

MINISTRE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple – Un But – Une

Foi

UNIVERSITE DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie
et d'Odonto-Stomatologie

Année Universitaire 2005 - 2006

N°...../

THESE

EVALUATION DE *COCHLOSPERMUM
TINCTORIUM, ENTADA AFRICANA* ET
COMBRETUM MICRANTHUM DANS LE
TRAITEMENT DES HEPATITES A
BAMAKO.

Présentée et soutenue publiquement le 2005

devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie
et d'Odonto-Stomatologie du Mali

Par **Mr. Oumar SANGARE**

Pour obtenir le **Grade de DOCTEUR EN PHARMACIE**
(Diplôme d'Etat)

JURY

Président du jury : Professeur Amadou DIALLO
Membre du Jury : Docteur Sergio GIANI
Co-Directeur de thèse : Professeur Anatole TOUNKARA
Directeur de thèse : Professeur Drissa DIALLO

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

ADMINISTRATION

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

LES PROFESSEURS HONORAIRES

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

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE RT SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

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

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr. Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
----------------------	---------------

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

3. MAITRES DE CONFERENCES

M ^{me} SY Aïda SOW	Gynéco – Obstétrique
Mr. Salif DIAKITE	Gynéco - Obstétrique

4. MAITRES ASSISTANTS

M ^{me} DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco – Obstétrique
Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco – Obstétrique
Mr. Sadio YENA	Chirurgie Générale et Thoracique
Mr. Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr. Issa DIARRA	Gynéco - Obstétrique

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

M ^{me} Diénéba DOUMBIA	Anesthésie – Réanimation
Mr. Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr. Sékou SIDIBE	Orthopédie – Traumatologie
Mr. Abdoulaye DIALLO	Anesthésie – Réanimation
Mr. Tiéman COULIBALY	Orthopédie – Traumatologie
M ^{me} TRAORE J. THOMAS	Ophthalmologie
Mr. Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr. Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr. Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mr. Adama SANGARE	Orthopédie – Traumatologie
M ^{me} TOGOLA Fanta KONIPO	O.R.L.
Mr. Sanoussi BAMANI	Ophthalmologie
Mr. Doulaye SACKO	Ophthalmologie
Mr. Ibrahim ALWATA	Orthopédie – Traumatologie
Mr. Lamine TRAORE	Ophthalmologie
Mr. Mady MAKALOU	Orthopédie – Traumatologie
Mr. Aly TEMBELY	Urologie
Mr. Niani MOUNKORO	Gynécologie – Obstétrique
Mr. Tiemoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr. Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr. Mohamed KEITA	O.R.L.

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr. Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr. Siné BAYO	Anatomie – Pathologie – Histoembryologie
Mr. Amadou DIALLO	Biologie
Mr. Moussa HARAMA	Chimie Organique

Mr. Ogobara DOUMBO

Parasitologie – Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr. Yénimégué Albert DEMBELE

Chimie Organique

Mr. Anatole TOUNKARA

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

Mr. Amadou TOURE

Histoembryologie

Mr. Flabou BOUGOUDOOGO

Bactériologie - Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr. Bakary M. CISSE

Biochimie

Mr. Abdourahamane MAIGA

Parasitologie

Mr. Adama DIARRA

Physiologie

Mr. Mamadou KONE

Physiologie

Mr. Massa SANOGO

Chimie Analytique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr. Mahamadou CISSE

Biologie

Mr. Sékou F. M. TRAORE

Entomologie Médicale

Mr. Abdoulaye DABO

Malacologie, Biologie Animale

Mr. Abdourahamane TOUNKARA

Biochimie

Mr. Ibrahim I. MAIGA

Bactériologie – Virologie

Mr. Moussa Issa DIARRA

Biophysique

Mr. Amagana DOLO

Parasitologie

Mr. Kaourou DOUCOURE

Biologie

Mr. Bouréma KOURIBA

Immunologie

Mr. Souleymane DIALLO

Bactériologie – Virologie

Mr. Cheick Bougadari TRAORE

Anatomie – Pathologie

Mr. Youssouf COULIBALY

Anesthésie – Réanimation

Mr. Samba Karim TIMBO

O.R.L.

Mr. Lassana DOUMBIA

Chimie Organique

5. ASSISTANTS

Mr. Mounirou BABY

Hématologie

Mr. Mahamadou A. THERA

Parasitologie

Mr. Mangara M. BAGAYOGO

Entomologie Moléculaire Médicale

Mr. Guimogo DOLO

Entomologie Moléculaire Médicale

Mr. Abdoulaye TOURE

Entomologie Moléculaire Médicale

Mr. Djibril SANGARE

Entomologie Moléculaire Médicale

Mr. Moctar DIALLO

Biologie – Parasitologie

Mr. Boubacar TRAORE

Immunologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr. Abdoulaye Ag RHALY

Médecine Interne

Mr. Mamadou K. TOURE

Cardiologie

Mr. Mahamane MAIGA

Néphrologie

Mr. Baba KOUMARE

Psychiatrie, **Chef de D.E.R.**

Mr. Moussa TRAORE

Neurologie

Mr. Issa TRAORE	Radiologie
Mr. Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr. Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr. Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr. Moussa Y. MAIGA	Hépatologie – Gastro – Entérologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

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

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr. Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr. Mamady KANE	Radiologie
M ^{me} Tatiana KEITA	Pédiatrie
M ^{me} TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr. Adama D. KEITA	Radiologie
M ^{me} SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
M ^{me} Habibatou DIAWARA	Dermatologie

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

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

5. ASSISTANT

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

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

Mr. Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr. Gaoussou KANOUE	Chimie Analytique, Chef de D.E.R.

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr. Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique
Mr. Drissa DIALLO	Matières Médicales

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr. Boulkassoum HAIDARA	Législation
Mr. Elimane MARIKO	Pharmacologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr. Benoît KOUMARE	Chimie Analytique
Mr. Alou KEITA	Galénique
Mr. Ababacar I. MAIGA	Toxicologie
Mr. Yaya KANE	Galénique

5. ASSISTANTS

M ^{me} Rokia SANOGO	Pharmacognosie
Mr. Saïbou MAIGA	Législation
Mr. Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

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

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr. Moussa A. MAIGA	Santé Publique
---------------------	----------------

3. MAITRE DE CONFERENCES

Mr. Sanoussi KONATE	Santé Publique
---------------------	----------------

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr. Bocar G. TOURE	Santé Publique
Mr. Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr. Hamadoun SANGHO	Santé Publique
Mr. Massambou SACKO	Santé Publique

