ -bloquants

- $\beta$ -bloquants cardiosélectifs

Ils bloquent préférentiellement les récepteurs  $\beta$ -1 (que l'on trouve principalement au niveau cardiaque) avec un effet modéré sur les récepteurs  $\beta$ -2, dont l'activation stimule naturellement la relaxation des fibres musculaires lisses des vaisseaux et des bronches. Les bêta-bloquants cardiosélectifs limitent donc la vasoconstriction qui serait induite par les bêta-bloquants non sélectifs, notamment au niveau des extrémités des membres (voir Syndrome de Raynaud) ainsi qu'un éventuel phénomène de bronchoconstriction (et donc le risque de bronchospasme chez les individus prédisposés à l'asthme).

Acébutolol, Atenolol, Bétaxolol, Céliprolol, Bisoprolol, Esmolol, Metoprolol, Nébivolol.

- $\beta$ -bloquants non-cardiosélectifs

Nadolol, Oxprénolol, Propranolol, Pindolol, Sotalol, Labetalol, Lévocabunolol, Timolol.

## Thèse de pharmacie

### ➤ β-bloquants avec activité alpha-bloquante

Labétalol, Carvédilol.

### ➤ β-bloquants avec activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)

alprénolol, Oxprenolol, Pindolol, Acébutolol.

Ces β-bloquants ont un effet stimulant direct sur les récepteurs β (partiellement). Ils peuvent donc s'avérer utiles en clinique lorsque le patient présente une bradycardie relativement importante (surtout au repos) puisque l'effet β-bloqueur sur le myocarde est légèrement diminué. Des effets protecteurs sur les taux de lipides dans le plasma sont aussi soupçonnés.

### ➤ β-bloquants avec activité stabilisante de membrane (ASM)

Cette classe de bêta-bloquants présente la particularité de diminuer l'excitabilité cardiaque en agissant sur la genèse du potentiel d'action myocardique. La plupart des différentes molécules concernées et présentées ont des fonctions antiarythmiques dites "quinidine-like" (classe II de Vaughan- Williams). Elles agissent en ralentissant la conduction au niveau du nœud auriculo-ventriculaire, contrôlant l'arythmie ou prévenant le risque d'arythmie. Le sotalol fait exception à cette liste puisqu'il agit en allongeant la durée du potentiel d'action. Ce produit reste un bêta-bloquant, mais il constitue en fait un anti-arythmique amiodarone-like (classe III de Vaughan-Williams).

Acébutolol, labétalol, nadolol, oxprénolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol

Il est à noter que les différentes classes présentées ne sont pas exclusives : un produit peut posséder des propriétés pharmacologiques multiples.

- Indications

- Cardiologie

Les bêta-bloquants sont utilisés dans le traitement de fond de l'angor pour prévenir l'apparition de crises angineuses. Après un infarctus du myocarde, ils diminuent significativement le risque de récurrence ainsi que le risque d'un trouble du rythme ventriculaire permettant de prévenir un certain nombre de mort subite.

## Thèse de pharmacie

On les utilise aussi pour stabiliser une hypertension artérielle ou traiter une crise hypertensive. Le seuil de travail du cœur est abaissé pour prévenir les excès d'effort cardiaque. La pression artérielle est diminuée grâce à un débit plus faible et régulier.

Ils sont utilisés également en tant que médicaments antiarythmiques et constituent la classe II de la classification de Vaughan Williams. Ils sont efficaces pour ralentir un rythme rapide et pour prévenir la survenue d'un trouble du rythme auriculaire ou ventriculaire [27].

Leur efficacité est actuellement largement démontrée tant dans la réduction de la mortalité et des événements indésirables graves [28]. Tous les bêta-bloquants n'ont cependant pas été étudiés dans cette indication : seuls le métoprolol, le bisoprolol, le nébivolol et le carvedilol ont prouvé une efficacité en cas d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection basse (dysfonction systolique). En cas d'insuffisance cardiaque avec fonction systolique préservée, l'indication des bêta-bloquants est plus discutée.

- Effets indésirables des  $\beta$ -bloquants

Vasoconstriction des vaisseaux périphériques et phénomène de Raynaud (mauvaise perfusion sanguine des extrémités), Crise d'asthme (bronchospasme), oedème aigu du poumon, Angine de poitrine dans l'Angor de Prinzmetal, cauchemars, insomnie, fatigue, bradycardie, hypoglycémie, hypotension artérielle (dans l'utilisation de  $\beta$ -bloqueurs non-cardiosélectifs) : l'hypotension est due à la bradycardie. Le patient décrit une sensation de blocage à l'effort ainsi qu'une asthénie, il constate une fatigabilité accrue et des essoufflements.

- ❖ Impuissance, aggravation des lésions de psoriasis,
- ❖ Rare : lupus induit (1<sup>re</sup> cause de lupus induit, mais il s'agit d'un effet indésirable extrêmement rare au vu de la faible fréquence des lupus induits).
- ❖ Complication liée à l'observance : Il est nécessaire de veiller à ce que les comprimés soient pris de manière régulière, car l'arrêt brusque du traitement peut être suivi de troubles du rythme graves, d'infarctus ou de mort subite.
- ❖ Des troubles digestifs, tels que des gastralgies, nausées, vomissements et diarrhée peuvent apparaître.

## Thèse de pharmacie

- Contre-indications

- Contre-indications absolues

Bloc sino-auriculaire, Bloc auriculo-ventriculaire de haut degré (BAV II ou III) , insuffisance cardiaque décompensée, les bêta-bloquants étant par ailleurs indiqués dans le cas d'une insuffisance cardiaque stabilisée. Asthme : les bêtabloquants sont bronchoconstricteurs et c'est pour cela que l'on ne peut pas les utiliser chez l'asthmatique et l'insuffisant respiratoire , syndrome de Raynaud, Angor de Prinzmetal.

- Contre-indications relatives

- ❖ Bronchopathie chronique obstructive (BPCO) : il existe des cas où les bêta-bloquants peuvent déstabiliser une maladie respiratoire chronique, essentiellement s'ils sont non cardio-sélectifs. Cependant, ils réduisent logiquement la mortalité cardio-vasculaire. Ils pourraient même diminuer le nombre de décompensations respiratoires d'une BPCO. Lorsqu'il existe une indication cardiaque, les bêta bloquants ne doivent pas être arrêtés chez les patients ayant une BPCO et peuvent être introduits à doses minimales et progressives.
- ❖ Syndrome de Raynaud,
- ❖ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs,
- ❖ Diabète (peut masquer les signes d'hypoglycémie) [1].

c. Inhibiteur de l'enzyme de conversion

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont des médicaments, qui sont utilisés notamment dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque chronique. Ce sont des inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ECA souvent abrégée ACE du fait de l'acronyme anglophone Angiotensin Converting Enzyme), qui est un élément d'une cascade régulant la pression artérielle (système Rénine-Angiotensine-Aldostérone). Les composants inhibant l'ECA ont été trouvés initialement dans le venin de serpent.

Les principaux représentants utilisés dans le domaine thérapeutique sont le captopril, l'énalapril, le lisinopril et le ramipril. Compte tenu de leur forte importance thérapeutique, ces médicaments font partie des substances ayant généré les chiffres d'affaires les plus élevés.

## **Thèse de pharmacie**

- Indications

Les inhibiteurs de l'ECA sont utilisés principalement dans le traitement de l'hypertension artérielle. Ils sont considérés, soit seuls (en monothérapie), soit en association avec d'autres anti-hypertenseurs (Traitement combiné, notamment avec un diurétique ou un antagoniste calcique) comme un traitement de première intention. Dans les formes d'hypertension qui s'accompagnent d'un faible taux de rénine dans le plasma sanguin (par exemple Syndrome de Conn), les inhibiteurs de l'ECA ne montrent, en revanche, qu'une efficacité limitée.

Dans l'insuffisance cardiaque de type systolique, les inhibiteurs de l'ECA améliorent les symptômes, allongent la vie et en diminuent les complications. Cette propriété repose vraisemblablement sur la baisse de la post-charge et la diminution de la tension de la paroi du muscle cardiaque du fait de la baisse de l'angiotensine II.

Les mêmes propriétés sont retrouvées après un infarctus du myocarde.

La néphropathie diabétique est une autre indication des inhibiteurs de l'ECA.

En médecine vétérinaire, les inhibiteurs de l'ECA sont également utilisés lors d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale chez le chat.

Les IECA sont indiqués dans l'insuffisance rénale chronique du chat dans la mesure où le rapport protéine urinaire/créatine urinaire est supérieur à 0,4. Les paramètres sanguins (Urée et Créatine) sont susceptibles d'augmenter dans une première phase (10-12jours). Le laboratoire NOVARTIS (FORTEKOR ND\*) attribue cet effet à la diminution de l'hypertension rénale rapidement compensée par une amélioration du rendement des néphrons. Le contrôle de ces paramètres sanguins est donc conseillé pour connaître l'impact du traitement, la nécessité de le poursuivre ou de combattre ses effets néfastes momentanés.

- Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des inhibiteurs de l'ECA repose sur une inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Cette enzyme assume deux missions principales dans l'organisme. D'une part, elle est compétente pour la synthèse de l'octapeptide actif sur la vasoconstriction (peptide composé de 8 acides aminés) l'angiotensine II, à partir de son précurseur inactif, le

## **Thèse de pharmacie**

décapeptide (10 acides aminés) l'angiotensine I en scindant les deux acides aminés C terminaux. D'autre part, elle inhibe la dégradation de la bradykinine et provoque son accumulation qui sera responsable d'une grande partie de ses effets indésirables.

L'inhibition de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine entraîne une diminution de la concentration d'angiotensine II au niveau des récepteurs de l'angiotensine (AT<sub>1</sub> et AT<sub>2</sub>). Premièrement, de ce fait, le tonus vasculaire diminue et la pression artérielle baisse. Deuxièmement, la baisse des taux d'angiotensine II induit une diminution de la libération d'aldostérone de la corticosurrénale et donc un effet sur le bilan hydrique (voir aussi Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone). Au niveau cellulaire, on peut observer une baisse des effets mitogènes médiés par l'angiotensine II sur les fibroblastes et les myocytes du cœur, qui conduisent, notamment après un infarctus, à des changements défavorables (remodelage).

En cas de pathologies rénales telles que la néphropathie diabétique, les inhibiteurs de l'ECA entraînent une excrétion réduite des protéines (protéinurie) et empêchent toute progression de l'affection (néphroprotection).

L'inhibition de la dégradation de la bradykinine entraîne en revanche son accumulation et ses effets indésirables associés.

### ➤ Pharmacocinétique

Conformément à leurs différences chimiques, les inhibiteurs de l'ECA se distinguent par leur pharmacocinétique. La majorité des inhibiteurs de l'ECA actuellement disponibles sont des prodrogues. Cela signifie qu'ils doivent être activés, après une absorption (résorption) de 20 % (ramipril) à presque 100 %, par les enzymes dans le corps. Seuls le captopril et le lisinopril n'ont pas besoin de cette phase d'activation. Les concentrations plasmatiques maximales des formes actives sont atteintes après 1 à 8 heures. Les demi-vies plasmatiques varient entre 2 (captopril) et 40 heures (spirapril). Leur durée d'action varie en conséquence (de 8 à 48 heures). Tous les inhibiteurs de l'ECA sont essentiellement éliminés par les reins. Le fosinopril, moexipril et Spirapril présentent par ailleurs une excrétion biliaire pertinente (élimination par la bile).

### • Effets indésirables

## **Thèse de pharmacie**

Les principaux effets indésirables des inhibiteurs de l'ECA sont associés à une dégradation et accumulation plus lentes de la bradykinine par les inhibiteurs de l'ECA. En font partie les réactions cutanées, par exemple l'exanthème (0,1 - 1 %) et l'urticaire (0,01 - 0,1 %). Les réactions allergiques sévères ne sont en revanche observées que très rarement (< 0,01 %). L'effet indésirable considéré comme caractéristique des inhibiteurs de l'ECA (ainsi que des Sartans et des inhibiteurs de la rénine), à savoir la survenue d'un œdème angio-neurotique, peut de même être observé dans de rares cas (0,01 - 0,1 %) et dont les symptômes peuvent être pris en charge par l'administration d'Icatibant, de Danazol, d'inhibiteur de la C1 estérase ou son analogue recombinant le Conestat alfa.

La majorité des effets indésirables concernant les voies respiratoires peut aussi être associée à l'accumulation de bradykinine. On peut citer la toux sèche, l'enrouement et les maux de gorge (0,1 - 1 %). Des crises d'asthme et une détresse respiratoire peuvent survenir, même si cela est rare (0,01 - 0,1 %).

- Interactions

Les inhibiteurs de l'ECA renforcent les effets indésirables des médicaments immunosuppresseurs (immunosuppresseurs, cytostatiques et glucocorticoïdes) au niveau de l'hémogramme. De même, les inhibiteurs de l'ECA majorent l'action hypoglycémiant d'un antidiabétique oral et de l'insuline.

La modification du bilan hydrique et électrolytique peut ralentir l'élimination du lithium. De même, on peut observer une augmentation plus importante des concentrations de potassium en cas d'utilisation concomitante de diurétiques épargnant le potassium.

En cas d'association avec d'autres médicaments hypotenseurs, il faut tenir compte d'une hypotension renforcée. Les effets synergiques, qui peuvent être utilisés sur le plan thérapeutique, apparaissent notamment avec les diurétiques et les inhibiteurs des canaux calciques. Un effet hypotenseur réduisant des inhibiteurs de l'ECA a pu être observé dans des cas isolés après la prise d'aliments riches en sel.

- Médicaments

Actuellement, les inhibiteurs de l'ECA suivants sont autorisés comme médicaments :

## **Thèse de pharmacie**

Benazepril (Cibacen®), Captopril (Lopirin®, Tensobon®, nombreux génériques), Cilazapril (Dynorm®), Enalapril (Xanef®, Pres®, Renitec®, nombreux génériques), Fosinopril (Fosinorm®, Dynacil®), Imidapril (Tanatril®), Lisinopril (Zestril®, Acerbon®, Coric®, génériques), Moexipril (Fempres®), Perindopril (Coversyl®, Preterax®), Quinapril (Accupro®, génériques), Ramipril (Triatec®, Delix®, Vesdil®, génériques), Spirapril (Quadropril®), Trandolapril (Gopten®, Udrik®, Odrik®) [29],[30].

### d. Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ou sartans bloquent l'effet de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT1 de l'angiotensine. Leurs effets sont comparables à ceux des Inhibiteurs de l'enzyme de conversion mais sont mieux tolérés que ces derniers.

- Indications

Hypertension artérielle, Infarctus du myocarde en présence de signe d'insuffisance cardiaque et/ou de dysfonction importante du ventricule gauche, insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique du ventricule gauche où ils semblent aussi efficaces que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, insuffisance rénale chez les diabétiques de type 2 (néphropathie diabétique).

- Effets Indésirables

Les principaux effets indésirables sont :

hypotension artérielle, Insuffisance rénale fonctionnelle, hyperkaliémie.

- Contre-Indications et Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse ainsi que pendant la période d'allaitement. Ces médicaments exposent les fœtus à des malformations craniofaciale et des membres ainsi qu'un défaut d'ossification de la voûte du crâne [1].



## Thèse de pharmacie

### ➤ Principaux représentants du groupe

Candésartan et candésartan cilexétil, Éprosartan, Irbésartan, Losartan et son sel potassique (Cozaar®, Loortan), Olmésartan, olmésartan médoxomil, Telmisartan, Valsartan (Tareg®, Diovine®).

### e. Bloqueurs de canaux calciques

Les antagonistes du calcium freinent l'entrée du calcium dans les cellules, surtout au niveau du système cardio-vasculaire, mais les différentes classes exercent toutefois des effets sensiblement différents.

#### ➤ Phénylalcylamines

##### ❖ Gallopamil

❖ Le vérapamil diminue aussi bien la fréquence, la contractilité et la conductibilité cardiaques que la contraction des muscles lisses vasculaires.

➤ Les dihydropyridines ont surtout un effet vasodilatateur et moins d'effet sur le cœur. Amlodipine, Barnidipine, Félodipine, Isradipine, Lacidipine, Lercanidipine, Nicardipine, Nifédipine, Nimodipine, Nisoldipine, Nitrendipine.

➤ Dérivés de la benzothiazépine :

❖ Le diltiazem a des effets intermédiaires entre ceux du vérapamil et ceux des dihydropyridines [1].

### f. Autres antihypertenseurs

Ils sont plutôt utilisés comme traitement d'appoint.

#### • Les antihypertenseurs centraux

Les alpha-stimulants centraux : Ils diminuent le tonus sympathique vasoconstricteur. Leurs effets indésirables en limitent leur emploi (sécheresse de la bouche, somnolence, hypotension orthostatique, nausées, etc.).

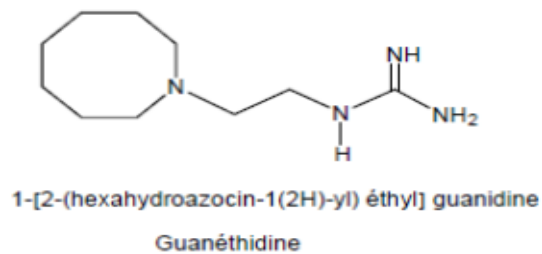
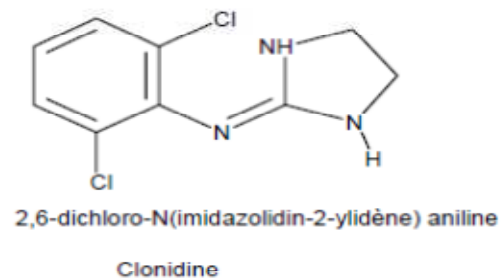
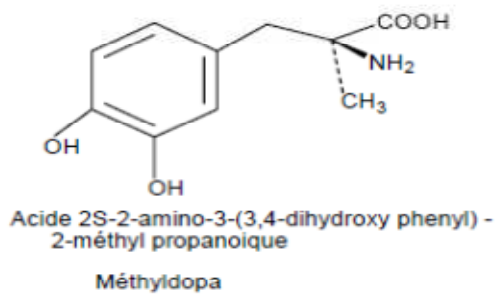
Le silicium pourrait avoir des propriétés anti-hypertensives. En effet, l'élastine responsable de la compliance artérielle, très diminuée dans l'HTA, a besoin de silicium pour sa synthèse ; c'est

## Thèse de pharmacie

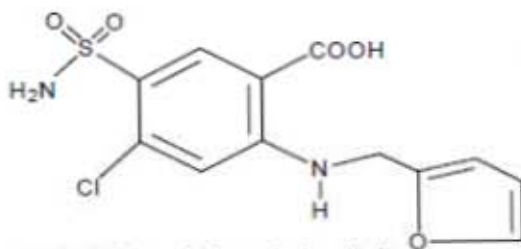
d'ailleurs la protéine qui en contient le plus. L'administration de silicium dans un modèle expérimental de l'athérome chez le lapin par surcharge lipidique, maintient l'intégrité des fibres élastiques et en favorise même le développement. Le régime riche en cholestérol est alors toléré sans production de plaque athéromateuse [1]

Figure 2: structures chimiques de quelques médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle [9]

### Les antihypertenseurs centraux :

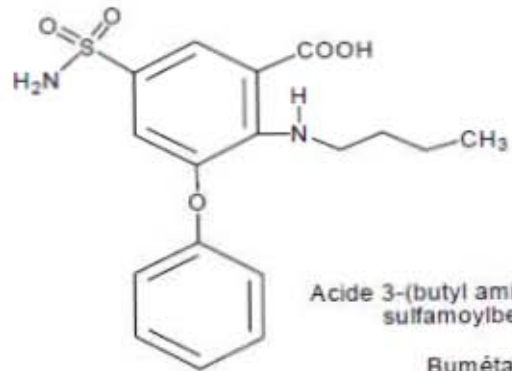


Les diurétiques :



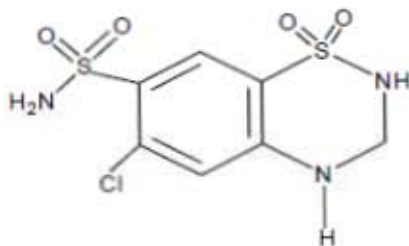
Acide 4-chloro-2-(furan-2-yl methyl) amine-5- sulfamoylbenzoïque

Furosémidé



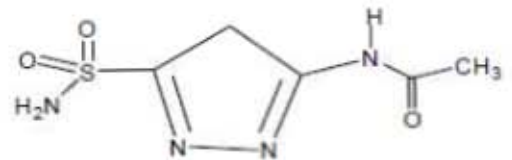
Acide 3-(butyl amino)-4-phénoxy-sulfamoylbenzoïque

Bumétanide



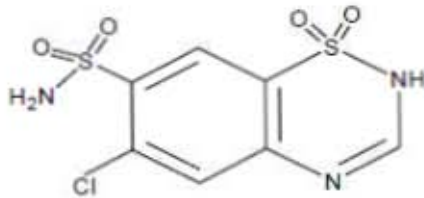
6chloro-3,4 dihydro 2H-1,2,4-benzothiazine -7-sulfonamide