Mr. Alassane A. DICKO

Santé Publique

5. ASSISTANTS

Mr. Samba DIOP

Anthropologie Médicale

Mr. Seydou DOUMBIA

Epidémiologie

Mr. Oumar THIERO

Biostatistique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr. N'Golo DIARRA

Botanique

Mr. Bouba DIARRA

Bactériologie

Mr. Salikou SANOGO

Physique

Mr. Bokary Y. SACKO

Biochimie

Mr. Boubacar KANTE

Galénique

Mr. Souleymane GUINDO

Gestion

M^{me} DEMBELE Sira DIARRA

Mathématiques

Mr. Modibo DIARRA

Nutrition

M^{me} MAIGA Fatoumata SOKONA

Hygiène du milieu

Mr. Mahamadou TRAORE

Génétique

Mr. Yaya COULIBALY

Législation

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA

Bromatologie

Pr. Babacar FAYE

Pharmacodynamie

Pr. Eric PICHARD

Pathologie Infectieuse

Pr. Mounirou CISSE

Hydrologie

Pr. Amadou Papa DIOP

Biochimie

DEDICACES

À Allah, le tout Puissant à Qui je rends grâce pour m’ avoir donné la force d’ accomplir ce travail.

À mes grands parents IN MEMORIAM

À mon père: Karamoko Sangaré

Ce travail est le fruit de tes efforts, de tes sages conseils et de ta grande patience

À mes maman : Mariam Diallo, Fatoumata Diallo, Batoƙoma Diarra.

Vos prières et bénédictions m’ ont accompagné tous les jours de mes études ; combien long, long a été ce chemin dont j’ atteins le but aujourd’ hui et ceci grâce à vos encouragements. Que ce travail fasse votre fierté et reflète votre image.

À mes frères et sœurs :

Yacouba, Mahamadou, Salia, Bafoulatié, Djakarydia, Fatoumata, Aminatou, Assanatou,

En reconnaissance de vos soutiens moraux, fraternel, financier dont j’ ai bénéficié tout au long de ce travail. Par cela, vous avez chacun apporté votre pierre à cet édifice.

Il fut un moment où nous étions tous ensemble, où nous partageons tous ensemble. Aujourd’ hui, les exigences de la vie professionnelle nous ont dispersé. Mais je sais que même si les océans nous séparent, nous dormons sous les mêmes cieux.

Restons toujours tolérants, travailleurs et très unis.

À mes Oncles et Tantes

Pour Vos soutiens

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent tout particulièrement à :

A l'ONG "Antenna Technologie"

Pour sa participation financière et technique à la réalisation de ce travail.

Au Dr Mamadou Ouane

Vous avez toujours participé à la réalisation de ce travail malgré vos multiples préoccupations.

A mes camarades interne du DMT

Judith Mogodé, Sory Diallo, Boubacar souley, Aminata Keïta, Aïssata Diallo, Amadou Diallo, Moussa Doumbia, Yaya Togora, Patricia Nikiema, Fatoumata Ouattara, Nouhoum Coulibaly, Sandrine M Fotsing.

Que dieu vous aide à prospérer tout au long de votre carrière.

A la promotion "BOUBACAR CISSE"

Pour les moments agréables et mémorables passés ensemble tout au long de nos 6 ans.

A tous les personnels de l'entreprise SIEF- SARL "Système Informatique Electronique et Froid" : Soumaïla Keïta, Ousmane Keïta, Ibrahim keïta, Fousseyni Coulibaly, Aliou Maïga.

Pour votre sens de solidarité, votre apport matériel et votre patience à la réalisation de ce travail.

Au Dr Djeneba Sidibé, à son mari Youchaou Traoré et à tous les personnels de l'Officine Carrefour N'tomikorobougou :

Boubacar Djeng, Moriba Diawara, Batourou Niaré, Fatoumata Traoré pour la bonne collaboration.

Au pharmacien de l'Officine Lassana Samaké : Dr Abdou doumbia

Pour votre soutien financier et vos conseils.

Au Docteur Syndy Berthé au LNS (Laboratoire National de Santé)

Pour tout ce que tu as fait pour moi.

Au Docteur Ibrahima Douaré et Monsieur Camara

pour leur participation à cette étude.

MENTION SPECIALE

À l'université d'OSLO (Norvège) pour son soutien matériel et financier à travers le projet CNRST-NUFU plantes médicinales.

Au Professeur Drissa DIALLO

Aux Dr Rokja Sanogo et Sergio Giani pour votre disponibilité et vos encouragements.

Au Dr Mamadou Ouane pour son encouragement, son degré d'amitié.

À Modibo Doumdia pour sa participation et sa bonne collaboration.

À Oumar Samaké dit "Marocain" pour son amitié.

LISTE DES ABREVIATIONS ET FORMULES CHIMIQUE

ADN	Acide désoxyribonucléique
AgHBS	L'antigène à la surface du virus de l'hépatite B
ARN	Acide ribonucléique
BAW	Butanol-Acide acétique-Eau
CCl₄	Tétrachlorure de carbone
CCM	Chromatographie sur couche mince
CHCl₃	(chloroforme)
cm	centimètre
CNTS	Centre National de Transfusion Sanguine
C.T	<i>Cochlospermum tinctorium</i> ,
DMT	Département de Médecine Traditionnelle
E. A	<i>Entada africana</i>
EtOH	Ethanol
F C. M	Feuille de Combretum micranthum
FeCl₃	Chlorure ferrique
g	gramme
GOT	Glutamate oxaloacétate transaminase
GPT	Glutamate pyruvate transaminase
HCl	Acide chlorhydrique
HCV	Virus de l'hépatite C
H₂SO₄	Acide sulfurique
IgM	Immunoglobuline de type M
IST	Infections sexuellement transmissibles
Kg	Kilogramme
KI	Iodure de potassium

KOH	Hydroxyde de potassium
LAK	Lymphokine activated killer
Mg	Magnésium
mg	milligramme
ml	millilitre
mm	millimètre
MTA	Médicament traditionnel amélioré
NH₄OH	Ammoniaque
NK	Natural killer
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAL	Phosphatase alcaline
R C.T	Racine de <i>Cochlospermum tinctoriu</i>
R E.A	Racine de <i>Entada africana</i>
SbCl₃	Trichlorure d'antimoine
TiL	Tumor infiltrated lymphocyte
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHD	Virus de l'hépatite D
VHE	Virus de l'hépatite E

SOMMAIRES

1 INTRODUCTION	1
2 MOTIVATIONS	3
3	
OBJECTIFS	4
PREMIERE PARTIE	
GENERALITES	5
1 Rappel sur les hépatites.....	5
1.1	
Epidémiologie.....	5
1.2	
Physiopathologie.....	7
1.2.1 Les virus.....	7
1.2.2 Pathologie hépatique.....	9
1.2.2.1 <u>Hépatites virales</u>	
<u>aiguës</u>	<u>9</u>
1.2.2.2 <u>Hépatites virales</u>	
<u>chroniques</u>	<u>11</u>
1.3 Traitements des hépatites virales.....	12
1.3.1 Traitement préventif.....	12
1.3.2 Traitements	
curatifs.....	15
1.3.2.1 <u>Molécules</u>	
<u>synthétiques</u>	<u>15</u>

1.3.2.2 Quelques molécules d'origine végétales	18
1.3.2.3 Quelques plantes africaines utilisées dans le traitement des hépatites.....	22

DEUXIEME PARTIE

TRAVAUX

ANTERIEURS23

2. Monographie de <i>Cochlospermum tinctorium</i> , <i>Entada africana</i> et <i>Combretum micranthum</i>	23
2. 1 <i>Cochlospermum tinctorium</i> A. Rich.....	23
2. 2 <i>Entada africana</i> (Guill et Perr).....	31
2. 3 <i>Combretum micranthum</i> G. Don.....	39

TROISIEME PARTIE

TRAVAUX

PERSONNELS.....48

1.METHODOLOGIE.....48

1.1Caractères botaniques.....	49
1.1.1 Matériel végétal.....	49
1.1.2 Caractères organoleptiques et macroscopiques.....	49

1.1.3 Caractères microscopiques.....49

1.2 Réactions générales de caractérisation.....	50
---	----

1.2.1 Substances polyphénoliques..... 50

1.2.2 Dérivés anthracéniques.....52

1.2.3 Recherche des stérols et triterpènes, des caroténoïdes53

1.2.4. Hétérosides cardiotoniques.....54

1.2.5 Saponosides (indice de mousse).....55

1.2.6 Autres caractérisations.....55

1.3 Chromatographie sur couche mince.....56

1.4 Préparation des médicaments à base de <i>C. tinctorium</i>, <i>E. africana</i>, <i>C. micranthum</i>.....	58
1.4.1 Contrôle de qualité des matières premières.....	58
1.4.2 Conditionnement.....	66
1.5 Gestion du stock des médicaments.....	68
1.6 Dispensation des médicaments.....	68
1.6.1 Consentement éclairé.....	68
1.6.2 Schéma thérapeutique.....	69
1.6.3 Dispensation randomisée des médicaments aux patients inclus dans l'étude.....	71
1.7 Suivi des paramètres biologiques	72
1.7.1 Population d'étude.....	72
1.7.2 Dosages des transaminases et de bilirubine totale Transaminases	72
1.7.3 Analyse des données.....	72
2. Résultats	73
2.1 Résultats des Caractères botaniques.....	73
2.1.1 Caractères macroscopiques et organoleptiques.....	73
2.1.2 Caractères microscopiques.....	74
2.2 Résultats des réactions de caractérisations.....	77
2.2.1 Réactions en tubes.....	77
2.2.2 Chromatographie Sur couche mince.....	78
2.3 Résultats de contrôle de qualité des matières premières.....	80
2.3.1 Contrôle macroscopique.....	80
2.3.2 Dosage.....	81
2.3.3 Contrôle microbiologique.....	81
2.4 Stock des médicaments.....	82
2.5 Présentation des médicaments.....	83
2.6 Résultats des paramètres biologiques.....	86
2.6.1 Répartition des patients selon le sexe et le type de traitement.....	86

2.6.2 Analyse des paramètres biologiques.....	87
2.6.3. Analyse des traitements effectués par les patients.....	88
2.6.4 Suivi des paramètres biologiques en fonction du temps de traitement.....	89
3 COMMENTAIRES ET	
DISCUSSIONS.....	97
CONCLUSION.....	103
RECOMMANDATION.....	104
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
ANNEXES	
RESUME	
SERMENT DE GALIEN	

1. INTRODUCTION

L'hépatite est une «inflammation du foie». Elle est causée le plus souvent par des infections virales, mais également par des substances toxiques (alcool, certains médicaments), des maladies auto-immunes et des infections parasitaires ou bactériennes. En parlant d'hépatite virale, on fait principalement référence aux hépatites A, B, D (delta), non A, non B, au sein desquelles le virus C a une place prépondérante.

Les hépatites à virus B et C en devenant chronique, favorisent le développement de cirrhose puis de cancers primitifs du foie (hépatocarcinomes).

Au niveau mondial, l'O.M.S. estime que 170 millions de personnes environ, soit 3 % de la population, sont infectées par le VHC et exposées au risque de cirrhose et de cancer du foie (<http://www.Who.int/inf-fs/fv/am164.html>).

La séoprévalence du VHC varie en Afrique de 0,26 % en Afrique du Sud à 13,5 % en Egypte (Soni et al., 1996 ; Darwich et al., 1993), au Mali elle varie de 2 à 5,4 % chez les donneurs de sang et est estimée à 2,37 % chez les femmes enceintes (Chen et al., 1990 ; Dembélé, 1999).

Quant à l'hépatite B, l'O.M.S. estime à deux milliards le nombre de personnes infectées y compris 400 millions de porteurs chroniques dont 60 millions en Afrique (<http://www.Who.int/inf-fs/fv/am164.html>). Un million d'individus meurent chaque année de l'infection virale B (http://www.sida-info-service.org/page_hépatites/page_hépatites.php3).

Au Mali, la prévalence du portage de l'antigène HBs (AgHBs) est de 10 à 15 % (Ndumbe et al., 1994).

L'utilisation des plantes médicinales a connu un essor important dans ces derniers temps. Plusieurs facteurs justifient l'utilisation de la médecine traditionnelle et/ou alternative par les populations dans les pays développés : la

diminution du pouvoir d'achat, le coût élevé des médicaments conventionnels, la méfiance vis à vis des produits de synthèse, l'envie de consommer Bio «naturel»..

Cependant, dans les pays en voie de développement, l'utilisation de la médecine traditionnelle est un élément du patrimoine culturel. Près de 80% des populations des pays en voie de développement de la région Afrique utilisent la médecine traditionnelle pour des soins de santé primaires (Koumaré, 1989).

Compte – tenu de l'échec relatif de la médecine moderne devant certaines maladies (ictères, etc...), il est important pour les chercheurs africains de faire des investigations sur les plantes africaines reconnues pour leurs vertus thérapeutiques par les légendes et les traditions.