Hydrochlorothiazide



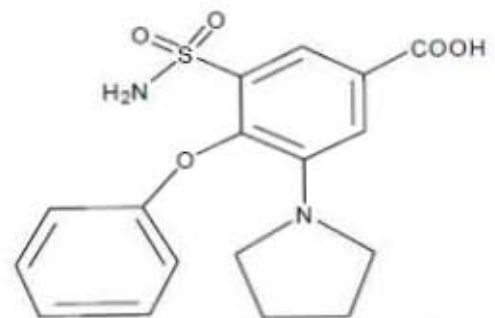
N-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acétamide

Acétazolamide



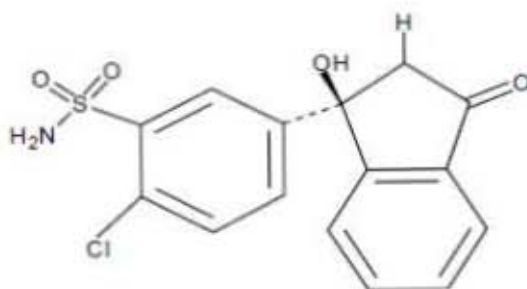
1,1-dioxyde 6-chloro-2H-1,2,4 benzothiazide-7-sulfonamide

Chlorothiazide



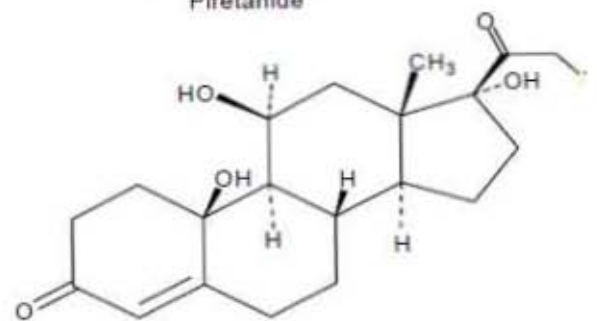
Acide 4-phénoxy-3-(pyrrolidin-1-yl)-5-sulfamoyl benzoïque

Pirétanide



2-chloro-5-(1RS-1-hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-iso indol-1-yl) benzène sulfonamide

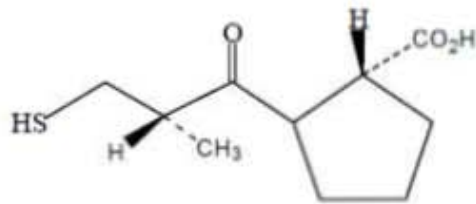
Chlortalidone



11β,17,21-trihydroxyprégn-4-ène-3,20-dione

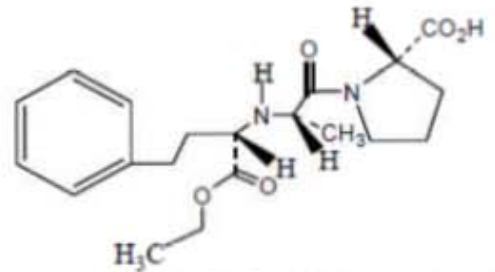
Hydrocortisone

Les inhibiteurs d'enzyme de conversion :



Acide (2S) -1-[(2S)-2- méthyl-3-sulfanylpropanyl] pyrrolidine-2-carboxilique

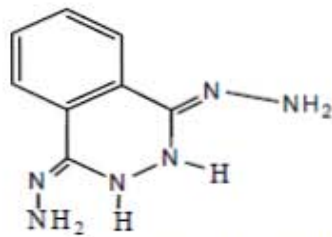
Captopril



Acide -1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phényl propyl] propanoyl] pyrrolidine-2-carboxylique

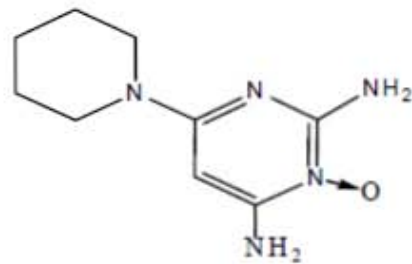
Enalapril

Les vasodilatateurs :



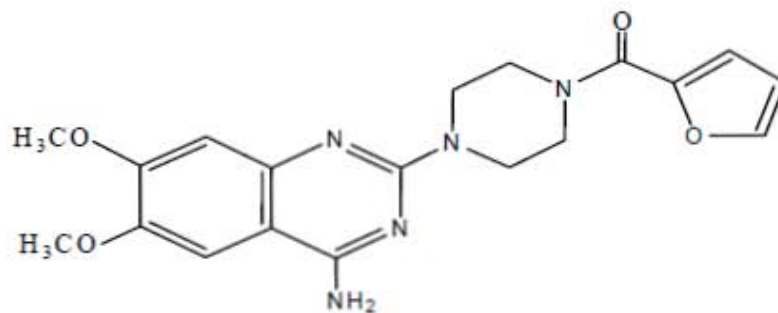
Phtalazine -1,4 (2H, 3H) -diylidène dihydralazine

Dihydralazine



Oxyde 6- (pipéridin -1-yl) pyrimidine 2,4 -diamine

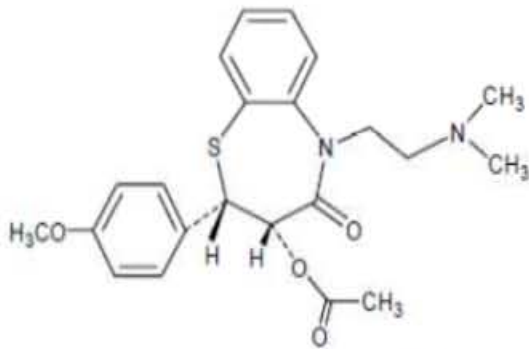
Minoxidil



1-(4-amino -6,7-diméthoxyquinazolin -2-yl -4-(furan -2-yl carbonyl) pipérazine

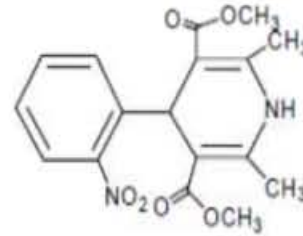
Prazosin

### Les inhibiteurs calciques



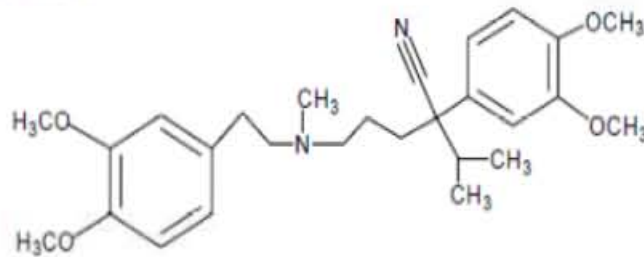
-5-[2-(Diméthylamino) éthyl]-cis-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(p-méthoxyphényl)-1,5-benzothiazépin-4(5H)-one acétate

Diliazem



Diméthyl 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(O nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboylate

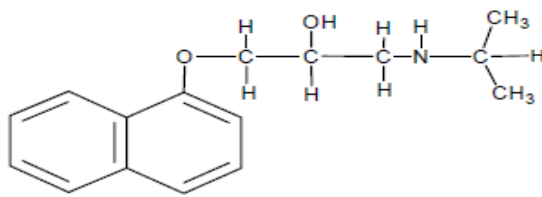
Nifédipine



-5-[(3,4-Diméthoxyphényl) méthylamino -2-(3,4-diméthoxyphényl)-isopropylvaléronitrile

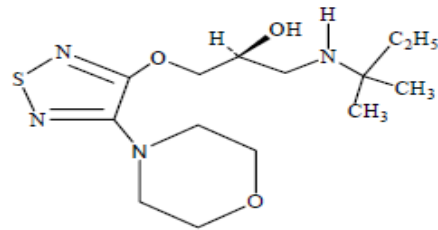
Vérapamil

**Les bêta-bloquants :**



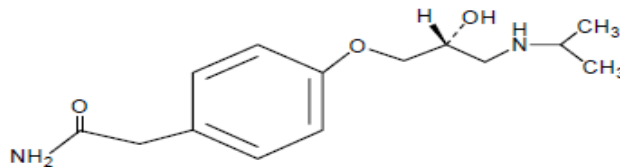
-1-(Isopropylamino)-3-(1-naphthoxy)-2-propanol

Propranolol



1-[(1,1-dimethyl ethyl)amino]-3-[4-morpholin-4-yl]-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy] propan-2-ol

Timolol



2-[4-[(2SR)-2 hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino] propoxy] phenyl] acétamide

Aténolol

3. **Traitement traditionnel :**

a. **Définitions de la médecine traditionnelle :**

La médecine traditionnelle (MT) est un terme global utilisé à la fois en relation avec les systèmes de MT tels que la médecine chinoise, l'ayurvéda indien et l'unani arabe (médecine asiatique musulmane) et avec diverses formes de médecine indigène.

Dans les pays dont le système de santé prédominant est basé sur l'allopathie ou bien la MT n'a pas été incorporée au système de santé nationale, la MT est souvent appelée médecine « complémentaire », « alternative » ou « non conventionnelle ».

Selon l'OMS, la MT est définie comme diverses pratiques, approches, connaissances et croyances sanitaires intégrant des médicaments à base de plantes, d'animaux et / ou de minéraux, des traitements spirituels, des techniques manuelles et exercices, appliqués seuls ou en association afin de maintenir le bien-être et traiter, diagnostiquer ou prévenir la maladie.

Quant au comité régional d'expert de l'OMS : « la MT est l'ensemble des connaissances et pratiques explicables ou non utilisées pour diagnostiquer, prévenir ou éliminer un déséquilibre physique, mental ou social en s'appuyant exclusivement sur l'expérience vécue et l'observation transmise de génération en génération oralement ou par écrit ».

**b. Traitement de l'HTA par les thérapeutes traditionnels :**

Le thérapeute associe plusieurs recettes dirigées contre les différents signes cliniques. On assiste alors à un traitement par élimination successive des symptômes. Les recettes utilisées varient d'un sujet à un autre, d'un thérapeute à un autre. Cependant, certaines recettes se retrouvent dans plusieurs schémas thérapeutiques, soit qu'elles soient indiquées contre plusieurs signes cliniques à la fois, soit qu'elles agissent sur un seul symptôme qui revient dans tous les cas.

Le traitement est généralement à base des plantes administrées sous forme d'infusé, de décocté ou de macéré que le patient boit ou utilise sous forme de bains. Toutes les parties des plantes sont proposées : les feuilles, les écorces de racine ou de tronc, les racines entières et parfois la plante entière. Le thérapeute se charge le plus souvent de la récolte des plantes.

Cependant, dans le cadre de l'automédication, certains patients utilisent les plantes sans consultation des thérapeutes.

Les signes cliniques observés par les thérapeutes traditionnels pour un sujet hypertendu sont : les vertiges, les bourdonnements d'oreille, les douleurs thoraciques et les oedèmes. Ces recettes ont une activité au moins pour deux signes cliniques. Ces plantes proposées sont reconnues pour les propriétés antihypertensives dans la littérature [9].

Département de Médecine Traditionnelle (DMT)

Traitement de l'HTA par les médicaments traditionnels améliorés (MTA) : La Diurotisane et l'hypotisane.

Composition et présentation du Diurotisane :

Cette recette est composée de deux plantes : 50g de feuilles de *Vepris heterophylla* R Let ou *Teclea sudanica* A. Chev (Rutaceae) et 50g d'inflorescences de *Cymbopogon giganteus* Chiov (Poaceae). Elle est présentée en sachet multidose de 20g.

Indication et mode d'emploi du Diurotisane :

La Diurotisane est utilisée pour ses propriétés diurétiques, azoturiques, pour ses effets anti-oedémateux et son action antihypertensive. Elle est absorbée sous forme de décoction [31].

Composition et présentation de l'HYPOTISANE :

Composition : Calices de *Hibiscus sabdariffa*

Présentation : 14 sachets-doses de 10 g

Indication : Hypertension artérielle

## Thèse de pharmacie

Mode d'emploi et posologie : Faire bouillir le contenu d'un sachet dans un demi-litre d'eau pendant 10 minutes.

Filtrer et boire une fois par jour de préférence les matins.

**Précaution** : Contrôle régulier de la tension [32].

**Tableau n°2** : liste de Quelques plantes utilisées dans le traitement de l'hypertension

Noms scientifiques	Drogues	Constituants chimiques	Effets pharmacodynamiques	Références bibliographiques
<i>Crataegus laevigata</i>	Feuille, fruits et fleur séchée	Vitexine, glycoside proanthocyanes	Anti-arythmisant tonique cardiaque vasodilatateur	Creapharma.fr 03/09/2012
<i>Alium sativum</i>	Bulbe fraîche	Huile essentielle glucide sélénium composés soufrés	Antibiotique expectorant hypotenseur réduit les caillots sanguins hypoglycémiant	Iserin P encyclopédie des plantes médicinales 335p
<i>Apium graveolens</i>	Graines branches	Huile essentielle (1,5 à 3%) coumanne furanocoumanne flavonoïdes	Antirhumatismal favorise l'expulsion des gaz antispasmodique diurétique hypotenseur	Iserin P encyclopédie des plantes médicinales 335p
<i>Coleus forskohii</i>	Feuille fraîche ou séchée	Huile essentielle diterpène (forskolme)	Hypotenseur bronchodilatateur vasodilatateur tonique cardiaque	Iserin P encyclopédie des plantes médicinales 335p
<i>Ocimum sanctum</i>	Partie aérienne fraîche	Huile essentielle eugénol méthylchavicol méthyleugenol flavonoïdes, triterpènes	Hypoglycémiant antispasmodique hypotenseur	Iserin P encyclopédie des plantes médicinales 335p



**Thèse de pharmacie**

<i>Valeriana officinalis</i>	Racine rhizome séché	Huile essentielle valeponate (indoïde) alcaloïdes	Sédatif relaxant soulage les crampes abaisse la tension artérielle	Iserin P encyclopédie des plantes médicinales 335p
<i>Zea mays</i>	Graine barbe léchée	Flavonoïdes, alcaloïdes acide gras insaturé saponine ,huile essentielle mucilages, vitamine C et K	Emollient des voies urinaires diurétique (en Chine des tests ont indiqué que le maïs pourrait contribuer a abaisser la tension artérielle)	Iserin P encyclopédie des plantes médicinales 335p
<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Calice, feuille graine	β carotène, mucilage ,acide amine essentielle, pectine anthocyanes, glucide lipide protéine	Antioxydant diurétique hypotenseur	Cisse et al fruit volume 64(3)
<i>Solenostemon monostachyus</i>	Feuille, tige	Stérol terpène saponine (steroidique et triterpenique) coumarines, tanins, flavonoïdes	Antioxydant (effet hypotensif très significatif) antispasmodique antiulcéreux	European journal of scientific research vol 66 number 4(2011) p575-585
<i>Vernonia colorata</i>	feuille	Stérol terpène et polyterpène saponine (stéroidique et triterpenique) flavonoïdes	Antioxydant (effet hypotensif) antispasmodique analgésique antidiarrhéique	European journal of scientific research vol 66 number 4(2011) p575-585
<i>Pausinystalia yohimbe</i>	Écorce	Alcaloïde 5 à 12% (yohimbe cryanthine ajmalicine)	Yohimbine est un sympatholytique alpha-2 adrenergique vasodilatateur et hypotenseur	Pousset JL plantes médicinales africaines possibilité de développement tome2 imprime en France (mai 1992) 159p

<i>Ziziphus mauritiana</i>	Racine, écorce feuille	flavonoïdes saponosides, tanins, oses holosides	Cholinomimetique de type muscarinique (l'extrait aqueux à la dose 0.4 et 122mg/kg a provoqué chez le lapin une hypotension comparable à l'acétylcholine) diurétique sédative	Koffi et al vol 6 numéro 4(2008) p219-227
<i>Paullinia pinnata</i>	Feuille, tige	Stérol terpène et polyterpene saponine coumarines,tanins, flavonoïdes	Antioxydant (effet hypotensif) antimicrobien vitamine p tonocardiaque stimulant de la circulation sanguine	European journal of scientific research vol 66 number 4(2011) p575-585
<i>Euphorbia hirta</i>	Partie aérienne	Acide phénols composés flavoniques acide amine minéraux	Diurétique fongicide antiasthmatique anti blennorragique	Blogspot.com 03/09/2012
<i>Cymbopogon giganteus</i>	Fleur	Coumarines, mucilage flavonoïdes, hétéroside cardiotonique saponoside tanins leucoanthocyanes, oses holosides	Décocté de 60 mg/kg a donné une excrétion urinaire de 104,52% (pas d'activité diurétique) antioxydant vasodilatatrice hypolipidémie	Diallo et coll recherche sur la médecine traditionnelle africaine : hypertension p58- 63 AHMSI
<i>Gynandropis gynandra</i>	Feuille	Coumarines, mucilage flavonoïdes, hétéroside cardiotonique saponoside, tanins	Infusé à la dose de 56mg/kg donne une excrétion urinaire 140%(modeste activité diurétique) antioxydant vasodilatatrice hypolipidémie	Diallo et coll recherche sur la médecine traditionnelle : hypertension p58- 63 AHMSI

<i>Olea europeae</i>	Feuille	Iridoïde oleacine triterpène	Hypotenseur spasmodique hypoglycémiant	Creapharma.fr 05/09/2012
<i>Portulaca oleracea</i>	Plante entière	Coumarines, mucilage hétéroside cardiotonique saponoside, tanins leucoanthocyanes, oses holosides	Infuse à la dose de 37,5mg/kg donne une excrétion urinaire de 163,10%(importante activité diurétique) antioxydant vasodilatatrice	Diallo et coll recherche sur la médecine traditionnelle africaine : hypertension p58- 63 AHMSI
<i>Jatropha gossypifolia</i>	Feuille	Coumarines mucilages hétérosides cardiotoniques saponosides, tanins leucoanthocyanes, oses holosides	Macéré aqueux une élévation de la pression artérielle provoquée par l'adrénaline à la dose 75ug/kg a été inhibée par 14% ±7,7 (activité hypotenseur) vasodilatatrice antioxydant hypolipidémie	Diallo et coll recherche sur la médecine traditionnelle africaine : hypertension p58- 63 AHMSI
<i>Cassia occidentalis</i>	Feuille racine graine	Dérivés anthracéniques flavonoïdes toxalbumine	Fébrifuge laxatif diurétique	Medecined'afrique 21e-monsite.com 07/09/2012
<i>Rauwolfia vomitoria</i>	Racine feuille écorce	Canabine coryanthine yohimbine ajmalicine reserpine	Emetique purgative antihémorrhoidale anti- hypertensif	Odagbemi text book ofmedecinal plants from Nigeria,lagos (2008) wrytestuff.com 07/09/2012
<i>Mangifera indica</i>	Fruit feuille écorce	Flavonoïdes, tanins gallique vitamine A et C	Antidiarhéique vermifuge diurétique (il traite l'HTA et le fruit purifie le sang)	www.africa- plants.com 09/09/2012

<i>Phyllanthus niruri</i>	Feuille	Geraniin acide ellagique et acide gallique	L'action inhibitrice sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été démontré a partir de l'extrait butanolique de la plante d'où son action diurétique antihypertensif	Pousset JL plantes médicinales africaines possibilité de développement tome2 imprime en France mai 92 159p
<i>Solanum anguivi</i>	Fruits	Hétéroside stéroïdiens (anguivoside A et C) glyco-alcaloïde	Hypertension et goutte	www.africa-plants.com 09/09/2012

**V. Les antioxydants :**

**1. Définition :**

Un antioxydant est toute substance qui lorsqu'elle est présente en faible concentration par rapport à celle du substrat oxydable, retarde ou prévient de manière significative l'oxydation de ce substrat.

**2. Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante :**

L'oxygène, étant une molécule indispensable pour la vie, peut entraîner des dommages cellulaires importants par la formation des dérivés oxygénés activés (radicaux libres).

De nombreuses études épidémiologiques et cliniques ont suggéré le rôle des espèces réactives de l'oxygène (ERO) dans de nombreux processus pathologiques comme l'athérosclérose et la cancérogenèse. Face à ces maladies, l'organisme a besoin des systèmes de défense antioxydants composés d'enzymes (le glutathion peroxydases, peroxyrédoxine, hème oxygénase...), des vitamines (A, C, E), des protéines (la ferritine), des molécules antioxydantes de petite taille (les caroténoïdes, le glutathion, l'acide urique, la bilirubine...) qui préviennent ou luttent contre les différentes agressions de l'organisme. Ces composés maintiennent aussi les métaux de transitions dans un état inactif pour la formation d'ERO. Certains oligo-éléments comme le cuivre, le zinc, le sélénium sont indispensables pour l'activité des enzymes antioxydantes. Il faut signaler que les ERO peuvent jouer un rôle physiologique important comme la phagocytose des bactéries par les

## Thèse de pharmacie

cellules polymorphonucléaires. Le stress oxydant peut résulter d'un dysfonctionnement de la chaîne mitochondriale, d'une activation de systèmes enzymatiques (NADPH oxydase, glucose oxydase), d'une libération de fer libre à partir des protéines chelatrices (ferritine) ou d'une oxydation de certaines molécules (glucose, hémoglobine, catécholamines,...).

Toutes ces défenses peuvent être renforcées par les apports exogènes en flavonoïdes (quercétine, rutine, resvératrol, pycnogénol) qui se retrouvent en grande quantité dans le vin rouge, le thé vert, les légumes et dans les extraits de *Gingko biloba*, de *Vaccinum myrtillus* et d'algues marines [9].