Cochlospermum tinctorium A. Rich. (*Cochlospermaceae*) et *Entada africana* Guill et Perr. (*Mimosaceae*), sont des plantes utilisées dans diverses affections dont l'hépatite, sur les quelles nous avons mené une étude clinique afin d'apporter notre contribution à la recherche d'autres médicaments traditionnels améliorés pour le traitement des hépatites qui constituent un problème de santé. L'étude a été réalisée grâce à l'appui technique et financier du projet " Pratiques traditionnelles et Soins de Santé Publique ". Financier par la Direction du Développement et de la Coopération de la Confédération Helvétique et initiée par l'ONG "Antenna Technologie", en collaboration avec le DMT.

2. MOTIVATIONS

Notre travail s'inscrit dans une perspective de valorisation et de développement de la recherche sur les plantes médicinales afin de pouvoir satisfaire aux besoins de santé des populations maliennes.

Il a été motivé par :

- La nécessité de faciliter l'accès des populations aux médicaments à moindre coût, compte tenu du coût élevé des médicaments conventionnels.
- L'absence de thérapeutiques efficaces contre les hépatites en médecine conventionnelle.
- La complexité de la prise en charge des infections virales en général et des hépatites en particulier.
- La nécessité de compléter le dossier scientifique de *Entada africana*, de *Cochlospermum tinctorium* par des essais cliniques afin de permettre leur utilisation dans le traitement des affections hépatiques au Mali.

3. OBJECTIFS

Objectif général

Evaluer l'efficacité de médicaments à base de *Cochlospermum tinctorium*, *Entada africana*, *Entada africana* associé au *Combretum micranthum* G. Don. (Combretaceae), utilisés dans le traitement des hépatites.

Objectifs spécifiques

1. Déterminer les caractères botaniques des poudres de :
C. tinctorium, *E. africana* et *C. micranthum*
2. Identifier les contaminants bactériologiques des décoctés de : *C. tinctorium*,
E. africana, *C. micranthum*
3. Caractériser les constituants chimiques de *C. tinctorium* et de *E. africana*
4. Déterminer le profil chromatographique de chacune des deux plantes

5. Déterminer l'évolution des transaminases et de bilirubines chez les patients soumis au différent type de traitement en fonction du temps

GENERALITES

1. Rappel sur les hépatites : ([Http ://www. sante. gouv. Fr](http://www.sante.gouv.fr))

Les hépatites virales ont pour origine une infection par des virus dont le tropisme principal est la cellule hépatique (par opposition à l'atteinte hépatique - inconstante- secondaire à d'autres maladies virales comme la mononucléose infectieuse ou l'herpès par exemple).

Cinq types de virus d'hépatite ont été clairement identifiés : virus A à E. Toute fois des hépatites post - transfusionnelles (< 10 %) et sporadiques (< 20 %) subsistent mais leur l'agent causal reste inconnu : ce sont des hépatites non A et non E.

On peut grouper les hépatites virales selon :

- Le génome viral:

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN.

- Le mode de contamination:

Le virus de l'hépatite A (VHA) et le virus de l'hépatite E (VHE) se transmettent par voie oro-fécale. Le VHB et le VHD ont une contamination par voies sanguine et sexuelle. Le virus de l'hépatite C (VHC) a une transmission essentiellement sanguine.

- Leur histoire naturelle:

Les hépatites dues aux virus B, C ou D peuvent évoluer vers une forme chronique dont la finalité est une cirrhose. Une cirrhose virale a les mêmes risques de complications qu'une cirrhose de cause non virale (ictère, encéphalopathie, ascite, hémorragie digestive et carcinome hépato-cellulaire)

1.1 Epidémiologie

([Http://www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr))

- **Virus A**

Les pays en voie de développement constituent des zones de forte endémie. En France, le taux de prévalence est en baisse, environ 10%, ces sujets sont donc exposés à un risque important de contamination lors de voyages en pays de haute endémie. Le mode de transmission oro-fécale explique les épidémies dans les collectivités d'enfants (crèches, garderie) et les institutions psychiatriques. La consommation d'huîtres et de coquillages provenant de lieux où les eaux sont contaminées est également à l'origine d'épidémies d'hépatite A.

- **Virus B**

La répartition mondiale est très inégale. Il existe des pays de haute endémie (certains pays d'Afrique Noire, d'Asie du Sud Est, la Chine) où la contamination est générale et se produit le plus souvent au cours des premières années de la vie, et le portage chronique atteint 10 % au moins de la population. Au Mali, la prévalence du portage de l'AgHBS est de 10 à 15% (Ndumbe et al., 1994). En Europe, aux USA, en Australie, 5 à 10 % de la population rencontre le virus B et le portage chronique de l'AgHBs atteint 0,2 à 0,4 % de la population.

L'hépatite aiguë B guérit spontanément chez 90 % des sujets. Les deux risques évolutifs sont l'hépatite fulminante et l'hépatite chronique.

- **Virus C**

L'infection par le virus C est fréquente en Asie et en Afrique, la prévalence de l'anticorps anti-VHC dans la population est de l'ordre de 5 % ; au Mali, certaines études ont permis d'évaluer la fréquence des anticorps anti-VHC dans certaines populations. Celle ci était de 28% au cours des hépatopathies chroniques et 3,33% chez les donneurs de sang (Coulibaly, 1992).

- **Virus D**

Il existe des régions de haute endémie comme l'Italie du Sud où la fréquence des infections D atteint plus de 20 % chez les porteurs chroniques du virus B.

- **Virus E**

Le virus E est à l'origine de larges épidémies en Inde et en Moyen-Orient où les touristes peuvent être infectés.

L'infection aiguë par le virus E détermine souvent un ictère. Il existe un risque important d'hépatite fulminante chez les femmes enceintes en fin de grossesse. Il n'y a pas de passage à la chronicité.

1.2 Physiopathologie

1.2.1 Les virus :

- **Virus de l'hépatite A (VHA)**

Le virus de l'hépatite A fait partie des picornavirus, eux-mêmes inclus parmi les entérovirus. Il s'agit d'un virus non enveloppé, détruit par le chauffage (autoclavage 20 min à 120°C). Il résiste à moins 20°C pendant 1 an.

C'est un virus à ARN qui n'est pas directement cytopathogène pour le foie ; les lésions histologiques hépatiques semblent être dues à la réponse immunitaire cellulaire (lymphocytes T cytotoxiques) vis-à-vis des cellules hépatiques infectées (Gimenez et al., 1996).

● **Virus de l'hépatite B (VHB)**

Le virus de l'hépatite B appartient à la famille des Hepadnaviridæ. La particule virale ou particule de Dane est composée d'une enveloppe lipoprotéique portant l'antigène HBs et d'une nucléocapside centrale ou core qui renferme l'ADN viral et l'ADN polymérase.