### VI. Monographie de la recette : le Nitrokoudang

#### 1. *Vitex doniana* Sweet :

*Vitex doniana* Sweet appartient à la famille des Verbenaceae. La famille est bien répartie dans toutes les parties chaudes du globe. D'autres *Vitex* se trouvent en Afrique comme : *Vitex diversifolia* Bak, *Vitex madiensis* Oliv, *Vitex simplicifolia* Oliv, *Vitex agnus-castus* L



Fig. 3 : photo de rameaux feuillés de *Vitex doniana*.

- **Etude botanique :**

- **Nom scientifique**

*Vitex doniana* Sweet.

- **Synonymes**

*Vitex cuneata* .et Thom, *Vitex cienkowskii*, *Vitex umbrosa* G .Don exabine, *Vitex paludosa*  
*Vitex charienensis*.

## Thèse de pharmacie

### ➤ Noms vernaculaires

Français : Prune noire

Anglais : Black plum

Noms locaux

Bambara : Koroba, korofin

Peulh : Galbihi

### ➤ Systématique

<b>Règne</b>	Plantae
<b>Sous règne</b>	Tracheobionta
<b>Embranchement</b>	Spermatophytes
<b>S.Embranchement</b>	Angiospermes
<b>Classe</b>	Dicotylédones
<b>Sous-classe</b>	Asteridae
<b>Ordre</b>	Lamiales
<b>Famille</b>	Lamiaceae
<b>Genre</b>	<i>Vitex</i>
<b>Espèce</b>	<i>Doniana</i> Sweet

#### • Caractères remarquables

*Vitex doniana* Sweet est un arbre de 10 à 25 mètre de hauteur. C'est une espèce panafricaine la plus grande et la plus fréquente des *Vitex*. L'écorce est brun pâle à gris blanc, lisse ou avec de longues fentes verticales étroites et des bourrelets poisseux, avec des écailles gris clair qui tombent facilement. Tranche très aqueuse, granuleuse, beige pâle devenant rapidement jaune sale à l'air. Les feuilles sont glabres composées de 5, plus rarement 7 folioles digitées. Les folioles baviées arrondies au sommet avec de longs pétioles 15 à 10 cm.

Les fruits sont des drupes ovoïdes pouvant atteindre 3cm de longueur sur 2,5cm de diamètre légèrement aplaties aux deux extrémités avec de petites taches blanches ; plus tard bruns jaunes, noirs à maturité.

#### • Distribution / Station :

Toute l'Afrique, savanes côtières forêts secondaires ou sèches. On les rencontre surtout sur la lisière de la forêt dense humide, dans les galeries forestières de la zone guinéenne. En suivant les bords des fleuves, elles remontent aussi dans la zone soudano guinéenne. L'arbre a besoin d'une

## **Thèse de pharmacie**

eau souterraine proche. Son habitat préféré reste cependant les vallées humides où il se développe normalement [33].

- **Chimie de la plante :**

Le fruit connu sous le nom de prune noire est comestible mais contient peu de glucide 24% ainsi que des quantités insignifiantes de protéines 0,8 % et de lipides 0,1 %. Il est assez riche en phosphore 47mg% et pauvre en vitamines : 6mg% de vitamine C et 0,02mg de thiamine pour cent grammes de fruit.

Feuille fraîche contient des glucosides, des tanins, alcaloïdes, des flavonoïdes et des saponines. [34].

- **Action pharmacologique :**

*Vitex* possède des propriétés aphrodisiaques pour l'homme et la femme il a été démontré aussi l'activité anti-inflammatoire, analgésique, activité ulcérigène, L'administration orale et intraveineuse de l'extrait d'écorce de tige de *Vitex doniana* produit un effet dose-dépendant hypotenseur chez des rats normotendus et hypertendus. La pression artérielle a été fortement réduite et le niveau maintenu pendant une durée plus longue lorsque l'extrait a été administré par voie intraveineuse à des rats hypertendus [35].

- **Usages en médecine traditionnelle.**

- Les feuilles :

- En décoction avec les écorces, sont utilisées comme diurétique, dans les affections des voies respiratoires et comme fortifiants.

- Mâchées, elles sont appliquées sur les blessures.

- Bouillies (bain, boisson) ; soignent les femmes qui viennent d'accoucher.

- Les feuilles tendres macérées dans l'eau permettent de soulager des conjonctivites.

- Les racines bouillies sont utilisées dans le traitement des maux de dents.

- Ecorce de tronc, avec tiges feuillées et racines en décoction est efficace dans le traitement de l'ictère, des douleurs abdominales, des maux de ventre, de la lèpre et des diarrhées infantiles.

- Les fruits seraient recommandés pour le traitement des amibiases.

- **Autres usages**

Le bois est utilisé dans la menuiserie légère, les constructions de petits bateaux de pêche. Il est aussi utilisé dans la fabrication de laine de bois, de meubles, des ustensiles agricoles, de placages et contre plaqués, de bois de trituration, la caisserie et le coffrage, des brins d'allumettes.

La pulpe du fruit est comestible ainsi que les jeunes feuilles utilisées, après cuisson, pour la préparation de divers plats et peuvent servir de fourrage pour les animaux.

Les écorces et les racines sont employées comme colorant en teinture [33].

- **Données toxicologiques :**

Il a été démontré que l'extrait aqueux de *Vitex* administré à des rats à dose croissante a montré une DL50=1000mg/kg [36].

## **2. *Sclerocarya birrea* (A .Rich) Hochst**

*Sclerocarya birrea* est un petit arbre de 8 à 10 m de hauteur, à cime bien développée, à fût droit cylindrique, à frondaison arrondie, à écorce gris clair, écailleuse et finement fissurée, claire et bien équilibrée.



Fig.4 : photo des feuilles et fruits de *Sclerocarya birrea*.

- **Etude botanique :**

- **Nom scientifique :** *Sclerocarya birrea* (A .Rich) Hochst
- **Famille :** Anacardiaceae ou Térébinthaceae
- **Synonymes:** *Pourpartia birrea* (A .Rich) Aubriv, *Spondias birrea* (A.Rich) Hochst



## Thèse de pharmacie

### ➤ Noms vernaculaires

Français : Sclerocarya à bière, Marula

Mali

Malinkè: kuntan, kunnan

Dogon: bi

Bambara: n'gunan

### ➤ Systématique :

<b>Règne</b>	Végétal
<b>Sous règne</b>	Eucaryotes
<b>Groupe :</b>	Eucaryotes chlorophylliens
<b>Sous groupe</b>	Embryophytes vasculaires
<b>Embranchement</b>	Spermatophytes
<b>S.embranchement</b>	Angiospermes
<b>Classe</b>	Dicotylédones
<b>Sous classe</b>	Rosidae
<b>Groupe</b>	Rosidae obdiplostemones à ovaire super et disque nectarifère
<b>Ordre</b>	Sapindales
<b>Famille</b>	Anacardiaceae
<b>Genre</b>	<i>Sclerocarya</i>
<b>Espèce</b>	<i>birrea</i>

### • Caractères botaniques remarquables

Les feuilles sont composées imparipennées, constituées de 7 à 10 paires de folioles opposées ou sub-opposées, elliptiques ou obovées, arrondies ou pointues au sommet, qui est toujours mucroné.

Ces dernières sont acuminées entières ou dentées surtout sur les jeunes pieds et les rejets.

Les fleurs petites, dioïques sur des racèmes, verdâtres, en épis courts de 2 cm de long groupés à l'extrémité des rameaux et apparaissent généralement avant les feuilles.

Les fruits sont des drupes globuleuses, obovoïdes de couleur jaune à maturité, et mesurant 3 cm de long et 2,5 cm de diamètre, courtement pédonculés. Ils contiennent un noyau épais qui est entouré d'une pulpe fibreuse.

### • Répartition géographique et habitat :

## **Thèse de pharmacie**

Originaire d'Afrique tropicale, *Sclerocarya birrea* est une espèce répandue en zone sahélo-soudanaise depuis le Sénégal jusqu'en Ethiopie, l'Erythrée et l'Ouganda central.

L'arbre est souvent planté autour des villages en Afrique de l'Est.

On la rencontre à l'état disséminé dans les savanes boisées, cependant aussi dans les sols non inondables de la Casamance maritime (sables para littoraux).

- **Constituants chimiques :**

Les constituants chimiques isolés des différentes parties de *Sclerocarya birrea* sont les suivantes : Feuilles : la poudre des feuilles de l'espèce Malienne renferme des tanins, des saponosides, des flavonoïdes, des stérols et terpènes.

Amandes de graines : provenant de la Côte d'Ivoire présentent les résultats en gramme pour cent de produit sec constitué de : cellulose (1,3), extrait étheré (61,5), glucide (0,5), formique (3,8), protides (30,6), cendres (6,1), calcium (0,17), phosphore (1,04).

Il a été isolé et identifié 6 hétérosides dérivant du quercétol et du kaempférol, qui sont abondants dans l'extrait acétate d'éthyle.

Les acides gras constitutifs des lipides sont représentés par : les acides oléiques (63,9 % des acides gras totaux) ; myristiques (17,4) et stéariques (8,71).

Dans les aminoacides prédominent les acides glutamiques (25,8 % des aminoacides totaux) et l'arginine (15,8 %).

Le noyau contenait relativement une grande quantité du cuivre (24,8µg/g poids sec) magnésium (4210 µg /g poids sec) et le zinc (62,4 µg /g poids sec). La protéine contenue dans le noyau était élevée (36,4 % de son poids sec). Cependant cette fraction contenait relativement une faible proportion de leucine, phénylalanine, lysine et thréonine. Le taux des acides gras était de 47mg/g du poids sec du noyau avec 2/3 du aux acides oléiques.

Les acides gras et acides linoléiques essentielles, étaient présents (24,5mg/g du poids sec), mais d'autres acides gras et α- linoléiques essentiels étaient absents.

L'analyse phytochimique de l'extrait méthanolique des feuilles de *Sclerocarya birrea* a permis d'isoler un nouvel glycoside du flavonol (la quercétine 3-O-alpha-l- (5 -galloyl) - arabinofuranoside et 8 composés phénoliques. Deux dérivés de l'épicatchine ont été isolés des mêmes extraits [33].

- **Données pharmacologiques :**

## Thèse de pharmacie

L'extrait aqueux de l'écorce de tronc de *Sclerocarya birrea* a démontré une activité hypoglycémisante dose dépendante chez les rats normoglycémiques et rendus diabétiques avec le streptozotocine [37].

Les substances polyphénoliques isolées à partir des feuilles de *Sclerocarya birrea* (spontanée et cultivée) présentent une activité antioxydante [38].

Les extraits aqueux et méthanolique des écorces de tronc de *Sclerocarya birrea* administrés par voie orale à la dose de 500mg/kg ont montré une activité anti-inflammatoire moyenne (comparé à l'acide acétyle salicylique à la dose de 100mg/kg par voie orale sur l'œdème provoqué dans la patte des rats par l'albumine d'œuf [37].

- **Données toxicologiques :**

Les extraits aqueux et méthanolique des écorces de tronc de *Sclerocarya birrea* administrés par voie intraperitoniale chez les souris, possèdent une dose létale 50 (DL<sub>50</sub>) de 1215 ± 38 mg et 1087 ± 41 mg respectivement [37].

- **Usages:**

- Utilisation en médecine traditionnelle

Cette plante arrive au deuxième rang des drogues antivenimeuses, après *Securidaca longepedunculata* et bien avant les autres espèces rencontrées dans diverses formules prescrites pour cet usage.

Au Mali :

Les feuilles sont utilisées en décoction comme antidiabétique, produit par le DMT faisant parti des MTA, appeler Diabétisane N°1. 1 sachet de 60g dans un demi-litre d'eau pendant 15mn et filtrer. La posologie est donnée en fonction de la glycémie :

Jusqu'à 2g/l : 1 sachet de 60g en 3 prises.

Au delà de 2g/l : 1 sachet de 100g en 3 prises et le traitement dure 7 jours.

Le traitement d'entretien se fait avec une dose de 40g en 2 prises.

Les feuilles ont une réputation de soigner la jaunisse. A Niani le macéré d'écorce de *Sclerocarya birrea* associé aux feuilles de *Cymbopogon giganteus* entre dans le traitement de l'ascite. Il est conseillé dans le traitement de la rougeole, et aurait une activité purgative.

Au Niger :

## Thèse de pharmacie

La macération des écorces de tronc est utilisée dans le traitement des nausées, vomissement, syphilis. Ces écorces de tronc en association avec la plante entière de *Momordica balsamina* sont indiquées dans la morsure de serpent ou piqûre de scorpion.

La poudre de l'écorce de tronc est efficace pour les douleurs abdominales.

La décoction de l'écorce de tronc est aussi indiquée dans le traitement de la dysenterie (Selles fécales, glairo-sanglantes, avec des douleurs abdominales).

Au Sénégal:

L'écorce est utilisée comme antidouleur dans les névralgies dentaires en masticatoire et pour les caries en plombage sous forme de boulettes.

L'écorce de racine est indiquée dans la préparation d'un décocté aqueux pour le traitement de la syphilis, des envenimations et les morsures de serpents.

D'une manière générale et en usage externe, la pâte d'écorce est anti-inflammatoire et est utilisée dans les céphalées en application frontale additionnée au beurre de karité, sur les yeux pour les blépharites. Le jus de fruit serait efficace dans le traitement des otites, la constipation, l'HTA, l'anorexie et le scorbut. Les graines sont recommandées par certains thérapeutes pour l'asthénie. Les rameaux feuillés sont mâchés dans les enrrouements de la voix et utilisés comme frotte - dents dans les caries et douleurs dentaires.

- **Autres utilisations :**

La pulpe du fruit est également comestible de la même manière que les graines huileuses. La plante est aussi utilisée en menuiserie légère , meubles , ustensiles agricoles ( pour la confection des bois ) , placages , caisserie , coffrage , sculpture , jouets , tournerie , mortiers ( lorsque l'arbre est énorme , est utilisé pour la confection des pilons). La pulpe sert à préparer de la bière fermentée. Les cendres des bois de *Sclerocarya birrea* et d'autres arbres sont utilisées pour tanner la peau des chèvres.

Le bois sert à la fabrication de pilons, de mortiers, d'ustensiles et d'arcs.

L'écorce donne une fibre très résistante. On en fait des liens.

La gomme est mélangée à de l'eau et de la suie pour faire de l'encre. C'est un arbre d'ombrage apprécié dans les hameaux [33].

### 3. Présentation du Nitrokoudang



Figure 5 : photo du Nitrokoudang(pris le 21-12-2013)

a. Aspect macroscopie

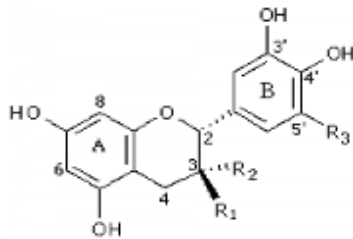
- Couleur : marron clair
- Odeur : inodore
- Goût : astringent
- Granulométrie : poudre fine

b. Indication : hypertension, maladie de la rate

c. Mode de préparation : mettre une cuillère à café dans de l'eau chaude ou dans la bouillie et une fois par jour

d. Effet secondaire : néant

Structures chimiques de quelques constituants du Nitrokundang

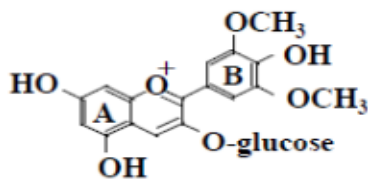


Structure chimique des tanins condensés

<http://www.memoireonline.com> 4/12/2013

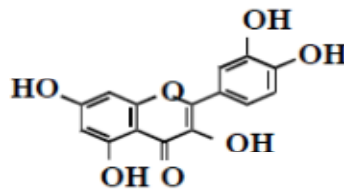
flavonoïdes :

anthocyanes



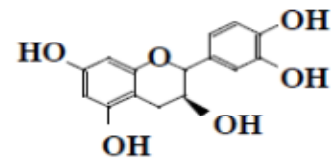
3-glucoside de malvidol  
(forme flavylium)

flavonols



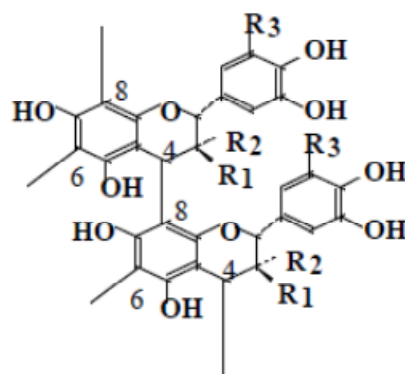
quercétol

flavanols



catéchine

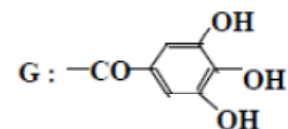
proanthocyanidols :



$R_3 = H$  : procyanidols

$R_3 = OH$  : prodelfhinidols

$R_1, R_2 = H, OH, O-G$



Structures chimiques des composés phénoliques [39]

# METHODOLOGIE

## Thèse de pharmacie

### I. Cadre d'étude:

Les travaux de cette thèse ont été effectués au laboratoire du Département de Médecine Traditionnelle (DMT) en collaboration avec la faculté de pharmacie de l'université d'Oslo (Norvège).



**Figure 6 : Photo du DMT**

### II. Matériaux :

Matériel végétal : le matériel végétal est constitué par une recette appelé le Nitrokoudang qui est le mélange de poudre des écorces de tronc de *Sclerocarya birrea* et *Vitex doniana*. Le mélange de poudre a été fourni sous forme d'utilisation par le tradithérapeute Mr Salif Traoré. Nous avons travaillé sur 5 échantillons récoltés dans différentes localités du Mali.

Les zones de provenance de nos échantillons ont été :

- Kolokani(Nozombougou) : poudre ancienne(2010)
- Tienfala
- Sikasso
- Kolokani(Nozombougou) : poudre nouvelle(1-3-2013)
- Ségou

### III. Contrôle de qualité

1. **Poids** : nous avons pesé 10 sachets du Nitrokoudang, pour connaître leurs poids, ensuite le poids moyen a été calculé.
2. **Étanchéité des sachets** : l'étanchéité a été vérifiée manuellement, en pressant les sachets entre les mains.



3. **Pourcentage en corps étrangers** : nous avons procédé par triage de 10 sachets du Nitrokoudang, en prélevant sur chaque sachet une quantité de poudre, ensuite nous avons pesé les corps étrangers retrouvés dans ces prélèvements. Le pourcentage a été déterminé par la formule suivante :

$$Pce = 100 \times Mce / Pt$$

Pce : pourcentage en corps étranger  
Mce : masse des corps étrangers  
Pt : poids total des 10 sachets

4. **Microscopie** :

- Matériel végétal : le Nitrokoudang
- Montage de la poudre : prélever une petite quantité de la poudre à l'aide d'une spatule et mettre dans un verre de montre, triturer avec le réactif de Gadzet du Chatelier. Monter sur lame une petite quantité de ce mélange, recouvrir avec une lamelle et appuyer légèrement pour homogénéiser la préparation, absorber les bavures à l'aide d'un papier buvard ; examiner au microscope.
- Examen microscopique proprement dit :
  - Fixer la lame sur la platine du microscope.
  - Chercher la netteté de l'image en relevant ou en abaissant le système optique à l'aide de la vis micrométrique
  - Utiliser un faible objectif (x10) pour les premiers essais pour la mise au point, cela permet de prendre une vue d'ensemble de la préparation et d'en choisir les points particulièrement intéressants.
  - Utiliser ensuite un objectif plus fort (x40) en abaissant si c'est nécessaire tout doucement le tube jusqu'à ce que l'objectif soit presque en contact avec la préparation, révéler alors peu à peu jusqu'à ce que l'on commence à apercevoir grossièrement les formes de l'objet examiner , puis on achève la mise au point à l'aide de la vis micrométrique.

- 5 **Granulométrie** : la granulométrie a été appréciée à l'œil nu.

#### **IV. Caractérisation des groupes chimiques :**

##### **1. Matériels utilisés:**

- Becher, ballon, fioles, erlenmeyer, éprouvettes graduées, entonnoir,
- Pipettes de 1ml, 5ml, 10ml,

## Thèse de pharmacie

- Tubes à essai de 10ml, 20ml,
- Ampoules à décanter, verre de montre, creusets en silice, fioles,
- Agitateur et baguettes magnétiques,
- Coton, papier filtre,
- Balance analytique de précision type sartorius,
- Bain-marie Buchi 461 water Bath,
- Rotavapor de type Buchi R-200,
- Dessiccateur,
- Four électrique réglé à 600°C et étuve réglée à  $103 \pm 2^\circ\text{C}$ ,
- Lyophilisateur type Heto Drywinner,
- Spatule métallique,
- Poire, Pincés,
- Flacons steriles,
- Cuillère à café,
- Spectrophotomètre UV 254-366 nm de type abnehmbar renovable,  
Congélateur de type Zanker.

### 1. Réactions en tubes :

Les essais de caractérisation ont porté sur la recherche des principaux groupes chimiques dans la poudre de la recette **Nitrokoudang**

Ces recherches ont été faites exclusivement par des réactions en tubes.

Les résultats sont exprimés en :

Réactions abondamment positives : + + + +

Réactions franchement positives : + + +

Réactions moyennement positives : + +

Réactions louches : +

Réactions négatives : -

- Alcaloïdes

#### ○ Principe :

Ce sont des réactions de précipitation : les alcaloïdes sont des substances azotées d'origine végétale, à caractère alcalin ; ainsi, en présence d'acide, vont donner des sels d'alcaloïdes.

## **Thèse de pharmacie**

Ces réactions de précipitations sont fondées sur la capacité qu'ont les alcaloïdes de se combiner avec des métaux et des métalloïdes (dans la pratique, il s'agit des composés iodés) pour donner des précipités caractéristiques.

On obtient avec :

Le réactif de Dragendorff : un précipité rouge orangé

Le réactif de Valser Mayer : un précipité blanc-jaunâtre

○ **Mode opératoire** :

A la poudre (10 g) est additionné de l'acide sulfurique dilué au 1 /10 (50 ml). Après agitation, l'ensemble est laissé en macération pendant 24 heures à la température du laboratoire puis filtré. Dans deux tubes à essai , introduire ( 1 ml ) du filtrat et ajouter le réactif de Mayer ( le tétraiodomercurate de potassium ) ( 5 gouttes ) dans le premier tube et le réactif de Dragendorff ( le tétraiodobismuthate de potassium ) ( 5 gouttes ) dans le second tube . L'apparition de précipité dans les deux tubes indique la présence d'alcaloïdes.

### **Substances polyphénoliques** :

La solution à analyser est un infusé aqueux à 5 % préparé à partir de la poudre de drogue (5g) dans de l'eau distillée bouillante (100ml) pendant 15 minutes.

• **Tanins**

○ **Définition** :

Ce sont des composés phénoliques hydrosolubles qui possèdent, à côté des réactions classiques des phénols, la propriété de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et d'autres protéines.

○ **Mode opératoire** :

Dans un tube à essai contenant l'infusé (5 ml), ajouter une solution aqueuse diluée de  $F_eCl_3$  1% (1 ml). En présence de tanins il se développe une coloration verdâtre ou bleu noirâtre.

- Tanins catéchiques : Ajouter à l'infusé ( 5 ml ) de l'éthanol chlorhydrique (1ml ) [éthanol à 95° alcoolique ( 5 ml ) , eau distillé ( 5 ml ) , HCl concentré ( 5 ml )] et porter le tout à ébullition pendant 15 minutes . En présence de tanins catéchiques, il y a formation d'un précipité rouge soluble dans l'alcool amylique.
- Tanins galliques : Ajouter à l'infusé ( 30 ml ) , le réactif de Stiany [10 ml de formol à 40% , 15 ml de HCl concentré] . Chauffer au bain-marie à 90°C pendant 15 mn. Filtrer et saturer le filtrat avec de l'acétate de sodium pulvérisé (5 g). Ajouter goutte à goutte

## Thèse de pharmacie

une solution de  $\text{FeCl}_3$  à 1 % (1 ml). L'obtention de précipité montre la présence de tanins galliques.

Filtrer et saturer le filtrat (10 ml) d'acétate de sodium. Ajouter quelques gouttes de  $\text{FeCl}_3$  à 1 %. Le développement d'une teinte bleu noire indique la présence de tanins galliques non précipité par le réactif de Stiany.

- **Flavonoïdes**

- **Définition :**

Les flavonoïdes sont des pigments quasiment universels des végétaux.

Ils sont responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles. La principale activité biologique attribuée aux flavonoïdes est une propriété «<vitaminique P>> : ils sont potentiellement veino-actifs, ils diminuent la perméabilité des capillaires sanguins et renforcent leur résistance.

- **Mode opératoire :**

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

- **Réaction à la cyanidine**

- **Principe :** En solution alcoolique et en présence d'hydrogène naissant par action de l'acide chlorhydrique sur du magnésium, les flavonoïdes donnent une coloration rouge orangé allant au violet.

- **Mode opératoire :** Introduire dans un tube à essai l'infusé (5 ml), ajouter de l'éthanol chlorhydrique 5 ml (éthanol à 95 %, eau distillée, HCl concentré à parties égales en volumes), l'alcool isoamylique (1 ml), puis quelques copeaux de magnésium. L'apparition d'une coloration rose orangée (flavones) ou rose violacée (flavonones) ou rouge (flavonols, flavononols) rassemblée dans la couche surnageante d'alcool isoamylique indique la présence d'un flavonoïde libre (génine). Les colorations sont moins intenses avec les hétérosides flavoniques.

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

## Thèse de pharmacie

- **Leucoanthocyane**

- **Définition :**

Le terme d'anthocyane s'applique à un groupe de pigments hydrosolubles responsables de la coloration rouge, rose, mauve, pourpre, bleue ou violette de la plupart des fleurs et des fruits.

Effectuer la réaction à la cyanidine sans ajouter les copeaux de magnésium et chauffer pendant 15 minutes au bain-marie.

En présence de leucoanthocyane, il se développe une coloration rouge cerise ou violacée.

Les catéchols donnent une teinte brune rouge.

- **Dérivés anthracéniques**

- **Anthracéniques libres : les quinones**

- **Mode opératoire :**

A la poudre de drogue (1 g), ajouter du chloroforme (10 ml) et chauffer pendant 3 minutes. Filtrer à chaud et compléter à 10ml si nécessaire. A l'extrait chloroformique obtenu (1ml) ajouter du NH<sub>4</sub>OH dilué (1 ml) et agiter. La coloration plus ou moins rouge indique la présence d'anthraquinones libres.

Différenciation des quinones :

A 1g de poudre humectée avec H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10% sont ajoutés un mélange à volume égal d'éther et de chloroforme (20 ml). Après une macération de 24 heures, 5 ml du filtrat obtenu sont évaporés à l'air libre, puis le résidu est repris par quelques gouttes d'éthanol à 95 %. Ajouter goutte à goutte une solution aqueuse d'acétate de nickel à 5 %. La réaction positive est caractérisée par la coloration rouge.

- **Anthraquinones combinés**

Les Hétérosides : Sur le résidu de la poudre épuisée par le chloroforme ajouter de l'eau distillée (10 ml) et du HCl concentré (1 ml). Placer le tube à essai dans un bain-marie bouillant pendant 15 minutes. Refroidir le tube à essai sous un courant d'eau froide et filtrer. Prélever 5 ml de ce filtrat et ajouter 5 ml de chloroforme ; soutirer la phase organique après agitation. A la phase organique, ajouter du NH<sub>4</sub>OH dilué ½ (1 ml). Une coloration rouge plus ou moins intense indique la présence de génines O-hétérosides. La réaction négative ou faiblement positive conduit à la recherche de :

- **O-hétérosides à génines réduites** : Au filtrat précédent (5 ml), ajouter du FeCl<sub>3</sub> à 10% (4 à 5 gouttes). Chauffer au bain-marie pendant 5 mn. Refroidir sous un courant d'eau.

## Thèse de pharmacie

Extraire avec 5 ml de chloroforme. A la phase organique ajouter du  $\text{NH}_4\text{OH}$  dilué (1 ml). En présence des anthranols ou des anthrones, la coloration rouge est plus intense que précédemment.

- **C-hétérosides** : La solution à analyser est la phase aqueuse obtenue avec la solution à analyser des O-hétérosides. A cette solution ajouter de l'eau distillée (10 ml) et du  $\text{FeCl}_3$  (1ml). Chauffer au bain-marie pendant 30 minutes. Refroidir sous un courant d'eau. Agiter avec du  $\text{CHCl}_3$  (5 ml). Soutirer la phase chloroformique et y ajouter 1 ml de  $\text{NH}_4\text{OH}$  dilué. L'apparition d'une coloration rouge plus ou moins intense indique la présence de génines de C-hétérosides.

- **Stérols et triterpènes**

L'intérêt thérapeutique et l'emploi industriel des stérols et des triterpènes en font un groupe de métabolites secondaires de première importance.

L'extrait obtenu à partir d'une macération de 24 heures de la poudre (1g) et 20 ml dans de l'éther a servi en plus à la recherche de coumarines et de caroténoïdes. Après filtration compléter le macéré à 20 ml.

- **Mode opératoire** :

Prélever 10 ml de ce macéré à évaporer jusqu'à sec dans une capsule, puis dissoudre le résidu dans de l'anhydride acétique (1ml) et du chloroforme (1ml). Partager cette solution dans deux tubes à essai. Mettre au fond d'un des tubes à l'aide d'une pipette de l'acide sulfurique concentré (1ml), l'autre a servi de témoin. A la zone de contact des deux liquides la formation d'un anneau rouge brunâtre ou violet avec la couche surnageante (verte ou violette), indique la présence de stérols et triterpènes.

- **Caroténoïdes**

- **Définition** :

Les caroténoïdes sont des molécules tétraterpéniques. Leur chromophore caractéristique explique leur coloration jaune ou orangée et leur très grande sensibilité à l'oxydation. L'intérêt des caroténoïdes est multiple.

- **Mode opératoire** :

Prélever de l'extrait (5ml) et évaporer jusqu'à sec ; ajouter 2 à 3 gouttes d'une solution saturée de trichlorure d'antimoine ( $\text{SbCl}_3$ ) dans le chloroforme. Il se développe en présence de caroténoïdes une coloration bleue devenant rouge par la suite.

## Thèse de pharmacie

- **Coumarines**

- **Définition :**

Les coumarines des 2H-1-benzopyran-2-ones. Elles sont principalement veinotoniques, vasculoprotectrices, vasodilatatrices et photosensibilisantes.

- **Mode opératoire**

De l'extrait étheré (5ml) est évaporé jusqu'à sec, puis repris avec de l'eau chaude (2ml). Partager la solution entre deux tubes à essai. L'un des tubes servira de témoin ; ajouter dans l'autre tube du NH<sub>4</sub>OH ( 0,5ml ) à 25 % , mélanger et observer de la fluorescence sous UV à 366nm . Une fluorescence bleue, intense dans ce dernier indique la présence de coumarines.

- **Hétérosides cardiotoniques**

- **Définition :**

Les hétérosides cardiotoniques constituent un groupe bien individualisé et d'une grande homogénéité tant structurale que pharmacologique. Les hétérosides cardiotoniques d'origine végétale demeurent des médicaments majeurs de l'insuffisance cardiaque.

- **Mode opératoire**

A la poudre de drogue (1g), ajouter de l'éthanol à 60% (10ml) et une solution d'acétate neutre de plomb à 10% (5ml) ; porter au bain-marie bouillant pendant 10 minutes. Ajouter du chloroforme (10ml) et après agitation, soutirer la phase organique et la partager entre 3 tubes à essais. Faire évaporer ces derniers au bain-marie bouillant jusqu'à sec et reprendre le résidu de chaque tube avec de l'isopropanol (0,4ml). Ajouter dans le premier tube 1ml de réactif de Baljet, dans le second tube 1ml de réactif de Kedde et 1ml de réactif de Raymond-Marthoud dans le troisième. Introduire dans chaque tube 5 gouttes de KOH à 5 % dans l'éthanol et observer après 10 minutes environ. En présence des hétérosides cardiotoniques, il se développe dans le tube au réactif de Baljet une coloration orangée, une coloration rouge violacée dans le tube au réactif de Kedde et enfin une coloration violette fugace dans celui au réactif de Raymond-Marthoud.

- **Saponosides**

- **Définition :**

Les saponosides constituent un vaste groupe d'hétérosides très fréquents chez les végétaux. Ils sont caractérisés par leurs propriétés tensioactives ; ils se dissolvent dans l'eau en formant des solutions moussantes.

## Thèse de pharmacie

### ○ Mode opératoire

Faire une décoction à 1% de 15 mn. Introduire dans 10 tubes à essai numérotés de 1 à 10 successivement 1, 2, 3, jusqu'à 10ml du filtrat et compléter à 10ml avec de l'eau distillée le contenu des 9 premiers tubes. Agiter chaque tube pendant 15 secondes dans le sens de la longueur à raison de deux agitations par seconde puis laisser au repos pendant 15 mn. Mesurer au bout de ce temps la hauteur de la mousse. Indice de mousse ( $I_m$ ) se calcule à partir du numéro du tube (N) dans lequel la hauteur de la mousse est de 1cm.

$$I_m = \frac{1000}{N}$$

### • Composés réducteurs

Préparer une décoction aqueuse à 10% pendant 15 mn, évaporer le filtrat à sec (5ml) au bain-marie. Ajouter au résidu obtenu le réactif de Fehling (0,5ml réactif A + 0,5ml réactif B, mélange extemporané).

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

### • Oses et holosides

Evaporer à sec au bain-marie le décocté obtenu dans la réaction précédente (5ml). Ajouter de l'acide sulfurique concentré (2 à 3 gouttes) puis au bout de 5 mn de l'éthanol saturé avec du thymol (3 à 4 gouttes).

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

### • Mucilages

#### ○ Définition :

Les mucilages sont des macromolécules osidiques qui se dissolvent plus ou moins au contact de l'eau pour former des solutions colloïdales ou gels.

#### ○ Mode opératoire

Au décocté aqueux à 10% (1ml), ajouter de l'éthanol absolu (5ml). L'obtention d'un précipité floconneux, par mélange, indique la présence de mucilages.

## 2. Détermination de la teneur en eau

Les plantes fraîches renferment 60 à 80 % d'eau. Pour assurer une bonne conservation, la teneur en eau doit être inférieure ou égale à 10% .



## Thèse de pharmacie

La teneur en eau a été déterminée par la méthode gravimétrique

- **Méthode gravimétrique ou pondérale :**

- **Principe :** Il consiste à la détermination de la perte de masse en eau d'une prise d'essai après de 24 heures à l'étuve.
- **Mode opératoire :**

Opérer en utilisant cinq verres de montre préalablement sécher et les peser. La masse du verre de montre vide représente la tare. Peser 3g de poudre qui sont placés dans les différents verres.

Peser les verres de montre pour obtenir la masse totale avant l'étuvage. Placer les cinq verres de montre dans l'étuve à 105°C pendant 24 heures. Peser ensuite pour obtenir la masse après étuvage. Calculer donc à l'aide de ces données, le pourcentage d'eau en sachant que :

Masse prise d'essai = Masse totale avant étuvage – tare

Masse eau = Masse totale avant étuvage – Masse totale après étuvage

% eau = Masse eau x 100/ MPE    MPE= masse prise d'essai

Nous avons considéré la moyenne des cinq prises d'essai pour déterminer la teneur en eau de notre échantillon par la méthode pondérale, l'écart type a été calculé.

### 3. **Détermination de la teneur en cendres**

Nous avons procédé à la détermination de la teneur des cendres totales, des cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique à 10 % et des cendres sulfuriques.

- **Cendres totales**

Les cendres proviennent des tissus de la plante ou des éléments étrangers (sables, terre, ...) qui souillent la drogue.

- **Principe :**

Il repose sur la détermination de substances résiduelles non volatiles contenues dans la drogue lorsqu'un échantillon est incinéré.

- **Mode opératoire :**

Nous avons reparti cette poudre entre différents creusets (3, 4 ou 5) déjà pesés de Tare (T). Nous avons pesé les creusets contenant la poudre (masse avant calcination) et nous les avons placé au four. La calcination a duré 6 heures à 600°C ,ensuite suivie du refroidissement et de la pesée des creusets. La masse des cendres totales de la drogue est obtenue en faisant la moyenne des masses des différents creusets.

Masse cendres totales (MCT) = Masse après calcination – T

## Thèse de pharmacie

%cendres =  $100 \times \text{MCT} / \text{PE}$

PE = masse avant calcination-tare

- **Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique à 10 % :**

Ce sont les résidus obtenus après traitement des cendres totales par HCl.

- **Principe :**

Il consiste en un dosage pondéral du résidu en faisant bouillir les cendres totales dans l'acide chlorhydrique à 10 %. C'est une évaluation du contenu de la matière végétale en élément siliceux.

- **Mode opératoire :**

Nous avons introduit les cendres totales des 3 essais dans un erlenmeyer et ajouté 20 ml de HCl à 10 %. L'ensemble est porté à ébullition pendant 15 mn au bain-marie bouillant. Après refroidissement, nous avons recueilli et lavé la matière non soluble sur un papier filtre sans cendre, et le filtre est transféré dans un creuset sec préalablement taré (T). Le creuset contenant le papier filtre est ensuite séché à l'étuve pendant 24 heures (M) et calciné pendant 6 heures au four à la température de 600°C. Après refroidissement dans un dessiccateur, nous avons pesé le creuset contenant le papier filtre calciné (M').

La masse des cendres chlorhydriques ( $mC_c$ ) est donnée par la formule :

$$MC_c = M' - T$$

Le pourcentage des cendres chlorhydriques (% $C_c$ ) est donné par la formule :

$$\% C_c = MC_c \times 100 / PE$$

Masse prise d'essai (PE) = Somme des prises d'essai pour les cendres totales

- **Cendres sulfuriques**

- **Principe :**

Ces cendres sont des substances résiduelles non volatilisées recueillies lorsque l'échantillon de drogue est calciné avec de l'acide sulfurique concentré. C'est une méthode d'évaluation des substances inorganiques de la drogue végétale.

Leur teneur est déterminée par dosage pondéral des sulfates non volatils obtenus par calcination de la matière végétale préalablement mouillée avec de l'acide sulfurique à 50%. Les sulfates résultent de la conversion des sels organiques.

## Thèse de pharmacie

### ○ **Mode opératoire :**

Dans un creuset sec préalablement taré (T), nous avons introduit une prise d'essai de la poudre et pesé l'ensemble (M). La poudre a ensuite été humectée avec H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à 50% et laissée à l'étuve pendant 24 heures à la température de 100°C, le creuset a été porté à calcination dans un four de 600°C pendant 6 heures et pesé ensuite après refroidissement (M'). La masse des cendres sulfuriques (mCs) est donnée par la formule :

$$MCs = M' - T$$

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

Le pourcentage des cendres sulfuriques est :

$$\%Cs = Mcs \times 100/PE$$

PE = Masse avant calcination – Tare

### 4. **Substances extractibles par l'eau :**

Faire une décoction d'une prise d'essai (PE) de la poudre végétale (1g) dans de l'eau distillée (20 ml) pendant quelques minutes. Laisser refroidir pendant 15mn. Filtrer sur compresse stérile.

Peser une capsule vide (n). Mettre le filtrat dans cette capsule. Evaporer à sec à l'étuve.

Peser la capsule avec le résidu (n').

% Substances extractibles par l'eau = (n' – n) x 100/PE

## V. **EXTRACTION :**

### 1. **Principe :**

La détermination des extraits est une méthode destinée à mesurer la quantité des composés ou substances pouvant être extraites par un solvant dans des conditions spécifiques

### 2. **Matériels :**

- Ballon de 100 ml
- erlenmeyer
- entonnoirs, éprouvette, baguettes magnétiques
- Agitateur,
- Alcoolomètre
- ballons
- papier filtre
- compress

## **Thèse de pharmacie**

- balance de précision type Sartorius
- bain-marie
- Rotavapor de type Büchi R-200
- Congélateur
- Lyophilisateur

### **3. Infusion selon le tradipraticien :**

Dans un bécher nous avons porté à l'ébullition 250ml d'eau distillée puis nous avons mis 10g (correspondant une cuillerée à café) de poudre et laissé en infusion pendant 10minutes, la solution obtenue a été filtrée puis concentrée au rotavapor et lyophilisée, le lyophilisa a été ensuite conservé dans un flacon sec et stérile.

### **4. Extraction méthanolique à 10%**

10g de poudre ont été mélangés à 100ml du méthanol à 10% et laissés en macération sous agitation pendant 24h à la température du laboratoire, la solution obtenue a été filtrée, concentrée au rotavapor et lyophilisée, Le lyophilisa a été conservé dans un flacon sec et stérile.

### **5. Extraction hydroalcoolique 70%**

10g de poudre ont été mélangés avec une solution hydroalcoolique70% et laissés en macération sous agitation pendant 24h à la température du laboratoire, la solution obtenue a été filtrée, concentrée au rotavapor et lyophilisée, Le lyophilisa a été conservé dans un flacon sec et stérile.

### **6. Extraction avec éther de pétrole**

10g de poudre ont été mélangés avec éther de pétrole 100ml et laissés en macération sous agitation pendant 24h à la température du laboratoire, la solution obtenue a été filtrée, concentrée au rotavapor et mis à la température ambiante du laboratoire.

## **VI. Profil par CCM des extraits**

### **a. Principe:**

La chromatographie sur couche mince est une méthode physico-chimique rapide de contrôle dont l'absorbant ou phase stationnaire est constitué d'une couche mince et uniforme de 1 mm d'épaisseur, d'une substance séchée et finement pulvérisée, appliquée sur un support approprié. La phase mobile ou éluant migre à la surface de la plaque par capillarité. C'est une méthode analytique de contrôle qui, à chaque stade de séparation permet :

- ✓ Suivre l'efficacité des extractions avec différents solvants,
- ✓ Suivre la composition des différentes fractions obtenues au cours des séparations,

## **Thèse de pharmacie**

- ✓ Faire le meilleur choix des solvants d'élution des colonnes,
- ✓ Vérifier la pureté des produits isolés.

Les techniques chromatographiques ne sont pas suffisantes pour identifier un produit mais elles apportent des renseignements susceptibles d'orienter vers une hypothèse de structures, par exemple : fluorescence, coloration, facteur de rétention.

### **b. Matériels :**

- Une balance analytique de précision de type Sartorius,
- Une cuve avec couvercle,
- Un solvant de migration,
- Une lampe à Ultra Violet,
- Un crayon de papier,
- Des éprouvettes graduées,
- Micropipettes,
- Une pince,
- Plaque de Silicagel GF<sub>254</sub>,
- Pulvérisateur,
- Une règle graduée,
- Un séchoir.