C'est donc un virus à ADN dont le génome comporte 4 gènes S, C, P et X. Le gène S code pour 3 protéines qui portent l'antigénicité HBs. La région P code pour l'enzyme ADN-polymérase nécessaire à la réplication virale. Les produits du gène X semblent posséder des propriétés transactivatrices sur le génome viral et avoir un potentiel oncogénique qui interviendrait dans la genèse du carcinome hépato-cellulaire (CHC). La région C code pour un polypeptide porteur de deux déterminants antigéniques HBc et HBe. L'antigène HBe est détecté dans le sérum lors de la multiplication virale.

L'importance de la multiplication virale avant traitement est un facteur important de réponse au traitement. Le meilleur marqueur de la multiplication virale est la détection de l'ADN viral dans le sérum (Gimenez et al., 1996).

● **Virus de l'hépatite C (VHC)**

Le virus de l'hépatite C s'apparente aux pestivirus animaux et est proche de la famille des *Flaviviridæ* humains. Le virus dont la taille est de 50 à 60 nm de diamètre est constitué d'une enveloppe lipidique et d'un ARN monocaténaire de 10 000 nucléotides avec un cadre de lecture unique.

La grande variabilité du génome du VHC a conduit au concept de génotypes du virus. Six génotypes différents apparaissent selon le degré d'homologie de leur ARN. La grande variabilité du VHC pourrait lui permettre d'échapper à la réponse immunitaire et ainsi favoriser le passage à la chronicité de l'infection et sa résistance au traitement. Il existe également des différences géographiques de répartition des génotypes du virus C. D'autre part chez un même malade, différentes populations virales peuvent coexister mais, en général, un génotype est dominant. Cette hétérogénéité génétique chez un même individu a conduit à la notion de quasi-espèces. En France, les génotypes les plus fréquents sont les types 1, 2 et 3 (Gimenez et al., 1996)

● **Virus de l'hépatite D (VHD)**

Le virus de l'hépatite D est un viroïde, c'est-à-dire un pseudovirus de 35 nm à double enveloppe.

Le VHD est un virus défectif à ARN qui dépend du VHB pour sa multiplication. Le génome code pour l'antigène D. L'ARN et la protéine D sont contenus dans une enveloppe constituée d'antigène HBs. Cela implique que les anticorps anti-HBs sont protecteurs contre l'infection à virus D. L'injection d'immunoglobulines anti-HBs et la vaccination contre le virus B protègent contre l'infection par le virus D (Gimenez et al., 1996).

● **Virus de l'hépatite E (VHE)**

Le virus de l'hépatite E fait partie de la famille des *Calciviridae* ou *Togaviridae*. Il s'agit d'un virus sphérique, ne présentant pas d'enveloppe, dont la taille est comprise entre 32 et 34 nm. Le génome contient un ARN simple brin avec 7194 nucléotides. Le virus n'agit pas par un mécanisme cytopathogène et les lésions hépatiques sont probablement liées à la réponse immunitaire de l'hôte.

Les particules virales, avec une morphologie de *Calicivirus*, ont été mises en évidence en microscopie électronique dans les selles des malades. En France, les rares cas observés concernent habituellement des voyageurs revenant d'un pays d'endémie (Molinié, 1998).

● **Virus de l'hépatite G (VHG)**

Des études récentes suggèrent que ce virus est peu pathogène et qu'il n'est pas impliqué dans la grande majorité des hépatites aiguës ou chroniques indéterminées, non-A, non-B, non-C (Marcellin, 1997).

1.2.2 Pathologie hépatique (Gimenez et al., 1996)

1.2.2.1 Hépatites virales aiguës

● **Hépatite aiguë A**

L'incubation est courte, de l'ordre de 2 à 4 semaines (en moyenne 1 mois).

Le mode de transmission est direct, de personne à personne, ou indirect, par les aliments ou l'eau contaminée.

L'hépatite A est le plus souvent asymptomatique (90% des cas) et est pratiquement toujours bénigne. Elle est exceptionnellement grave (forme fulminante) dans 1 cas sur 10000.

Le diagnostic est confirmé par la présence de l'anticorps anti-VHA de type IgM.

L'hépatite A peut être associée à une autre infection transmise par voie hydrique (salmonellose, hépatite E).

● **Hépatite aiguë B**

L'incubation est longue, de 6 semaines à 4 mois (en moyenne 3 mois).

La contamination se fait essentiellement par voie parentérale. Si le virus et l'antigène HBS sont présents dans de nombreux liquides biologiques : sperme,

sécrétions vaginales, salive, lait maternel, bile, leur concentration est 100 à 1000 fois inférieure à celle contenue dans le sang, ce qui rend négligeable le risque de transmission par ces liquides biologiques.

L'hépatite aiguë B est le plus souvent asymptomatique (90% des cas). L'hépatite aiguë B est grave (forme fulminante) dans 1 cas sur 1000 et devient chronique dans moins de 10% des cas. L'hépatite B fait partie des infections sexuellement transmissibles (IST). La persistance de AgHBS plus de 6 mois définit le passage à la chronicité.

● Hépatite aiguë C

L'incubation est de l'ordre de 4 à 8 semaines (en moyenne 2 mois).

Les modes de transmission sont essentiellement l'usage des voie IV (toxicomanie), nosocomiale et plus rarement de la mère à l'enfant, les relations sexuelles. Dans 1/3 des cas, le mode de contamination est indéterminé mais il s'agit vraisemblablement de contamination nosocomiale.

Elle est généralement asymptomatique (90%). L'élévation du taux des transaminases est habituellement modérée. La persistance de l'élévation du taux des transaminases et du virus plus de 6 mois définit le passage à la chronicité.

● Hépatite aiguë D

Le virus D est responsable d'hépatite aiguë de co-infection (infection simultanée B et D) et de surinfection (infection D chez un porteur chronique du virus B). L'infection grave est fréquente dans le cas de la co-infection. L'évolution vers l'hépatite chronique D est la règle générale dans le cas de surinfection.

● Hépatite aiguë E

La transmission se fait par voie oro-fécale (eau et aliments contaminés).

L'hépatite aiguë E est très rare en Occident où elle touche exclusivement les voyageurs de retour des régions d'endémie (Asie, Amérique du Sud, Afrique du Nord-Algérie). L'incubation est de l'ordre de 2 à 3 semaines. Elle est habituellement bénigne mais elle peut être (rarement) grave, ces formes graves touchant plus particulièrement la femme enceinte pour des raisons inconnues. L'hépatite E ne devient jamais chronique.

1.2.2.2 Hépatites virales chroniques

L'hépatite virale chronique est définie biologiquement par la persistance d'une élévation du taux des transaminases plus de 6 mois après une hépatite virale aiguë. Cependant les épisodes aigus sont le plus souvent asymptomatiques. L'hépatite virale chronique est en général une découverte tardive et fortuite.

Elle est définie histologiquement par l'existence de lésions hépatiques associant une nécrose hépatocytaire et un infiltrat inflammatoire. Les hépatites chroniques actives peuvent évoluer vers la cirrhose. Les cirrhoses dues aux hépatites chroniques virales représentent un risque majeur de survenue d'un carcinome hépato-cellulaire. Le diagnostic précoce des hépatites virales chroniques est important dans l'issue du traitement.

Au total, le diagnostic d'hépatite chronique virale est suspecté sur la constatation d'une sérologie virale positive associée à une élévation prolongée du taux des transaminases. Le diagnostic ne peut être confirmé que par la biopsie hépatique qui doit être systématique devant une élévation des transaminases persistant plus de 6 mois, associée à un marqueur viral de réplication.

1.3 Traitements des hépatites virales

1.3.1 Traitement préventif

([Http://www.med.univ.rennes1.fr](http://www.med.univ.rennes1.fr)).

● Hépatite A

1. Règles d'hygiène

Une hygiène élémentaire des mains est nécessaire ainsi qu'un soin rigoureux pour les aliments et les boissons dans les régions d'endémie. Il existe également une transmission parentérale faible pour les toxicomanes intraveineux mais aussi pour les personnels de santé après piqûre accidentelle.

2. Vaccination

Le vaccin utilisé s'appelle " Havrix 1440 " dont le schéma de vaccination comporte une injection intramusculaire dans la région deltoïde avec un rappel à 6 mois puis tous les 10 ans. Le taux de séroconversion est de 100 % au 21^e jour. Pour les nourrissons au-dessus de 1 an et les enfants jusqu'à 15 ans, on utilise le vaccin " Havrix 360 " avec 2 injections à un mois d'intervalle, un rappel 6 à 12 mois après la primovaccination, puis un rappel tous les 10 ans.

Le vaccin est recommandé pour tous les voyageurs allant vers les pays endémiques, le personnel médical et paramédical, les sujets au contact des personnes infectées, les égoutiers, les militaires, les personnels de crèche et les puéricultrices, les usagers de drogue par voie intraveineuse, les personnels des chaînes alimentaires et de la restauration.

● Hépatite B

Règles d'hygiène

Les mesures d'hygiène générale s'appliquent. Il est recommandé d'utiliser systématiquement des préservatifs au cours de relations sexuelles, qu'elles soient homo ou hétérosexuelles.

2. Sécurité transfusionnelle

Les mesures préventives sont l'exclusion des donneurs de sang appartenant au groupe exposé, le dépistage biologique systématique sur chaque don du sang de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBc, l'inactivation virale des produits sanguins stables (albumine, fractions coagulantes, immunoglobulines et code biologique).

3. Immunisation passive

Les immunoglobulines spécifiques ou anti-HBs réalisent une protection, soit avant l'exposition au risque, soit dans les 24 h qui suivent le contact infectant (piqûre accidentelle). Cette immunisation s'adresse à toute personne non vaccinée se blessant avec du matériel souillé, au nouveau né de mère antigène HBs positif et dans ce cas l'injection doit être pratiquée immédiatement après la naissance et doit être accompagnée de la mise en route d'une vaccination, au patient transplanté hépatique pour éviter la réinfection du greffon et au partenaire sexuel d'un sujet antigène HBs positif en attendant l'efficacité de la vaccination.

4. Vaccination

Les différents vaccins, actuellement disponibles, peuvent comporter l'antigène HBs seul à la posologie de 20 µg chez l'adulte (Engerix B 20) ou de 10 voire 5 µg chez l'enfant et l'antigène HBs associé à l'antigène pré-S2 (GenHevac B). Le vaccin est injecté par voie intramusculaire dans le deltoïde sauf chez le jeune enfant jusqu'à 2 ans où l'on utilise la région quadricipitale haute. Le schéma classique de vaccination comprend maintenant 2 injections répétées à un mois d'intervalle, avec un rappel à 6 mois, puis tous les 5 ans.

Un autre schéma peut être utilisé, comprenant 3 injections répétées à 1 mois d'intervalle avec 1 rappel un an après la première injection puis tous les 5 ans.

Le contrôle de l'efficacité du vaccin peut se faire chez les sujets présumés "mauvais répondeurs" 2 mois après la dernière injection. Le taux d'anticorps est dit "protecteur" s'il est supérieur à 10 mUI/mL d'anticorps anti-HBs. Les taux protecteurs d'anticorps sont atteints dans 95 % des cas. Après le rappel, ils atteignent 99,5 %. Il existe maintenant un vaccin combiné contre les hépatites A et B (Twinrix). Certains sujets sont dits mauvais répondeurs et doivent recevoir plusieurs injections, en particulier les hémodialysés chroniques, les cirrhotiques et les immunodéprimés.

La vaccination est obligatoire en France pour le personnel de santé ; elle est recommandée pour les nouveau-nés de mère antigène HBs positif, les insuffisants rénaux, les polytransfusés hémophiles, l'entourage familial de sujets antigène HBs positif, les partenaires sexuels de sujets antigène positif, les sujets ayant des partenaires sexuels multiples, les toxicomanes par voie intraveineuse et les voyageurs en zone d'endémie.

L'hépatite aiguë B est une maladie professionnelle.

● Hépatite C

Les règles d'hygiène et la sécurité transfusionnelle décrites pour l'hépatite A et surtout pour l'hépatite B, s'appliquent à l'hépatite C. La recherche d'anticorps anti-VHC est systématique lors du don du sang. Il n'existe pas actuellement de vaccin ni d'immunoglobulines spécifiques anti-VHC.

● Hépatite E

Les mesures d'hygiène universelle décrites pour l'hépatite A s'appliquent pour l'hépatite E. Actuellement, il n'existe pas de vaccin.

1.3.2 Traitements curatifs

1.3.2.1 Molécules synthétiques (Gimenez et al., 1996)

Dans cette partie les structures chimiques ont été tirées du

(<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Synthese DNA RNAa4 5.php>)

► Interferon- α (IFN- α)

Les IFN- α utilisés en thérapeutique sont des protéines recombinantes. L'IFN- α est principalement produit par les lymphocytes B et les monocytes. La production spontanée de cette cytokine est relativement réduite ; en revanche, en réponse à différents stimuli, cette sécrétion dévient plus importante.