### **c. Technique :**

#### **• Solution à analyser :**

Nous avons dissous 10 mg des extraits aqueux et hydro alcooliques dans 1 ml d'un mélange de solution méthanol eau (1-1) et 10 mg de l'extrait étheré dans 1 ml d'éther de pétrole.

#### **○ Dépôt :**

Nous avons déposé 10 µl de chaque solution à l'aide d'une micro pipette sur une plaque de CCM.

#### **○ Migration :**

Nous avons placé des plaques dans les cuves de développement dans lesquelles se trouvait un système de solvants appropriés appelés phase mobile. Pour la migration, nous avons choisi le système butanol acétique acide eau (BAW) dans les proportions (60 : 15 : 25) et le système acétate d'éthyl – méthyl éthyl cétone – acide formique – eau dans les proportions (50 :30 :10 :10) pour les extraits aqueux ; pour l' extrait organique nous avons choisi le système de solvant éther de pétrole - acetate ethylique dans les proportions (2 :1) et (1 :2).

## Thèse de pharmacie

### ○ Révélation :

L'observation a été faite à 254 et 366 nm et la révélation a été faite avec le réactif de Godin et l'anisaldehyde. Nous avons déterminé le rapport frontal (Rf) pour chaque substance.

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

## VII. Profil HPLC des extraits :

### a. Principe:

C'est une technique basée sur des phénomènes d'adsorption. La phase solide, le plus souvent l'alumine ou la silice, remplit une colonne de longueur et de section variables; l'échantillon, en solution concentrée, est déposé en haut de la colonne et la séparation des composants résulte de l'écoulement continu d'un éluant, traversant la colonne par gravité ou sous l'effet d'une faible pression. On peut utiliser comme éluant un solvant unique ou bien accroître progressivement la polarité de l'éluant de façon à accélérer le déplacement des composés. Les molécules sont entraînées vers le bas à des vitesses variables selon leur affinité pour l'adsorbant et leur solubilité dans l'éluant. Le chromatogramme se développe en formant une succession de zones cylindriques qui se séparent en migrant vers le bas.

### b. Matériels :

- Appareil Elite La Chrome Hitachi avec un détecteur Diode
- Le Lichrospher panier (de 250 mm x 4 mm) RP18 (5 um) - colonne
- Phase mobile :
  - A: eau + acide trifluoroacétique à 0,1%
  - B: Acétonitrile + acide trifluoroacétique à 0,1%

c. **Technique** :

• **Solution à analyser** :

La poudre du nitrokundang a été recueillie dans cinq zones différentes au Mali. Les échantillons utilisés dans l'analyse ont été les extraits de méthanol - éthanol et de l'eau, (quinze échantillons). Les extraits ont été dissous dans de l'acétonitrile : eau (50:50), et en outre dilués dans 10 % d'acétonitrile pour donner une concentration de 200 pg / ml.

Une analyse qualitative a été réalisée sur une chromatographie liquide à haute performance(HPLC). Les longueurs d'onde choisies pour l'analyse étaient de 220 nm , 254 nm et 280 nm.

**Table 3**: évolution de la composition de la phase mobile (gradient de concentration).

Minutes	% A	% B
0	100	0
2	100	0
19	91	9
35	70	30
45	10	90
55	10	90
56	100	0
66	100	0

### VIII. Détermination de la teneur en composés phénoliques des extraits

#### ➤ Principe du dosage des phénols totaux

Le principe de ce dosage est adapté par Singleton et Rossi en 1965 avec le réactif de Folin – Ciocalteu. Le réactif de Folin-Ciocalteu est un acide de couleur jaune, constitué de polyhétérocycles acides contenant l'acide phosphotungstique  $H_3PW_{12}O_{40}$  et l'acide phosphomolybdique  $H_3Mo_{12}O_{40}P$  dont la réaction est :

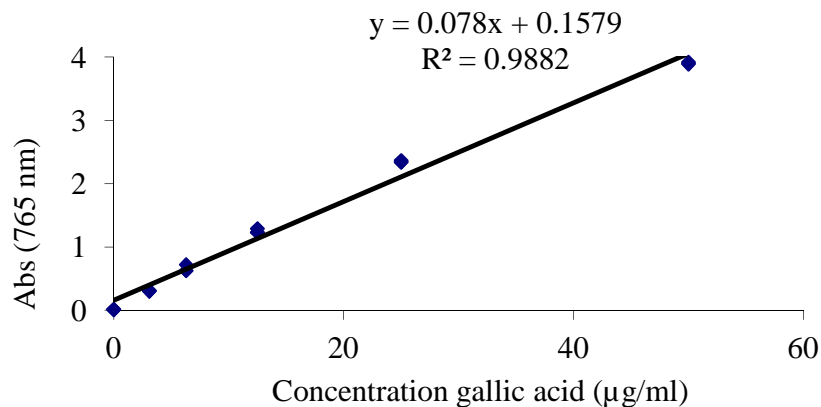
Oxydation des phénolates --> réduction des polyhétérocycles --> formation d'un complexe molybdène( $Mo_8O_{23}$ )-tungstène ( $W_8O_{23}$ ) stable qui absorbe fortement à une longueur d'onde de 765 nm. Le phénol standard utilisé dans cette méthode est l'acide gallique.

#### ➤ La courbe d'étalonnage

A partir d'une solution mère d'acide gallique de concentration 5mg/ml dans du DMSO, des solutions filles de concentration allant de 2.5 à 0.3mg/ml sont préparées par dilution.

A l'aide d'une micropipette, 40  $\mu$ l d'une solution standard d'acide gallique est introduite dans un tube à essai, ensuite 3.160  $\mu$ l d'eau distillée et 200  $\mu$ l de réactif Folin-Ciocalteu y sont ajoutés le contenu du tube est mélangé par agitation. Après 5mn 600  $\mu$ l d'une solution de carbonate de sodium à 20 % dans de l'eau distillée (favorise un milieu alcalin pour déclencher la réaction d'oxydoréduction) sont ajoutés. Le mélange est maintenu à l'obscurité pendant 2h à température ambiante. La lecture de l'absorbance est effectuée à une longueur d'onde de 765 nm contre un blanc. Chaque dilution est dosée en trois exemplaires pour calculer une moyenne d'absorbance ce qui permet de tracer la courbe d'étalonnage concentration/absorbance (voir ci-dessous).





**Figure5** : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique

- Analyse des échantillons : Les extraits ont été dissous dans du DMSO à une concentration de 10mg/ml et testés selon le processus décrite précédemment [40].

## **IX. Tests biologiques**

### **1. Détermination de l'activité antioxydante :**

La détermination de l'activité antioxydante consistée à la révélation de chromatogrammes avec une solution de 1,1 diphényl-2 picrylhydrazyle (DPPH).

- Mode opératoire : Ce test consiste à déposer les produits à tester sur des plaques de CCM en aluminium recouvertes de gel de silice GF254 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. Les activités antiradicalaires apparaissent sous forme de spots de couleur jaune-blanc sur fond violet.
- ### **2. Evaluation de l'activité anti-radicalaire (IC<sub>50</sub>)**

#### **Materiels :**

- Balance de précision de type explore
- Spatule, micropipette de 200-1000µl, micropipette de 40-200µl
- Agitateur magnétique

## Thèse de pharmacie

- Erlenmeyer de 500ml
- Éprouvette de 250ml
- Spectromètre de type pharmacia biotech
- Cuvette et les enbouts

Pour évaluer l'activité anti radicalaire, nous avons choisi l'infusé, le macéré éthanolique de l'échantillon de Nozombougou et les macérés éthanolique, méthanolique de Ségou, qui ont présenté plus d'activité antioxydante sur la plaque CCM. Les extraits ont été solubilisés dans le DMSO. 2,95ml d'une solution méthanolique de DPPH (absorbance=517nm) ont été introduits dans un tube à essai. Au contenu du tube à essai, nous avons ajouté 50µl d'extrait à tester, préalablement dissout dans du DMSO. La solution ainsi obtenue a été agitée. Après agitation, la diminution de l'absorbance a été mesurée à 517 nm. Pour chaque extrait l'opération a été reprise 3 fois. Les activités ont été calculées selon la formule ci-dessous :

$$A = 100 \times [A_{\text{stand}} \times (2,95/3) - A_{5\text{min}}/A_{\text{stand}} (2,95/3)]$$

A= activité anti radicalaire

A<sub>stand</sub> = absorbance standard(DPPH).

A<sub>5min</sub>= absorbance après 5minutes(DPPH+extrait dans du DMSO).

# RÉSULTATS

**I. Contrôle de qualité**

1. Poids

Tableau N°4 ; calcul du poids moyen de 10 sachets de

Sachets de Nitrokoudang	Poids en g
1	94,36
2	96,41
3	89,75
4	94,80
5	88,85
6	88,96
7	88,22
8	96,84
9	91,50
10	87,53
total	917,22

$$Pm = \frac{94,36+96,41+89,75+94,80+88,85+88,96+88,22+96,84+91,50+87,53}{10} = 91,72g$$

Pm : poids moyen

2. Etanchéité des sachets : les sachets étaient bien étanches.
3. Pourcentage en corps étranger :  $Pce = 100 \times 0,44/917,22 = 0,04\%$
4. Couleur : marron clair.
5. Granulométrie : poudre fine
6. Microscopie : tissus vasculaires, fibres, cristaux d'oxalates de calcium

II. Etudes phytochimiquesTableau N<sup>o</sup>5 : Résultats des réactions de caractérisations en tube des différents échantillons

GROUPE CHIMIQUE	Echantillon Kolokani	Echantillon Tienfala	Echantillon Sikasso	Echantillon Nozombougou	Echantillon Ségou
<b>Coumarines</b> (fluorescenceUV 360 nm)	++++	+++	+++	+++	+++
<b>Anthracénosides libres</b>	++++	++++	++++	++++	++++
<b>Flavonoïdes : genines flavoniques</b>	+++ (flavonol)	-	-	++	-
<b>Saponosides : mousse</b>	++++	+++	+++	++++	++++
<b>Saponosides : indice mousse</b>	250	125	143	250	200
<b>Tanins</b>	++++	++++	++++	++++	++++
<b>Stérols et triterpènes</b>	++++	++++	++++	++++	++++
<b>Oses et holosides</b>	++++	++++	++++	++++	++++
<b>Polyuronides</b>	++	-	-	+	+
<b>Leucoanthocyanes</b>	++++	++++	++++	++++	++++
<b>Hétérosides cardiotoniques :</b>					
<b>Raymon-Martoud</b>	++	+++	++	++	+
<b>Kedde</b>	+	+	+	+	-
<b>Baljet</b>	+	++	+	++	+

## Thèse de pharmacie

Les tanins, les oses et holosides, les anthracénosides libres ,les leucoanthocyanes, les saponosides, les stérols et triterpènes et les coumarines ont donné des réactions franchement positives. Par contre, les alcaloïdes, les caroténoïdes, les composés réducteurs ont été absents dans nos échantillons.

**Tableau N°6** : Rendement, aspect et la couleur des différents extraits.

Extraits	Rendement (%)	Couleur	Aspect
<b>Echantillon 1 Kolokani</b>			
Infusé avec 250ml d'eau	12,4	Marron foncé	Cristallin
Macéré hydroalcoolique 70%	13,8	Marron clair	Poudre fine
Macéré méthanolique à 10%	11	Marron clair	Cristallin
Macéré avec éther de pétrole	0,60	Jaune foncé	Collant
<b>Echantillon 2 Tienfala</b>			
Infusé avec 250ml d'eau	12,30	Marron clair	Cristallin
Macéré hydroalcoolique 70%	7,80	Marron clair	Cristallin
Macéré méthanolique à 10%	7,50	Marron clair	Cristallin
Macéré avec éther de pétrole	0,30	Jaune foncé	Collant
<b>Echantillon 3 Sikasso</b>			
Infusé avec 250ml d'eau	10,8	Marron foncé	Cristallin
Macéré hydroalcoolique 70%	14,7	Marron foncé	Poudre fine
Macéré méthanolique à 10%	7,90	Marron clair	Cristallin
Macéré avec éther de pétrole	0,80	Jaune foncé	Collant
<b>Echantillon 4 Nozombougou</b>			
Infusé avec 250ml d'eau	20,30	Marron clair	Cristallin
Macéré hydroalcoolique 70%	19,30	Marron foncé	Cristallin
Macéré méthanolique à 10%	18,40	Marron foncé	Cristallin
Macéré avec éther de pétrole	0,40	Jaune foncé	Collant

## Thèse de pharmacie

<b>Echantillon 5 Ségou</b>			
Infusé avec 250ml d'eau	17,70	Marron foncé	Cristallin
Macéré hydroalcoolique 70%	19,10	Marron foncé	Cristallin
Macéré méthanolique à 10%	14,60	marron foncé	Cristallin
Macéré avec éther de pétrole	0,70	jaune foncé	Collant

Nous constatons que l'infusé de l'échantillon 4 (Nozombougou) à donner le rendement le plus élevé soit **20,30%** et le rendement le plus faible a été obtenu avec le macéré d'éther de pétrole de l'échantillon de Tienfala soit **0,30%**.

Tableau n° 7 : Teneur en eau de la recette de Kolokani

N° de creuset	Tare ( g )	Masse avant étuve (g)	Masse après étuve (g)	Masse prise d'essai ( g )	Masse en eau ( g )	Pourcentage eau ( % )
1	8,09	11,09	10,89	3	0,20	6,66
2	8,34	11,34	11,12	3	0,22	7,33
3	8,75	11,75	11,55	3	0,20	6,66
4	9,06	12,06	11,79	3	0,27	9,00
5	8,27	11,27	11,08	3	0,19	6,33

$$\text{La teneur moyenne en eau} = \frac{6,66+7,33+6,66+9,00+6,33}{5} = 7,19$$

## Thèse de pharmacie

Tableau n° 8 : Teneur en eau de la recette de Tienfala

N° de creuset	Tare ( g )	Masse avant étuve (g)	Masse après étuve (g)	Masse prise d'essai ( g )	Masse en eau ( g )	Pourcentage eau ( % )
1	8,20	11,20	10,95	3	0,25	8,33
2	9,32	12,32	12,08	3	0,24	8,00
3	8,29	11,39	11,02	3	0,37	12,33
4	8,27	11,27	10,88	3	0,39	13,00
5	15,46	18,46	18,22	3	0,24	8,00

$$\text{La teneur moyenne en eau} = \frac{8,33+8,00+12,33+13,00+8,00}{5} = 9,93$$

Tableau n°9 : Teneur en eau de la recette de Sikasso

N° de creuset	Tare ( g )	Masse avant étuve (g)	Masse après étuve (g)	Masse prise d'essai ( g )	Masse en eau ( g )	Pourcentage eau ( % )
1	8,75	11,75	11,55	3	0,20	6,66
2	8,33	11,33	11,20	3	0,13	4,33
3	9,05	12,05	11,93	3	0,12	4,00
4	8,10	11,10	10,96	3	0,14	4,66
5	8,27	11,27	11,10	3	0,17	5,66

$$\text{La teneur moyenne en eau} = \frac{6,33+4,33+4,00+4,66+5,66}{5} = 5,06$$



## Thèse de pharmacie

Tableau n°10 : Teneur en eau de la recette de Nozombougou

N° de creuset	Tare ( g )	Masse avant étuve (g)	Masse après étuve (g)	Masse prise d'essai ( g )	Masse en eau ( g )	Pourcentage eau ( % )
1	8,20	11,20	10,94	3	0,26	8,66
2	9,30	12,30	12,05	3	0,25	8,33
3	12,69	15,69	15,45	3	0,24	8,00
4	8,33	11,33	11,09	3	0,24	8,00
5	8,74	11,74	11,51	3	0,23	7,66

$$\text{La teneur moyenne en eau} = \frac{8,66+8,33+8,00+8,00+7,66}{5} = 8,13$$

Tableau n°11 : Teneur en eau de la recette de Ségou

N° de creuset	Tare ( g )	Masse avant étuve (g)	Masse après étuve (g)	Masse prise d'essai ( g )	Masse en eau ( g )	Pourcentage eau ( % )
1	12,56	15,56	15,32	3	0,24	8,00
2	8,28	11,28	10,95	3	0,33	11,00
3	8,26	11,26	11,00	3	0,26	8,66
4	17,64	20,64	20,40	3	0,24	8,00
5	12,88	15,88	15,65	3	0,23	7,66

$$\text{La teneur moyenne en eau} = \frac{8,00+11+8,66+8,00+7,66}{5} = 8,66$$

Calcule de l'écart-type du dosage de la teneur en eau de nos différents échantillons

Par définition, est la moyenne quadratique des écarts à la moyenne  $x$ .

## Thèse de pharmacie

Calculons la moyenne arithmétique des tailles,

$$x = \frac{1}{n} \sum_i x_i$$

$x$  : écart-type

$x_i$  : somme des moyennes de nos différentes échantillons

$n$  : nombre d'échantillon

$x = 1/5 [7,19+9,93+5,06+8,33+8,66] = 7,83$  [Revue MODULAD, 2007, Numéro 37  
emmanuel.grenier@reims-ms.fr]

Tableau n° 12: Teneur en cendres totales de la recette de Kolokani.

N° de creuset	Tare ( g )	Masse avant le four (g)	Masse après le four (g)	Masse prise d'essai ( g )	Masse en cendres ( g )	Pourcentage cendres ( % )
1	15,46	18,46	15,78	3	0,32	10,66
2	14,24	17,24	14,54	3	0,30	10
3	21,63	24,63	21,94	3	0,31	10,33

La teneur moyenne en cendres =  $\frac{10,66+10+10,33}{3} = 10,33$

Tableau n° 13: Teneur en cendres totales de la recette de Tienfala.

N° de creuset	Tare ( g )	Masse avant le four (g)	Masse après le four (g)	Masse prise d'essai ( g )	Masse en cendres ( g )	Pourcentage cendres ( % )
1	16,79	20,79	17,12	4	0,33	8,25
2	24,01	28,01	24,39	4	0,38	9,50
3	23,77	27,77	24,14	4	0,37	9,25

La teneur moyenne en cendres =  $\frac{8,25+9,50+9,25}{3} = 9$

## Thèse de pharmacie

Tableau n°14 : Teneur en cendres totales de la recette de Sikasso.

N° de creuset	Tare ( g )	Masse avant le four (g)	Masse après le four (g)	Masse prise d'essai ( g )	Masse en cendres ( g )	Pourcentage cendres ( % )
1	16,79	20,79	17,08	4	0,29	7,25
2	24,02	28,02	24,31	4	0,29	7,25
3	23,79	27,79	24,05	4	0,26	6,50

$$\text{La teneur moyenne en cendres} = \frac{7,25+7,25+6,50}{3} = 7$$

Tableau n°15 : Teneur en cendres totales de la recette de Nozombougou.

N° de creuset	Tare ( g )	Masse avant le four (g)	Masse après le four (g)	Masse prise d'essai ( g )	Masse en cendres ( g )	Pourcentage cendres ( % )
1	13,86	17,86	14,25	4	0,39	9,75
2	14,23	18,23	14,62	4	0,39	9,75
3	15,45	19,45	15,83	4	0,38	9,50

$$\text{La teneur moyenne en cendres} = \frac{9,75+9,75+9,50}{3} = 9,66$$

Tableau n°16 : Teneur en cendre totale de la recette de Ségou.

N° de creuset	Tare ( g )	Masse avant le four (g)	Masse après le four (g)	Masse prise d'essai ( g )	Masse en cendres ( g )	Pourcentage cendres ( % )
1	21,61	25,61	22,03	4	0,42	10,50
2	28,18	32,18	28,62	4	0,44	11
3	15,26	19,26	15,64	4	0,39	9,75

$$\text{La teneur moyenne en cendres} = \frac{10,50+11+9,75}{3} = 10,41$$

## Thèse de pharmacie

Calcul de l'écart-type du dosage de la teneur en cendres totales de nos différents échantillons

Calculons la moyenne arithmétique des tailles :

$$x = \frac{1}{n} \sum_i x_i$$

$x$  : écart-type

$x_i$  : somme des moyennes de nos différentes échantillons

$n$  : nombre d'échantillon

$$x = 1/5 [10,33+9+7+9,66+10,41] = 9,28$$

**Tableau N<sup>0</sup>17** : Résultats des dosages effectués sur les différents échantillons

Dosages	Echantillon de Kolokani	Echantillon de Tienfala	Echantillon de Sikasso	Echantillon de Nozombougou	Echantillon de Ségou
Teneur en eau	7,12%	9,93%	5,06%	8,13%	8,66%
Substances extractibles par l'eau	4%	11%	8%	17%	18%
Teneur en cendres totales	10,33%	9,00%	7,00%	9,6%	10,41%
Cendres chlorhydriques	1,33%	0,58%	0,41%	1,16%	1,66%
Cendres sulfuriques	14%	14,33%	9,33%	11%	12,66%

La teneur en eau la plus élevée a été obtenue avec l'échantillon de Tienfala, alors que celle de Sikasso a donné la teneur la plus faible en eau. Pour les substances extractibles par l'eau aussi bien que pour les cendres totales c'est l'échantillon de Ségou qui a présenté le pourcentage le plus élevé avec respectivement **18% et 10,41%**.

La teneur en cendre chlorhydrique de l'échantillon de Ségou a donné le pourcentage le plus élevé soit **1,66%** et le plus grand pourcentage en cendre sulfurique a été retrouvé avec les échantillons de Kolokani et Tienfala soit respectivement **14%** et **14,33%**.

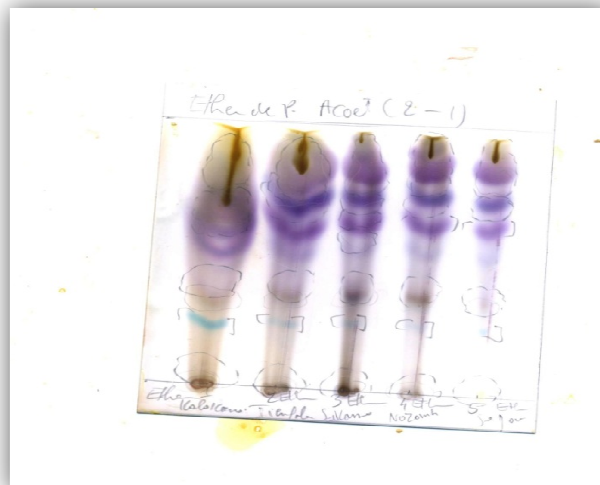
### III. Résultats de la Chromatographie sur couche mince (CCM)

Tableau N°18: Résultats de CCM des extraits organiques de la recette Nitrokoudang dans le système éther de pétrole-acétate d'éthyle (2 :1)

	Rf	254nm	366nm	Rf	GODIN
<b>Echantillon 1</b>					
<b>Ether de pétrole</b>	0,06	Visible		0,05	Bleu
	0,37		Rouge	0,30	Gris
<b>Kolokani</b>	0,62	Visible	Rouge	0,51	Violet
	0,81	Visible	Jaune	0,65	Violet
<b>Echantillon 2</b>					
<b>Ether de pétrole</b>	0,03			0,05	Gris
	0,37			0,30	Gris
	0,65			0,52	Violet
<b>Tienfala</b>	0,67	Visible	Jaune	0,55	Violet
	0,81	Visible	rouge	0,65	Violet
<b>Echantillon 3</b>					
<b>Ether de pétrole</b>	0,02	Visible		0,02	Gris clair
	0,36		Rouge	0,30	Gris clair
	0,38	Visible	Jaune	0,50	Violet
<b>Sikasso</b>	0,62	Visible	Jaune	0,54	Violet
	0,70	Visible	Rouge	0,65	Violet
	0,85	Visible	Jaune		
<b>Echantillon 4</b>					
<b>Ether de pétrole</b>	0,03			0,02	Gris clair
	0,37			0,30	Gris clair
	0,71			0,56	Gris clair
<b>Nozombougou</b>	0,78	Visible	Bleu clair	0,62	Violet
	0,91	Visible	Jaune	0,68	Violet

<b>Echantillon 5</b>					
<b>Ether de pétrole</b>	0,02			0,28	Gris
<b>Ségou</b>	0,35			0,50	Violet
	0,70	Visible	Jaune	0,52	Violet
	0,85	Visible	Jaune	0,65	Violet

La majorité des constituants de nos extraits sont visibles à l'UV 254nm, avec une prédominance des colorations grises et violettes après révélation avec le réactif de Godin qui pourraient être les tanins, on remarque aussi des taches jaunes qui peuvent révéler la présence des flavonoïdes.



**Plaque n°1 : Chromatogramme des extraits étherés de Nitrokoudang**

**Support : Plaque de Silice G60F<sub>254</sub> en aluminium**

**Dépôt : 10µ l**

**Eluant : Ether de pétrole-acétate d'éthyle (2 :1)**

**Révéléteur : Réactif de Godin**

**Tableau N°19 :** Résultats CCM des extraits aqueux, méthanolique et éthanolique de la recette Nitrokoudang dans le système Acoet-MEC-AF-W (50 :30 :10 :10)

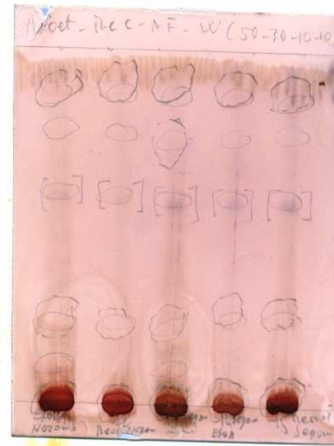
Echantillon1 kolokani	Rf	254nm	366nm	Anisaldehyde	Rf
Infusé	0,11	visible		Gris clair	0,07
	0,25	visible		Gris clair	0,20
	0,67	visible		Bleu noirâtre	0,53
	0,83		Gris		0,61
	0,93	visible	Jaune	Marron	0,73
Ethanol 70%	0,11	Visible		Gris clair	0,09
	0,28	visible		Gris clair	0,22
	0,66			bleu noirâtre	0,53
	0,85		Gris	Bleu noirâtre	0,68
	0,93	visible	Jaune	Marron	0,75
Méthanol à10%	0,11	Visible		Gris clair	0,09
	0,25	Visible		Bleu noirâtre	0,20
	0,66			Bleu noirâtre	0,53
	0,85		Gris		0,62
	0,95	visible	Jaune		0,76
Echantillon 2 Tienfala					
infusé	0,11	Visible		Gris clair	0,09
	0,25	Visible		Gris clair	0,21
	0,66			Bleu noirâtre	0,52
	0,82		Gris		0,61
	0,93	Visible	Jaune	Marron	0,75
Ethanol 70%	0,10	Visible		Gris clair	0,08
	0,25	Visible		Bleu noirâtre	0,20
	0,66		Gris	Bleu noirâtre	0,40
	0,85		Gris		0,67
	0,95	Visible	Jaune	Marron	0,70
Méthanol à10%	0,11	Visible		Gris clair	0,09
	0,25	visible		Gris clair	0,20
	0,66			Bleu noirâtre	0,51
	0,81		Gris		0,65
	0,93	Visible	jaune	Marron	0,75

Echantillon	3	Rf	254nm	366nm	Anisaldehyde	Rf
Infusé	0,11	visible			Gris clair	0,09
	0,22	visible			Gris clair	0,19
	0,65				Bleu noirâtre	0,57
	0,80			Gris	Bleu noirâtre	0,64
	0,93	visible	Jaune		Marron	0,74
Ethanol 70%	0,12	Visible			Gris clair	0,09
	0,57	visible			Bleu noirâtre	0,49
	0,63					0,58
	0,81			Gris		0,64
	0,93	visible	Jaune		Marron	0,74
Méthanol à 10%	0,11	Visible			Gris clair	0,09
	0,57				Bleu noirâtre	0,50
	0,65					0,64
	0,81			Gris	Marron	0,74
	0,95	visible	Jaune			
Echantillon	4					
infusé	0,12	Visible			Gris clair	0,10
	0,57				Bleu noirâtre	0,48
	0,63					0,64
	0,71			Gris	Marron	0,75
	0,91	Visible	Jaune			
Ethanol 70%	0,10	Visible			Gris clair	0,08
	0,23					0,19
	0,60				Bleu noirâtre	0,47
	0,77			Gris		0,61
	0,90	Visible	Jaune		Marron	0,72
Méthanol à 10%	0,22	Visible			Gris clair	0,19
	0,60				Bleu noirâtre	0,48
	0,77			Gris		0,62
	0,91			Jaune	Marron	0,75



<b>Echantillon5 Ségou</b>	<b>Rf</b>	<b>254nm</b>	<b>366nm</b>	<b>Rf</b>	<b>Anisaldehyde</b>
Infusé	0,10	Visible		0,08	Gris clair
	0,23	Visible		0,20	Gris clair
	0,58			0,47	
	0,75		Gris	0,60	Bleu clair
	0,92		Jaune	0,73	Marron
Ethanol 70%	0,35	Visible		0,21	Gris clair
	0,58			0,41	
	0,76		Gris	0,61	Bleu clair
	0,91		Jaune	0,71	Marron
Méthanol à10%	0,26	Visible		0,21	Gris clair
	0,52			0,41	Bleu clair
	0,76		Gris	0,61	
	0,91		Jaune	0,71	Marron

Nous constatons des taches bleues après révélation avec l'Anisaldehyde qui pourraient révéler la présence des stérols et triterpènes.



**Plaque n°2 : Chromatogramme des extraits aqueux, méthanolique et éthanolique**

**Support : Plaque de Silice G60F<sub>254</sub> en aluminium**

**Dépôt : 10µl**

**Eluant : Acoet-MEC-AF-W (50 :30 :10 :10)**

**Révéléteur : Anisaldehyde**

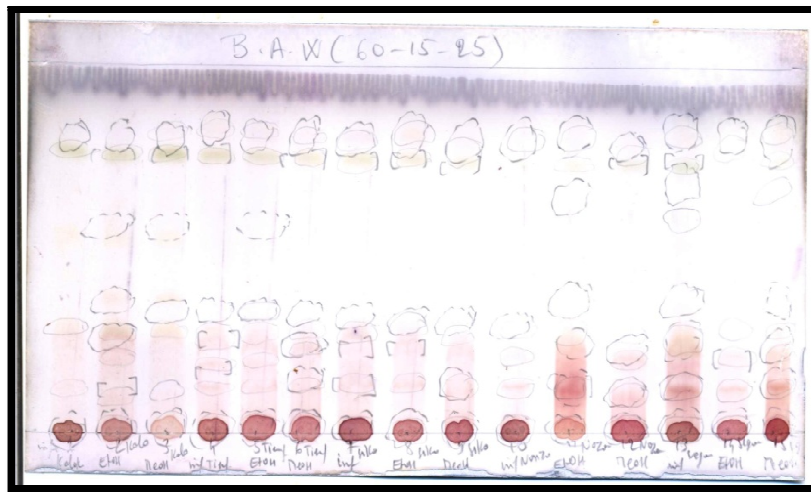
**Tableau N°20:** Résultats CCM des extraits aqueux, méthanolique et éthanolique de la recette Nitrokoudang dans le système BAW (60 : 15 : 25)

Echantillon 1 Kolokani	Rf	254nm	366nm	Godin	Rf
Infusé	0,13	visible	Gris clair	Rouge clair	0,09
	0,31	visible	Gris clair	Rouge clair	0,20
	0,82	visible			0,61
				Jaune	0,68
Ethanol 70%	0,10	Visible	Gris clair	Rouge clair	0,06
	0,20	visible		Rouge clair	0,12
	0,26	Visible	Gris clair	Rouge clair	0,19
	0,36				0,45
	0,81	visible		Jaune	0,62
Méthanol à 10%	0,12	Visible	Gris clair	Rouge clair	0,06
	0,33	Visible	Gris clair	Rouge clair	0,20
	0,56			Rouge clair	0,27
	0,81				0,65
	0,95		Gris clair	Jaune	0,70
Echantillon2 Tienfala					
infusé	0,12	Visible	Gris clair	Rouge clair	0,11
	0,20	Visible	Gris clair	Rouge clair	0,17
	0,27	visible	Gris clair	Rouge clair	0,22
	0,33	Visible			0,60
	0,78			Jaune	0,61
Ethanol 70%	0,13	Visible	Gris clair	Rouge clair	0,11
	0,21	Visible		Rouge clair	0,18
	0,28	Visible		Rouge clair	0,42
	0,57				0,60
	0,82		Gris clair	jaune	0,65
Méthanol à 10%	0,19	Visible		Rouge clair	0,09
	0,23	visible			0,17
	0,31				0,59
	0,81		Gris	Jaune	0,63

Echantillon 3 sikasso	Rf	254nm	366nm	Godin	Rf
Infusé	0,13	visible	Gris clair	Rouge clair	0,10
	0,26	visible	Gris clair	Rouge clair	0,17
	0,31	visible			0,59
	0,73	visible		Jaune	0,62
	0,78				
Ethanol 70%	0,12	Visible	Gris clair	Rouge clair	0,09
	0,30	visible	Gris clair	Rouge clair	0,16
	0,81	Visible		Rouge clair	0,59
				Jaune	0,61
Méthanol 10%	0,12	Visible	Gris clair	Rouge clair	0,02
	0,28	Visible	Gris clair	Rouge clair	0,17
	0,77			Rouge clair	0,60
				Jaune	0,61
Echantillon 4 Nozombougou					
Infusé	0,12	Visible	Gris clair	Rouge clair	0,09
	0,21	Visible	Gris clair	Rouge clair	0,17
	0,30			Rouge clair	0,61
	0,80				0,67
				Jaune	0,71
Ethanol 70%	0,11	Visible	Gris fonce	Rouge clair	0,11
	0,22	Visible	Gris fonce	Rouge clair	0,18
	0,36	Visible		Rouge clair	0,27
	0,62	visible			0,59
	0,81		Gris clair	jaune	0,71
Methanol 10%	0,10	Visible	Gris fonce	Rouge	0,08
	0,22	visible	Gris fonce	rouge	0,19
	0,77				0,60

Echantillon5	Rf	254nm	366nm	Rf	Godin
Infusé	0,12	Visible	Gris fonce	0,08	Rouge clair
	0,25	Visible	Gris fonce	0,17	Rouge clair
	0,36			0,28	Rouge clair
	0,58			0,61	
	0,68			0,67	
	0,81			0,73	
Ethanol 70%	0,11	Visible	Gris fonce	0,10	Rouge clair
	0,20	Visible		0,19	Rouge clair
	0,27	Visible		0,61	Rouge clair
	0,81		Gris clair	0,67	
Méthanol 10%	0,12	Visible	Gris fonce	0,13	Rouge clair
	0,22	Visible		0,27	Rouge clair
	0,33			0,62	Rouge clair
	0,66			0,71	
	0,81	visible	Gris clair		

Nous constatons que la plupart des constituants de nos échantillons sont visibles à l'UV 255, avec prédominance de fluorescences grise à l'UV 366, après révélation par le Godin dans le système BAW (60 : 15 : 25) nous constatons une dominance des taches rouges et des taches jaunes qui pourraient révéler la présence de flavonoïdes.



**Plaque n°3 : Chromatogramme des extraits aqueux, méthanolique, éthanolique**

**Support : Plaque de Silice G60F<sub>254</sub> en aluminium**

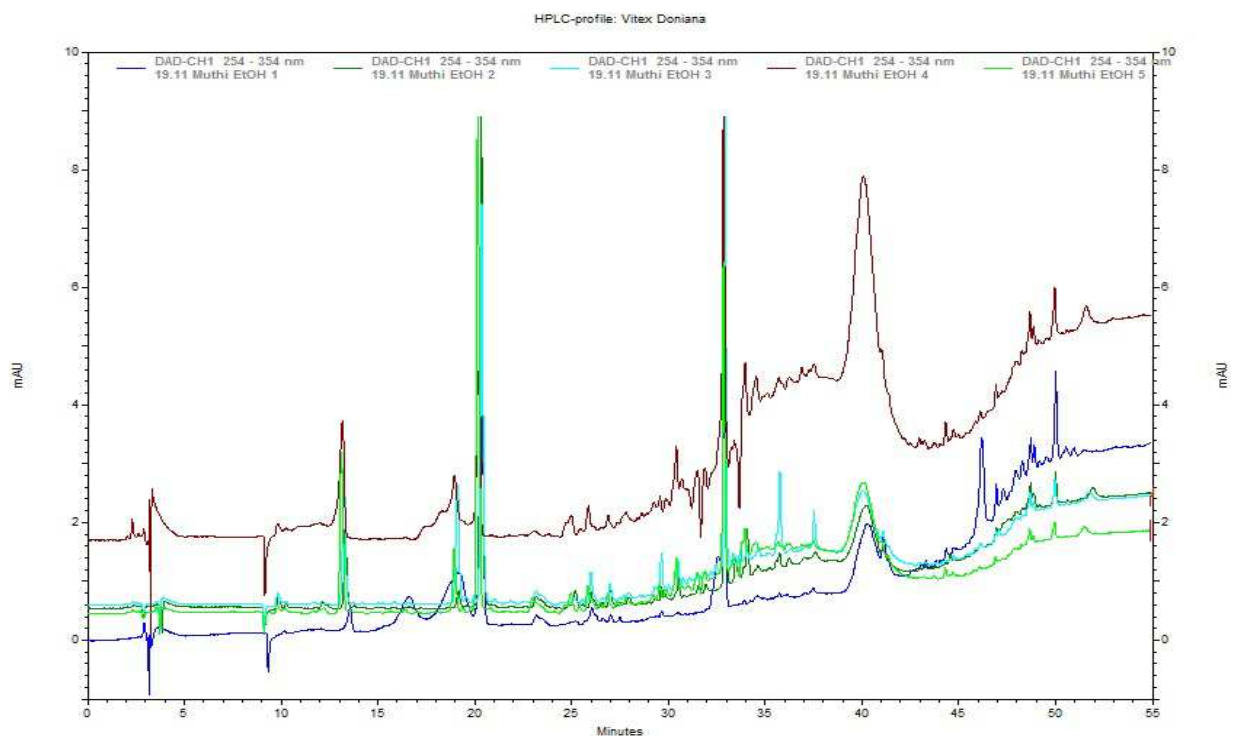
**Dépôt : 10 $\mu$  l**

**Eluant : BAW (60 : 15 : 25)**

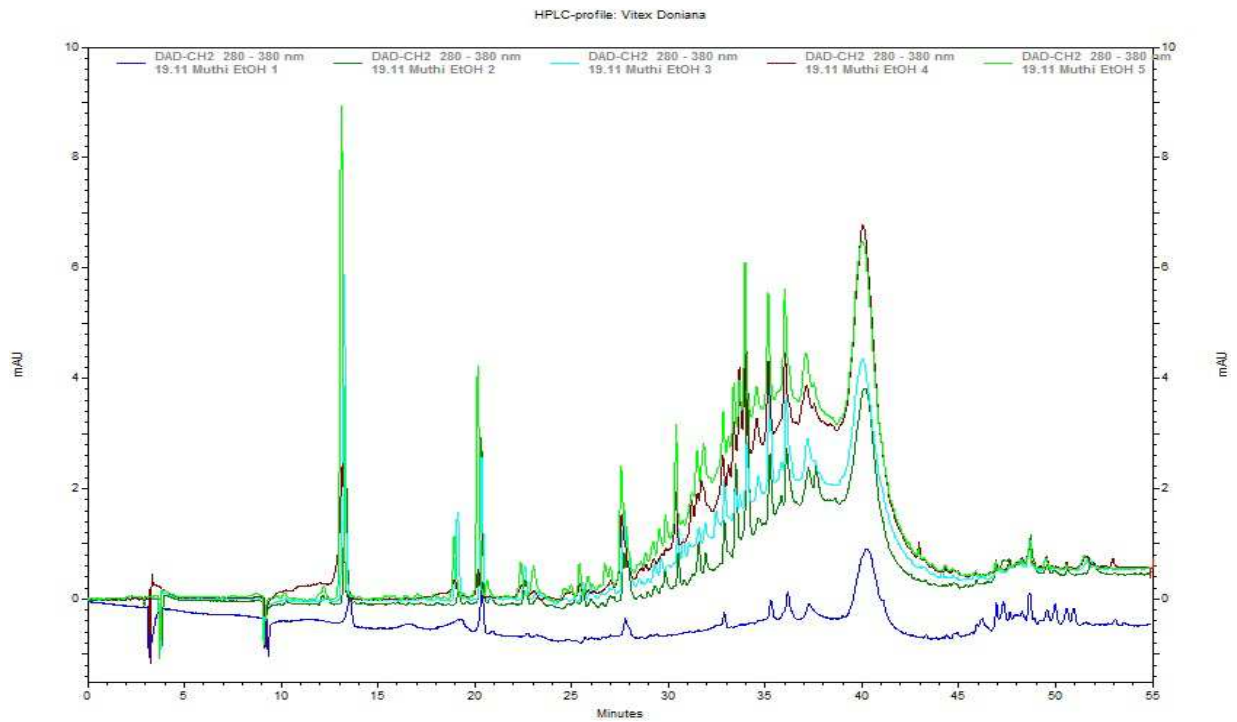
**Révélateur : Godin**

#### IV. Résultats de chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

- Pour permettre une bonne méthode de comparaison, HPLC - pics des échantillons avec le même solvant et longueur d'onde ont été émergés dans un chromatogramme. Elle a donné lieu à six chromatogrammes, ce qui permet de comparer les échantillons. Les premier et second chromatogrammes montrent la détection d'échantillons d'extrait d'éthanol à 254 nm et 280 nm. Les troisième et quatrième chromatogrammes montrent la détection d'échantillons d'extrait de méthanol à 254 nm et 280 nm. Les deux derniers chromatogrammes montrent la détection d'échantillons d'extrait aqueux à 254 nm et 280 nm. Un chromatogramme supplémentaire des échantillons d'eau détectés à 280 nm est fixé, en raison de superposition de pics HPLC dans le deuxième chromatogramme d'échantillons d'eau. Dans les deux chromatogrammes, les positions des pics et les formes sont identiques, la seule différence est le point de pics d'absorbance sur l'échelle de départ. L'analyse HPLC montre que les profils des extraits méthanolique et aqueux (chromatogrammes n°3,4,5 et 6) sont les plus similaires les uns des autres. Les profils de l'extrait éthanolique (chromatogrammes n° 1 et 2) étaient plus différents.