Les IFN- α confèrent aux cellules qui leurs sont réceptives un état de résistance aux infections virales. Ils ont un effet antiprolifératif direct par stimulation de cellules impliquées dans l'immunité antitumorale telle que les cellules NK (Natural Killer), LAK (Lymphokine Activated Killer) et TIL (Tumor Infiltrated Lymphocyte).

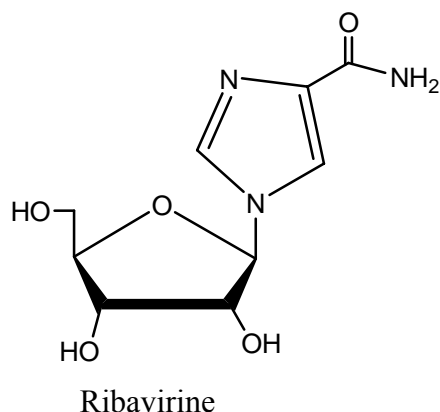
Le traitement par IFN- α a pour objectif d'arrêter la multiplication virale pour arrêter l'activation de l'hépatite chronique et d'éviter l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire.

Propriétés et mécanisme d'action

L'IFN- α a trois propriétés : antivirale, antitumorale et immunomodulatrice, mais les deux premières sont plus marquées (Baseggio, 1998 ; Saracco, 1997).

► Ribavirine

C'est un analogue de la guanosine, utilisé principalement dans le traitement de la bronchite du virus respiratoire syncytial et essayé dans l'infection VIH : 1- β -D-ribofuranosyl-1, 2,4-triazole-3-carboxamide (Morse, 1993 ; Kucers, 1997).



Propriétés et mécanisme d'action

Cet analogue nucléosidique ayant des propriétés antivirales est utilisé en association avec l'IFN- α dans le traitement de l'hépatite à virus C.

Plusieurs arguments sont en faveur d'une association IFN- α -ribavirine:

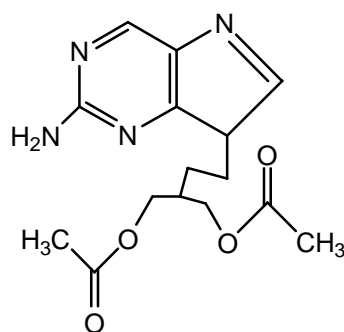
- 1- Cet analogue nucléosidique a une efficacité antivirale qui s'exerce sur des virus à ADN et surtout à ARN ;
- 2- Au cours de l'hépatite chronique virale C, la ribavirine administrée seule permet d'obtenir une diminution des transaminases mais n'entraîne ni baisse de l'ARN du VHC ni amélioration histologique significative ;
- 3- Son mécanisme d'action potentiel vis-à-vis du VHC pourraient être complémentaires à celui de l'IFN- α .

Ainsi, son action antivirale reste incertaine et consisterait en une inhibition de l'ARN-polymérase ARN-dépendante, alors que l'interféron agit au niveau de la

stabilité des ARN et de l'efficacité de la traduction en protéines. En outre, comme l'IFN- α , la ribavirine exercerait surtout une activité immunomodulatrice.

► **Famciclovir**

Le famciclovir est une prodrogue dont la forme active, le penciclovir analogue nucléosidique, possède une activité antivirale sur les *Herpes virus* humains (Thériaque, 1998).



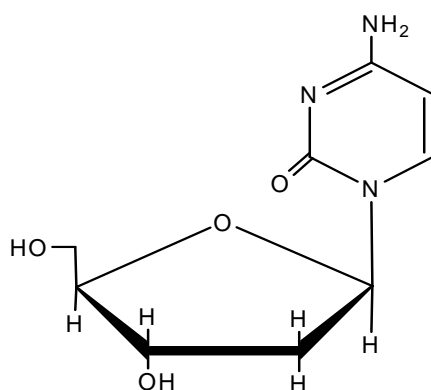
Famciclovir

Propriétés et mécanisme d'action

Le penciclovir agit par un mécanisme d'inhibition compétitive de la synthèse du génome des virus dans les cellules infectées, tout comme les autres analogues nucléosidiques. Sa très forte affinité pour la thymidine-kinase permet son activation intracellulaire par triple phosphorylation pour aboutir au métabolisme actif : le penciclovir-triphosphate.

► Lamivudine

Lamivudine est un analogue didéoxy de la cytidine et appartient à la classe des analogues nucléosidiques. C'est l'énantiomère de la 2'3'-didéoxy-3'thiacytidine. Il inhibe la réplication du VIH et a une action antivirale contre le VHB (Morse, 1993).



Lamivudine

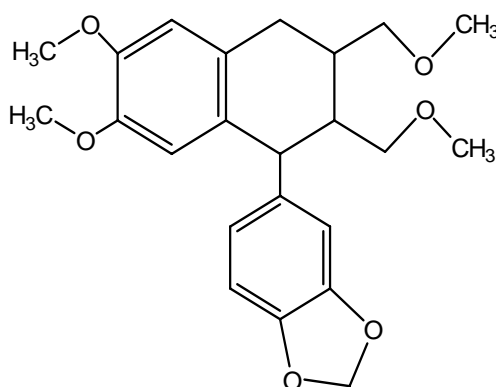
Propriétés et mécanismes d'action

Le principal mode d'action s'effectue par son métabolite actif la lamivudine 5'-triphosphate qui inhibe la transcriptase inverse et l'ADN-polymérase virale. Les études montrent que la lamivudine administrée 4 à 12 semaines a permis la clairance de l'HBV-DNA chez 100% des patients, mais que les rémissions prolongées ne s'observent que dans 19% des cas et que l'usage prolongé peut favoriser l'émergence de mutants très résistants.

1.3.2.2 Quelques molécules d'origine végétales

► La **phyllanthine** et l'**hypophyllanthine** sont les principaux constituants de *Phyllanthus amarus* (Schumach et Thonn) et sont réputées contenir des propriétés antihépatotoxiques contre les rats au foie endommagé par le CCl₄ et le D-galactosamine (Ip et al., 1996).

Le *P. amarus* a été utilisé par les tradipraticiens pour traiter la jaunisse et d'autres maladies ; les extraits aqueux de *P. amarus* inhibent les réactions anticorps – antigènes induites par le virus de l'hépatite B (Syamsunder et al., 1985 ; Thagrajan et al., 1982).