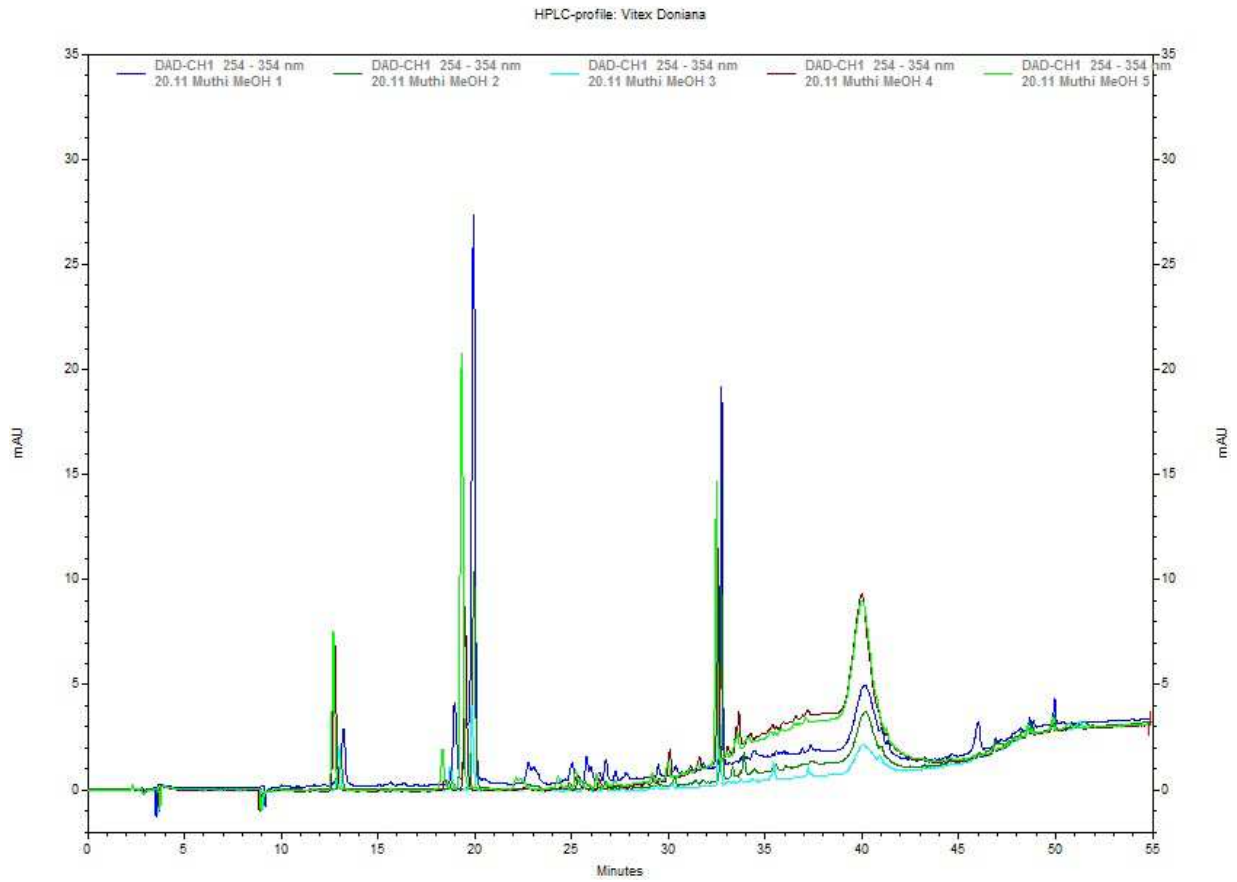


**Chromatogramme 1 ; échantillons d'extrait d'éthanol à 254 nm.**

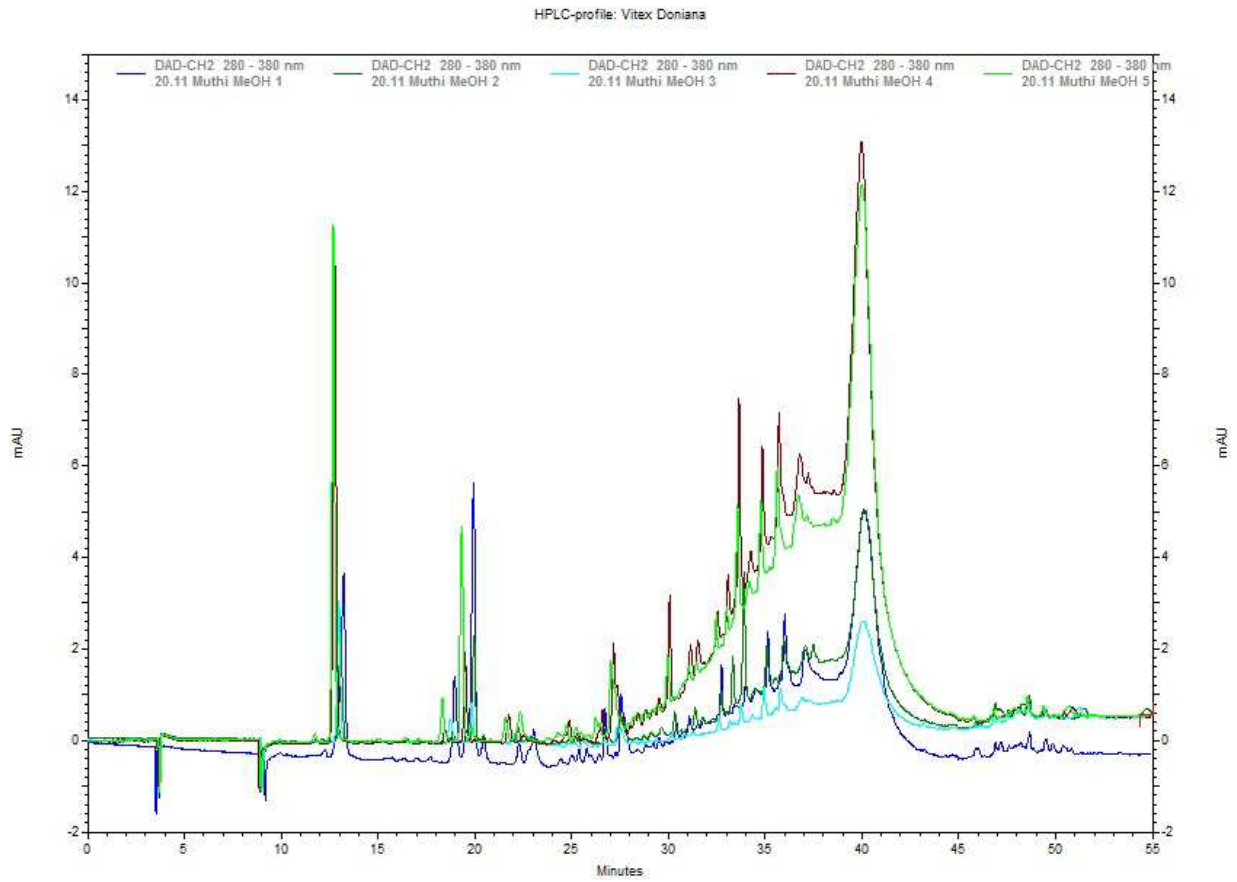


**Chromatogramme2 ; échantillons d'extrait d'éthanol à 280 nm.**

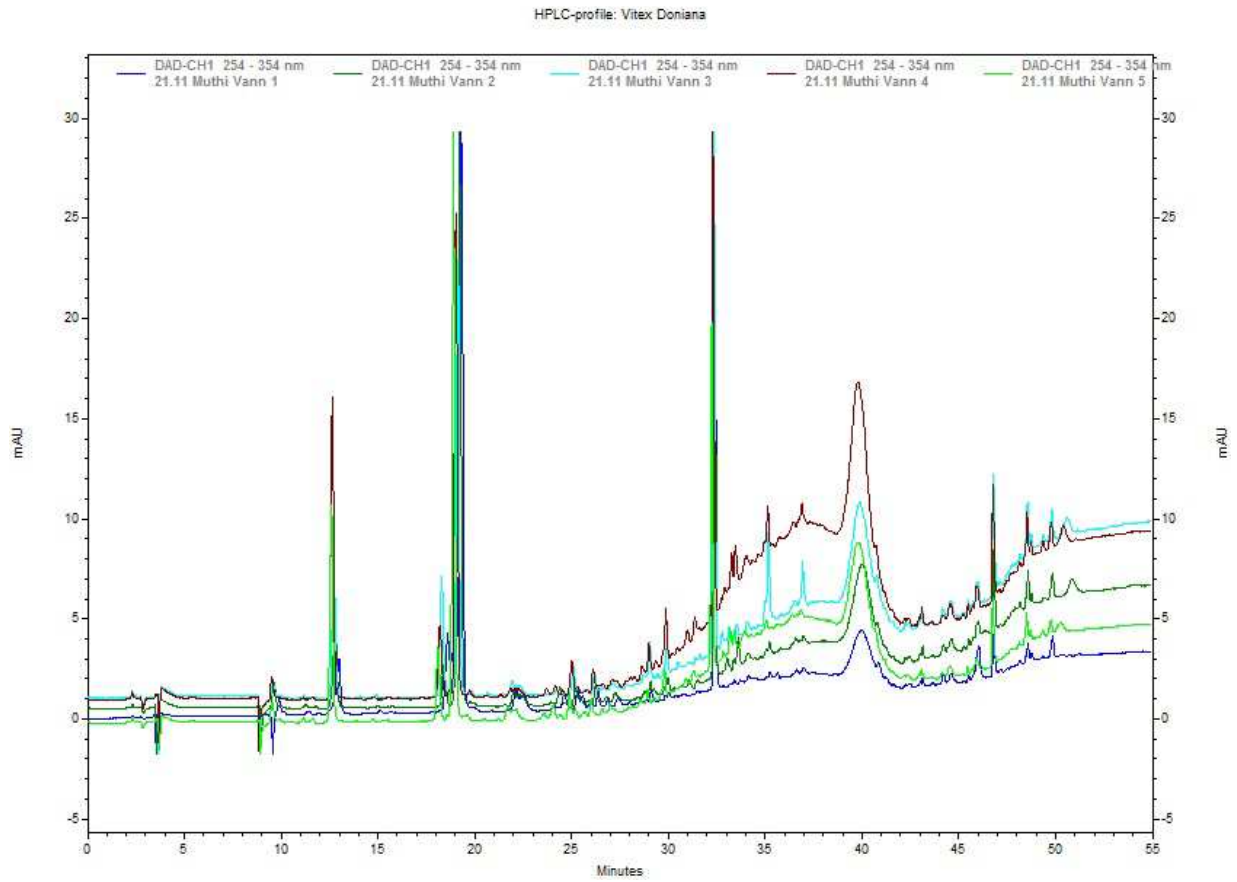




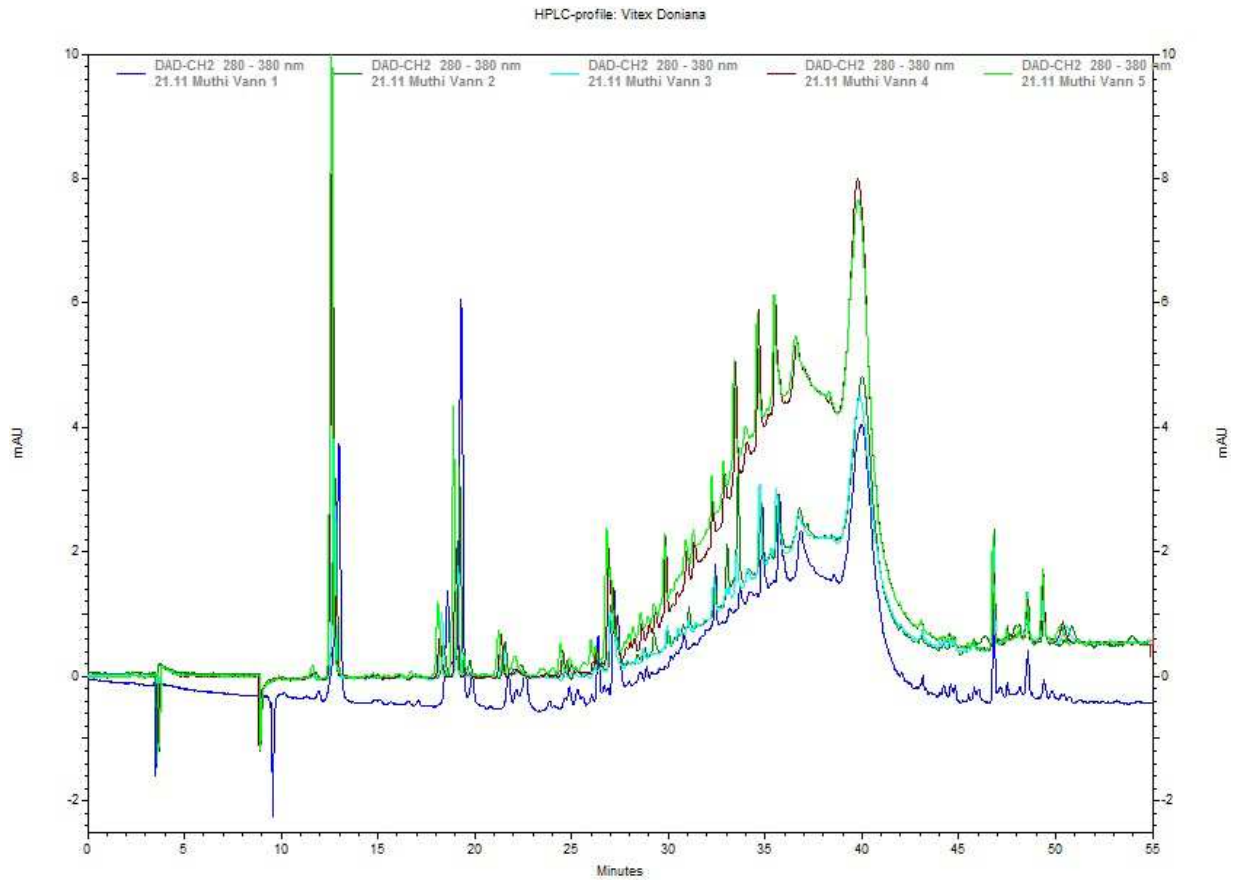
**Chromatogramme3 ; échantillons d'extrait de méthanol à 254 nm.**



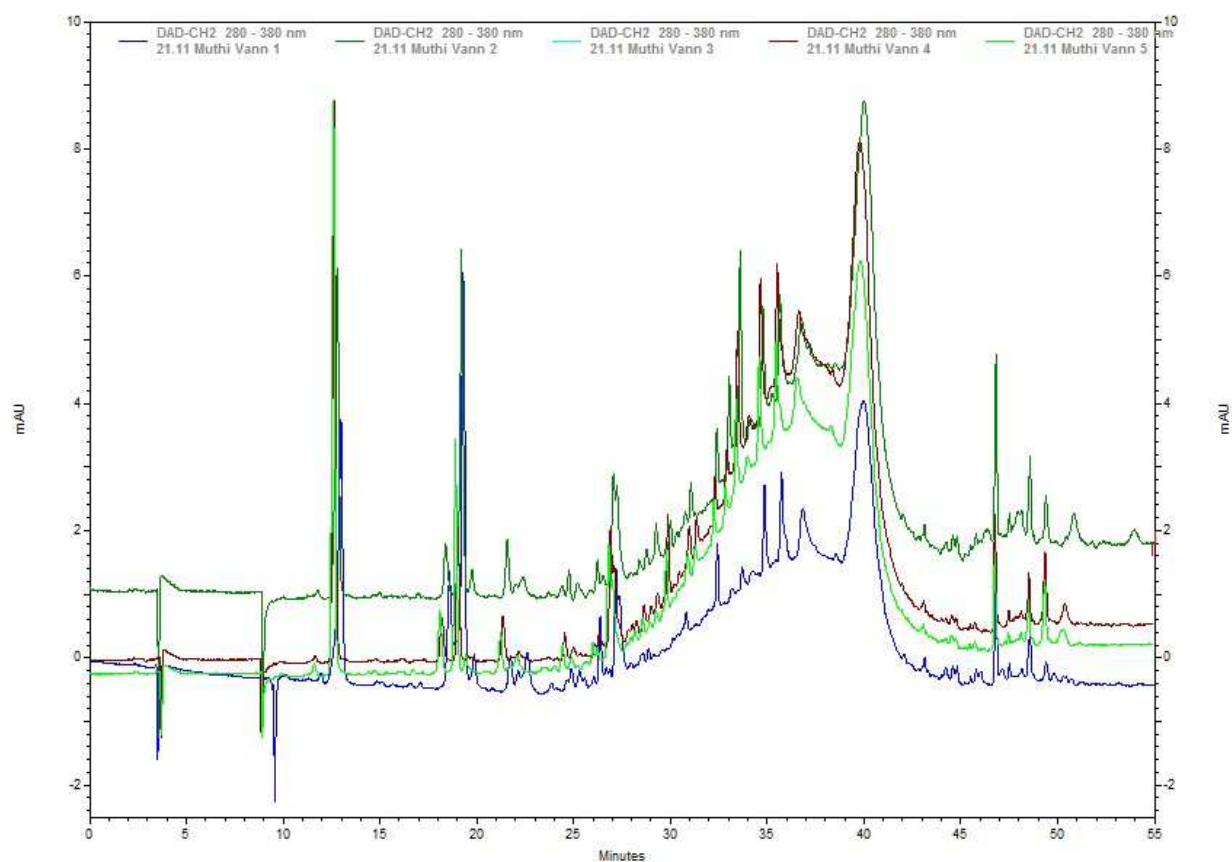
**Chromatogramme4** ; échantillons d'extrait de méthanol à 280 nm.



**Chromatogramme5** ; échantillons d'extrait de l'eau à 254 nm.



**Chromatogramme6 ; échantillons d'extrait de l'eau à 280 nm.**



**chromatogramme supplémentaire des échantillons d'eau détectées à 280 nm est fixé.**

### V. Résultat de quantification des composés phénoliques

**Tableau N°22** : La teneur en composés phénoliques de chaque extrait de la recette calculée à partir de la courbe d'étalonnage et exprimée en milligrammes d'acide gallique équivalent (mg GAE) par 100 grammes de la matière sèche.

<b>Zone de récolte de la recette</b>	<b>Type d'extraits</b>	<b>Teneur en composés phénolique (mg GAE/100g)</b>
<b>Kolokani</b>	Infusé	31.23
	EtOH 70%	24.22
	MeOH 10%	32.76
<b>Tienfala</b>	Infusé	28.56
	EtOH 70%	32.85
	MeOH 10%	34.13
<b>Sikasso</b>	Infusé	30.44
	EtOH 70%	34.53
	MeOH 10%	30.08
<b>Nozombougou</b>	Infusé	34.93
	EtOH 70%	34.85
	MeOH 10%	36.96
<b>Ségou</b>	Infusé	32.15
	EtOH 70%	43.1
	MeOH 10%	36.92

Nous constatons que c'est le macéré EtOH 70% de Ségou et le macéré MeOH 10% de Nozombougou qui ont présenté les teneurs les plus élevés en composés phénoliques soit respectivement **43.1 mg d'GAE/100g** et **36.96 mg d'GAE/100g**

**VI. Tests biologiques**

1. Test antioxydant

**Tableau N°21** : Résultats du test antioxydant par CCM réalisés sur les extraits aqueux, méthanolique, éthanolique du Nitrokoudang dans le système BAW (60 : 15 : 25) après révélation par le DPPH

Echantillon 1 Kolokani	DPPH	Rf
Infusé	Jaune	0,09
	Jaune	0,20
	-	0,61
	-	0,68
Ethanol 70%	-	0,06
	-	0,12
	-	0,19
	-	0,45
	-	0,62
Méthanol à 10%	Jaune	0,06
	Jaune	0,20
	-	0,27
	-	0,65
	-	0,70
Echantillon2 Tienfala		
infusé	Jaune	0,11
	-	0,17
	-	0,22
	-	0,60
	-	0,61
Ethanol 70%	Jaune	0,11
	-	0,18
	-	0,42
	-	0,60
	-	0,65
Méthanol à 10%	Jaune	0,09
	-	0,17
	-	0,59
	-	0,63

Echantillon 3 sikasso	DPPH	Rf
Infusé	Jaune	0,10
	-	0,17
	-	0,59
	-	0,62
Ethanol 70%	Jaune	0,09
	-	0,16
	-	0,59
	-	0,61
Méthanol 10%	Jaune	0,02
	-	0,17
	-	0,60
	-	0,61
Echantillon 4 Nozombougou		
Infusé	Jaune	0,09
	-	0,17
	-	0,61
	-	0,67
	-	0,71
Ethanol 70%	Jaune	0,11
	-	0,18
	-	0,27
	-	0,59
	-	0,71
Methanol 10%	Jaune	0,08
	-	0,19
	-	0,60



Echantillon5	Rf	DPPH
Infusé	0,08	Jaune
	0,17	-
	0,28	-
	0,61	-
	0,67	-
	0,73	-
Ethanol 70%	0,10	Jaune
	0,19	-
	0,61	-
	0,67	-
Méthanol 10%	0,13	Jaune
	0,27	-
	0,62	-
	0,71	-

L'ensemble des extraits du Nitrokoudang a présenté plusieurs taches jaunes.

Les extraits méthanolique et les extraits éthanolique sont plus riches que les extraits aqueux.



**Plaque n°4 : Chromatogramme des extraits aqueux, méthanolique, éthanolique**

**Support : Plaque de Silice G60F<sub>254</sub> en aluminium**

**Dépôt : 10 $\mu$ l**

**Eluant : BAW (60 : 15 : 25)**

**Révéléateur : DPPH**

2. Evaluation de l'activité anti-radicalaire (IC<sub>50</sub>)

**Tableau N°22** Résultats de l'évaluation de l'activité anti-radicalaire réalisés sur les extraits aqueux, méthanolique, éthanolique du Nitrokoudang.

Echantillons			
Designation	Concentration ( $\mu$ g/ml)	% inhibition	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)
Infusé de Nozombougou	5	52,4 $\pm$ 2,3	6,4
	2,5	51,4 $\pm$ 0,9	
	1,5	51,1 $\pm$ 0,0	
Macéré EtOH de Nozombougou	5	49,5 $\pm$ 0,2	27,2
	2,5	50,8 $\pm$ 0,5	
	1,5	49,2 $\pm$ 0,0	

## Thèse de pharmacie

Macéré EtOH de Ségou	5	45,3±1,2	29,1
	2,5	48,4±0,3	
	1,5	47,6±0,5	
Macéré MeOH	5	46,8±0,03	3,4
	2,5	47,2±0,5	
	1,5	47,9±0,3	
Quercétine	0,2	51,2±0,8	3,2
	0,1	29,1±5,3	
	0,05	18,0±5,7	

EtOH= éthanolique

MeOH= méthanolique

Les IC<sub>50</sub> du macéré méthanolique de Ségou et de l'infusé Nozombougou sont les plus importants comparativement à la quercétine qui a servi comme référence.

# Commentaires et discussion

## Thèse de pharmacie

Notre travail a porté sur le contrôle de qualité et l'étude des paramètres phytochimiques d'un médicament traditionnel : le Nitrokoudang utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle au Mali, dont nous avons travaillé sur 5 échantillons récoltés dans différentes localités.

L'examen macroscopique a montré que Nitrokoudang avait une faible granulométrie (poudre fine) et contenait une faible teneur en corps étrangers (0,04%). Alors que l'examen microscopique a révélé sa richesse en tissus vasculaires et en fibres. A notre connaissance aucune étude n'a été menée dans ce sens sur Nitrokoudang.

Au cours de nos extractions, le meilleur rendement a été obtenu avec l'infusé de l'échantillon 4 de Nozombougou soit 20,30% par contre le rendement le plus faible a été obtenu avec le macéré d'éther de pétrole de l'échantillon 2 de Tienfala soit 0,30%.

L'eau semble être un meilleur solvant pour extraire les groupes chimiques majoritaires, avec des taux de substances extractibles allant jusqu'à 18% (échantillon de Ségou).

La teneur en eau par la méthode gravimétrique a été inférieure à 10% dans nos 5 échantillons, ce qui permet d'éviter la fermentation et l'attaque des moisissures et assuré une bonne conservation de nos échantillons.

Les pourcentages les plus élevés en cendres totales ont été obtenus avec l'échantillon n<sup>o</sup>5 Ségou soit 10,41% et l'échantillon n<sup>o</sup>1 Kolokani soit 10,33%, ce qui pourrait expliquer la richesse en éléments minéraux de la recette de ses localités. Pour ce qui est des cendres chlorydriques c'est l'échantillon de Ségou qui a donné le pourcentage le plus élevé avec 1,66% ce qui implique une présence en quantité importante d'éléments siliceux de cette localité par rapport aux autres, et pour les cendres sulfuriques ce sont les échantillons de Kolokani et de Tienfala qui ont donné les pourcentages les plus élevés soit 14,33% et 14% ce qui montre le taux élevé en substances inorganiques de ces localités.

La quantification en composés phénoliques de nos différents échantillons a montré que ce sont les macérés (EtOH 70% de Ségou et MeOH 10% de Nozombougou) qui possèdent les teneurs les plus élevées en composés phénoliques avec respectivement 43,1 mg d'GAE/100g et 36,96 mg d'GAE/100g.

Des études ont montré que l'extrait méthanolique de *S. birrea* contient une quantité importante en composés phénoliques soit 56.10 mg GAE/100 mg [41].

## Thèse de pharmacie

Les travaux de Muanda, (2010) ont montré que les feuilles, les écorces de racine et les écorces de tronc de *Vitex doniana* contenaient respectivement 26 mg GAE/100 mg ; 16,67 mg GAE/100 mg ; 6 mg GAE/100 mg de composés phénoliques [42].

Par ailleurs les fruits de *Vitex doniana* contiennent une quantité importante de composés phénoliques avec 601,40 mg GA/100 g PF [43].

Ceci nous permet de dire que les plantes utilisées pour la recette sont riches en composés polyphénoliques.

Le criblage phytochimique a permis de mettre en évidence dans nos différents échantillons la présence de tanins, d'oses et holosides, d'anthracénosides libres, de leucoanthocyanes, de saponosides, de stérols et triterpènes et de coumarines; ce qui confirme les résultats obtenus par Halima, (2006) et Oussa, (2009). Les flavonoïdes étaient en traces alors que les alcaloïdes, les caroténoïdes et les anthocyanes étaient absents dans nos échantillons [44],[33].

Au cours de la CCM, l'observation à l'UV et la révélation par le Godin et l'anisaldéhyde des chromatogrammes obtenus avec les extraits du Nitrokoudang ont permis de confirmer la présence des tanins, des stérols et triterpènes, en plus la présence de taches rouges après révélation avec Godin pourrait expliquer que le Nitrokoudang contient des flavonoïdes.

L'HPLC montre que nos extraits sont assez similaires. Les profils HPLC révèlent également que la détection à 254 nm et 280 nm donne les sommets les plus intéressants dans les chromatogrammes. Les pics qui apparaissent après 30 minutes dans les chromatogrammes indiquent les proanthocyanidines.

L'étude de l'activité antioxydante effectuée sur plaque de CCM dans le système de solvant BAW(60 :15 :25), a montré que l'ensemble des extraits du Nitrokoudang présente plusieurs taches jaunes sur fond violet qui pourrait expliquer le pouvoir antioxydant de cette recette.

Pour l'évaluation de l'activité antioxydante, nous avons choisi l'infusé et le macéré éthanolique de Nozombougou, les macérés éthanolique et méthanolique de Ségou qui étaient qualitativement les plus riches en substances antiradicalaires. Parmi ces extraits la meilleure activité antioxydante a été obtenue avec le macéré méthanolique de Ségou et l'infusé de Nozombougou dont les IC<sub>50</sub> étaient respectivement 3,4µg/ml et 6,4µg/ml.

## Thèse de pharmacie

D'autre part l'extrait méthanolique de l'écorce de *Sclerocarya birrea* a donné une  $IC_{50}=2.16 \mu\text{g/ml}$  [45]. L'extrait aqueux des feuilles fraîches de *Vitex doniana* produit une inhibition plus élevée qui n'est pas significativement différente ( $p > 0,05$ ) de la vitamine C [46]. Par ailleurs, il a été trouvé une  $IC_{50}= 2,9 \mu\text{g/ml}$  dans l'extrait méthanolique des écorces de tronc et les écorces de racines de *Vitex doniana* [42]. Nos résultats concordent avec des travaux antérieurs. L'activité antioxydante de nos extraits pourrait s'expliquer aussi par leur richesse en substances polyphénoliques comme les tanins, les leucoanthocyanes, les flavonoïdes qui sont capables de piéger les radicaux libres ayant un rôle dans la pathologie de l'HTA notamment l'athérome. Les constituants à activité antioxydante empêcheraient également le dépôt de graisse dans les artères. Ils rentreraient ainsi dans l'arsenal thérapeutique pour la lutte contre l'artériosclérose qui constitue un facteur favorisant de l'HTA. Les tanins retrouvés dans la recette, ont des propriétés vasoconstrictrices sur les petits vaisseaux, ils sont reconnus pour leurs propriétés d'augmentation de la résistance capillaire, du tonus veineux et de la stabilité du collagène. Ces tanins ont des activités inhibitrices de la décarboxylase, de l'élastase et de l'enzyme de conversion d'angiotensine[47]. Ceci pourrait être bénéfique dans le traitement de l'HTA.

# CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS



## **CONCLUSION:**

A l'issue de nos travaux; nous dirons que la recette Nitrokoudang est riche en tanins, leucoanthocyanes et flavonoïdes qui lui confèrent des propriétés antioxydantes. La faible teneur en eau dans cette recette lui permettra une bonne conservation. Le profil HPLC et la faible teneur en corps étrangers montrent la pureté de Nitrokoudang. Le macéré éthanolique de Ségou était la plus riche en composés phénoliques et la meilleure activité antioxydante a été obtenue avec le macéré méthanolique de Ségou. Donc pour d'amples travaux sur la recette, il serait préférable de faire la préparation de la poudre avec les plantes de la localité de Ségou.

Ces données pourraient expliquer la qualité et l'utilisation traditionnelle de Nitrokoudang dans la prise en charge traditionnelle de l'HTA.

## **RECOMMANDATIONS**

### **Au DMT :**

- Améliorer la qualité des équipements du laboratoire.
- Penser à la relève des techniciens du laboratoire.
- Effectuer des essais cliniques sur la recette Nitrokoudang issue des plantes de la localité de Ségou.

### **Au ministère de la santé :**

- S'investir davantage dans la promotion et la valorisation des plantes médicinales.
- Faire une enquête épidémiologique nationale sur l'HTA.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Wikipedia.org le 16-11-2013
2. Kearney P.M., Reynolds Munter M., Whelton pk.P. global burden of hypertension analysis of world wide data, the lanced 15 janvier 2005, vol 265, No9455, 217-2.
3. Lawes C M.M., Vander Hoorn. S., Rodgers A. Lancet 2008, Global burden of blood-pressure-related disease, 2001, 371:1513-1518.
4. Brown M.A., Buddle M.L., Martin A. 2001, is resistant hypertension really resistant? Am J Hypertens 14:1263–1269.
5. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. 2008, Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research Circ, 117: 510-526.
6. WHO Bulletin OMS. Vol 72 1994.
7. Kessler M. 1998, Insuffisance rénale chronique la revue de praticien, 48 :1457-63.
8. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé 2013;91:242-243.
9. Guindo I. 2006, Etude du traitement traditionnel de l'HTA au Mali. Thèse de pharmacie, à la FMPOS, Bamako, 139p.
10. OMS Communiqué de presse *19 mai 2008. Genève - Statistiques sanitaires mondiales.*
11. Koné S. 2009, Epidémiologie de l'hypertension artérielle dans le service de cardiologie A du CHU Point G (de 2004 à 2006). Thèse de Médecine. Bamako. FMPOS – Université de Bamako, 69p.
12. <http://www.unifr.ch> le 16-11-2013.
13. Silbernag S. et Lang F. 2002, Atlas de Physiopathologie. France, Flammarion Medecine Science-2000, 1<sup>ER</sup> edition français, 2<sup>E</sup> tirage, 400pages.
14. Chamontin B., Salvador M. 1999, Hypertension artérielle secondaire d'origine surrénalienne, Encycl Med Chir Cardiologie Angéiologie, 11-301-F-10 : 1-10.
15. Gloviczki M.L., Glockner J.F., Lerman L.O., McKusick M.A., Misra S., Grande J.P., Textor S.C. 2010, Preserved oxygenation despite reduced blood flow in poststenotic kidneys in human atherosclerotic renal artery stenosis Hypertension, 55:961-966.

## Thèse de pharmacie

16. Scientific Committee on Food, Opinion of the SCFOF on Glycyrrhizinic Acid and its Ammonium Salt (SCF/CS/ADD/EDUL/225 Final) , dans Opinion of the SCFOF, 4 April 2003, p 1-41.
17. Letac B. Pathologie cardio-vasculaire. Imprimé en France septembre 1994, 512pages.
18. HAS. Recommandations professionnelles - Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées, Argumentaire, mai 2007. p23-25.
19. Agnes Machnik et coll. 3 May 2009, Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C–dependent buffering mechanism, nature medicine, 15: 545 – 552.
20. Michel G. Professeur Chef de service Cardiologie générale et interventionnelle, HTA CHU de Toulouse, Publié le 24/10/2008 à 14h56, mis à jour le 03/02/2009 à 16h02.
21. Horvath K., Jeitler K., Siering. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients, systematic review and meta-analysis, Arch Int Med, 2008; 168:571-580.
22. He F.J., Markandu N.D., MacGregor G.A. 2005, Modest salt reduction lowers blood pressure in isolated systolic hypertension and combined hypertension, 46:66–70.
23. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E. 1997, A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure, DASH Collaborative Research Group, N Engl J Med, 336:1117–1124.
24. Ried K., Sullivan TR., Fakler P., Frank O.R., Stocks N.P. 2012, Effect of cocoa on blood pressure, Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 8. Art. N°: CD008893. DOI:10.1002/14651858.CD008893.
25. Whelton S.P., Chin A., Xin X., He J. 2002, Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials, Ann Intern Med, 136:493–503.
26. Thomas M.C. 2000, Diuretic, ACE inhibitors and NSAIDs - the triple whammy, Med J Aust, 184–185.
27. Waagstein F., Hjalmarson Å., Varnauskas E., Wallentin I. 1975, Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy, 37:1022–1036.
28. Brophy J.M., Joseph L., Rouleau J.L. 2001, Beta-blockers in congestive heart failure, A Bayesian meta-analysis, Ann Intern Med, 134:550–560.

## Thèse de pharmacie

29. Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Abrogast P.G et al. 2006, Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors, *N Engl J Med*, 354:2443-51.
30. Li D.K., Yang C., Andrade S., Tavares V., Ferber J.R. 2011, maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations: a retrospective cohort study, *BMJ*, 343:59-31.
31. Arama R. 1988, Contribution au traitement traditionnel de l'hypertension artérielle. Thèse de pharmacie, Bamako, FMPOS – Université de Bamako.
32. Tagara S. 2012, Essais sur un Médicament Traditionnel Amélioré à base des calices de *Hibiscus sabdariffa* utilisé contre l'hypertension artérielle : formulation et dénomination commerciale, these de pharmacie, U.S.S.T de Bamako, 130p.
33. Dembélé O. 2009, Etude de la phytochimie et de L'activité diurétique de *Hibiscus sabdariffa* et de la recette Nitrokundang dans le traitement traditionnel de l'hypertension artérielle au Mali. these de pharmacie, à la FMPOS, Bamako, 117p.
34. *African Journal of Biotechnology*. 16 Octobre 2006, Vol 5 (20), pp 1929-1935.
35. Ladeji, *Nigerian Journal of Natural Products and Medicine*, Vol 1 (1997).
36. *Journal of American Science*. 2010, 6(12):8-12. (ISSN: 1545-1003).
37. Ojewole J.A. 2004, Evaluation of the analgesic, anti-inflammatory and antidiabetic properties of *Sclerocarya birrea* (A. RICH) Hochst stem-bark aqueous extract in mice and rats *phytother Res*, 18(8): 601-608.
38. Braca A., Politi M., Sanogo S.H., Morelli I., Pizza C., Tommasi N. 2003, Chemical composition and antioxidant activity of phenolic compounds from wild and cultivated *Sclerocarya birrea* (Anacardiaceae) leaves, *J agric food chem*, 1(23): 6689-6695.
39. Cheynier V.V., Souquet J.M., Fulcrand H., Sarni P., Moutounet M. 8 juillet 1998, Stabilisation tanins – anthocyanes, IPV-INRA – Unité de Recherche des Polymères et des Techniques physico-chimiques, place Viala – 34060 Montpellier.
40. Singleton V.L and Rossi J.A. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents, *American Journal of Enology and Viticulture* 16-144.
41. Bangou M.J., Kiendrebeogo M., Meda N.T., Coulibaly A.Y., Compaoré M., Zeba B., Millogo-Rasolodimby J, Nacoulma O.G. 15Jan2011, Evaluation of enzymes inhibition activities of medicinal plant from Burkina Faso, 14(2): 99-105.

## Thèse de pharmacie

42. Muanda F.N. le 25 novembre 2010, Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques, thèse de doctorat en chimie organique, à l'Université Paul Verlaine-Metz, 294p.
43. Charles O. Ochieng et Brian O. Nandwa. 2010, Composition proximité, phénolique contenu et antioxydants Activités de Three Black Plum (*Vitex* sp.) Fruits: Résultats préliminaires, 8(3): 118-125.
44. Karadji A.H. 2006, Etude de la phytochimie et des activités biologiques de deux Recettes utilisées dans le traitement traditionnel de l'Hypertension artérielle au Mali. Thèse de Pharmacie, à la FMPOS, Bamako, 116p.
45. Mousinho N.M., Van Tonder J.J., Steenkamp V. Sep 2013, In vitro anti-diabetic activity of *Sclerocarya birrea* and *Ziziphus mucronata*, 8(9):1279-84.
46. Agbafor K.N., Nwachukwu N. 2011 Apr 18, Phytochemical Analysis and Antioxidant Property of Leaf Extracts of *Vitex doniana* and *Mucuna pruriens*, *Biochem Res Int.* 2011; 2011:459839. doi: 10.1155/2011/459839.
47. Bruneton Jean. 1993, Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. 2<sup>ème</sup> édition TEC, Paris; p915.

# ANNEXE

## ANNEXE

### Composition des réactifs :

#### Réactif de MAYER

Iodure de potassium .....	25 g
Chlorure mercurique .....	6,77 g
Eau distillée qsp .....	500 ml

#### Réactif de DRAGENDORFF

Nitrate de bismuth pulvérisé .....	20,80 g
Iode.....	38,10 g
Iodure de sodium anhydre .....	200 g
Eau distillée qsp .....	1000 ml

Agiter pendant 30 mn.

#### Réactif de GUIGNARD (papier picrosodé)

Acide picrique .....	1 g
Carbonate de Sodium .....	10 g
Eau distillée .....	100 ml

#### Réactif de KEDDE

Acide dinitro 3, 5 benzoïque .....	1 g
Ethanol à 95° qsp.....	100ml

#### Réactif de RAYMOND MARTHOUD

1-3dinitrobenzène .....	1 g
Ethanol à 96° qsp.....	100 ml

#### Réactif de BALJET

Acide picrique .....	1 g
Ethanol 50° qsp .....	100 ml

#### Réactif de FEHLING

Solution A: CuSO <sub>4</sub> .....	35 g
Eau distillée: .....	500 ml
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .....	5 ml

Laisser refroidir et compléter à un litre avec l'eau distillée.



## Thèse de pharmacie

Solution B: Sel de Seignette ..... 150 g

Eau distillée ..... 500 ml

Refroidir et ajouter 300 ml de lessive non carbonaté et compléter à un litre avec l' eau distillée.

NB: mélanger les deux solutions à volume égale au moment de l'emploi.

### Réactif de GODIN

Solution A: Vanilline..... 1 g

Ethanol à 95 % ..... 1000 ml

Solution B: Acide perchlorique..... 3 ml

Eau distillée..... 100 ml

Mélanger les deux solutions au moment de l'emploi ensuite pulvériser les plaques avec une

Solution de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à 10%.

### Anisaldehyde

Acide acétique.....20ml

Méthanol.....85ml

Acide sulfurique.....10ml

### Réactif du DPPH

1,1 diphényl 2 picrylhydrazyle en solution méthanolique.....2 mg/ml

**Le réactif de Folin-Ciocalteu** est un acide de couleur jaune, constitué de polyheterocycles acides contenant l'acide phosphotungstique H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> et l'acide phosphomolybdique H<sub>3</sub>Mo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>P dont la réaction est :

Oxydation des phenolates --> reduction des polyheterocycles --> formation d'un complexe molybdene(Mo<sub>8</sub>O<sub>23</sub>)-tungstene (W<sub>8</sub>O<sub>23</sub>) stable qui absorbe fortement à une longueur d'onde de 765 nm

# FICHE SIGNALÉTIQUE

## FICHE SIGNALÉTIQUE:

**Prénom :** BOKARY

**Nom :** KATILÉ

**Titre de thèse :** Contrôle de qualité et étude des paramètres phytochimiques d'un médicament traditionnel : le Nitrokoudang utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle au Mali

**Année de soutenance :** 2013-2014

**Ville de soutenance :** Bamako

**Pays d'origine :** Mali

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie au POINT G

**Secteur d'intérêt :** Médecine Traditionnelle, Hypertension artérielle.

### Résumé :

Notre travail a porté sur le contrôle de qualité et étude des paramètres phytochimiques d'un médicament traditionnel : le Nitrokoudang utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle au Mali. Nous avons travaillé sur 5 échantillons dont les matières premières ont été récoltées dans différentes localités (Kolokani ,Tienfala ,Sikasso ,Nozombougou ,Ségou).

Les études phytochimiques par les réactions colorées et par chromatographie sur couche mince, ont permis de mettre en évidence la présence des flavonoïdes, des tanins, des leucoanthocyanes, des saponosides, des stérols et triterpènes. Le test de l'activité antiradicalaire a donné des taches jaunes sur fond violet, indiquant la présence de substances à activités antiradicalaires dans tous les extraits et parmi ces extraits la meilleure activité antioxydante a été obtenue avec le macéré méthanolique de Ségou et l'infusé de Nozombougou.

La quantification en composés phénoliques de nos différents échantillons a montré que c'est le macéré EtOH 70% de Ségou et le macéré MeOH 10% de Nozombougou qui possèdent les teneurs les plus élevées en composés phénoliques. L'analyse par HPLC du Nitrokoudang, nous a révélé que nos extraits sont assez similaires.

A l'issue de nos travaux ; nous pouvons dire que l'échantillon de Ségou est la plus riche en composés phénoliques et présente la meilleure activité antioxydante.

**Mots clés :** contrôle de qualité ; phytochimie ; hypertension ; médicament traditionnel

## 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!