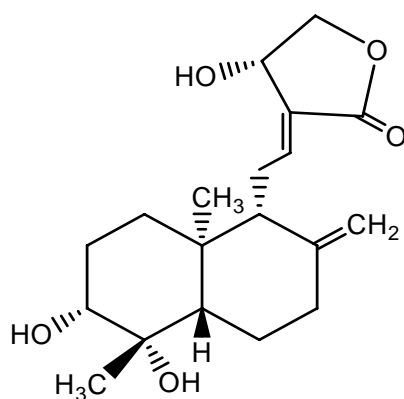


Hypophyllanthine

► **L'andrographolide** est le principale constituant de *Andrographis paniculata* qui (Burm. F.) est l'un des ingrédients de 26 à 40 préparations à base de plusieurs plantes utilisées en Inde dans le traitement de diverses maladies dues au foie, il est reconnu pour son activité hépatoprotectrice contre les maladies du foie (Dhawan , 1995 ; Nadkani, 1976).

Andrographolide protège par son mécanisme d'inhibition des enzymes microsomales (Choudhary et al., 1987).

Une diminution des transaminases (SGOT) et (SGPT), de phosphatase alcaline (PAL) et de bilirubine a été observée avec l'utilisation de *A. paniculata* (Chaturvedi et al., 1983).

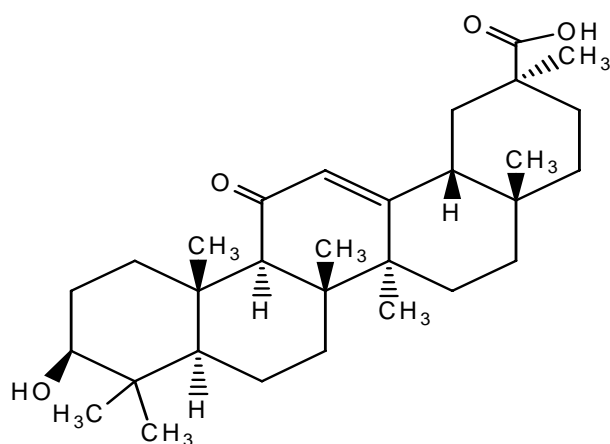


Andrographolide

► La **glycyrrhizine** et l'**acide glycyrrhétinique** qui sont les constituants actifs de *Glycyrrhizae radix*, prévient contre le développement de cirrhose chez les rats.

Glycyrrhizine a été largement utilisée cliniquement comme un puissant médicament dans le traitement des hépatites chroniques.

L'activité antihépatotoxique de l'acide glycyrrhétinique *in vivo per os* (p.o) sur les animaux traités avec le CCl₄ et la galactosamine a été démontrée par une diminution du taux des transaminases (Zhao et al., 1983 ; Nose et al., 1994).



Acide glycyrrhétinique

1.3.2.3 Quelques plantes africaines utilisées dans le traitement des hépatites (Pousset, 2004)

Tableau I : Quelques plantes médicinales utilisées dans le traitement des hépatites

Familles	Parties utilisées
Nom s scientifiques Asteraceae <i>Eclipta alba</i> L. Hassk.	Feuilles
Caricaceae <i>Carica papaya</i> L.	Ecorce

Clusiaceae <i>Garcinia kola</i> Heckel.	Graines
Cochlospermaceae <i>Cochlospermum angolense</i> Welw.	Racines
<i>Cochlospermum planchonii</i> Hock.	Racines
<i>Cochlospermum tinctorium</i> A. Rich.	Racines
Euphorbiaceae <i>Phyllanthus amarus</i> Sch et Th.	Tige + Feuilles
Menispermaceae <i>Tinospora bakis</i> A. Rich.	Racines
Mimosaceae <i>Entada africana</i> Guill et Perr.	Racines
Papilionaceae <i>Desmodium adscendens</i> Sw.	Tige + Feuilles

TRAVAUX ANTERIEURS

2. Monographie de *Cochlospermum tinctorium*, *Entada africana* et *Combretum micranthum*

2. 1 *Cochlospermum tinctorium* A. Rich.

► **Synonymes**_(Kerharo et Adams, 1974)

Cochlospermum niloticum

► **Noms africains**

Bambara : Ndribala, Ndilibara, gulubara, tilibara, trubara

Malinké: Ntiribara, tiriba, turuba

Peul : Danduré, dandéré, darundé, fadurandé

Sérère : Fayar, mbayar

Wolof : Fayar.

► **Données botaniques**

► **Position dans la systématique**

La place qu'il occupe dans la taxonomie botanique est la suivante :

Classe..... Dicotylédones

Ordre..... Pariétales

Famille..... *Cochlospermaceae*

Genre..... *Cochlospermum*

Espèce..... *tinctorium*

► **Description**

Cochlospermum tinctorium communément appelé le cochlospermum à teinture, est une plante à souche vivace semi-tubéreuse et ligneuse émettant pendant la saison des pluies, des tiges feuillées hautes de 30 à 80 cm ou plus, à feuilles alternes. Le limbe est palmatilobé, long et large de 8 à 10 cm, parfois d'avantage, à base légèrement rentrante. La base est 5 nervées, chacune des nervures correspondant à un lobe.

Les lobes sont larges de 12 à 20 mm, séparées jusque dans le tiers inférieur ; le sommet est en coin arrondi. Les bords sont crénelés dentés vers le sommet. On observe 10 à 15 nervures latérales, séparées alors presque jusqu'à la base (feuille à droite en haut de la planche).

Le dessous du limbe est pubescent et parfois aussi le dessus au moins dans le jeune âge.

Le pétiole est long de 3 cm environ, pubescent, ainsi que les jeunes rameaux, avec deux pistules filiformes caduques. Les fleurs sont d'un jaune or, larges de 8 à 12 cm, à 5 pétales largement arrondis et avec de nombreuses étamines au centre. Les fleurs paraissent en décembre- mars, après les feux de brousse au ras de terre ou au sommet de racèmes hauts de 5 à 10 cm. Le fruit est une capsule ovoïde longue de 4 à 6 cm, large de 2 à 4 cm, à 4 valves contenant des graines noires entourées de bourre soyeuse dont les poils sont insérés en spirale (Kerharo et Adam, 1974).



Photo N°1 : Fleurs de *Cochlospermum tinctorium* A. Rich (Harviche AIDEMET)

► Répartition géographique

Plante cosmopolite, *C. tinctorium* est très connue dans toutes les savanes arbustives des régions soudaniennes et soudano-sahéliennes. Elle couvre de vastes régions allant du Sénégal en Ouganda

Au Sénégal, *C. tinctorium* couvre le secteur soudano-sahélien possédant des sols ferrugineux : Nord-Ouest du Sénégal oriental et le secteur soudano-guinéen qui possède un sol lessivé : Casamance (haute et moyenne), sud du Sine-Saloun, sud-est du Sénégal-oriental. Ainsi donc *C. tinctorium* apparaît comme une espèce soudanienne commune dans tout le sud du Sénégal (Ndiaye, 1977).

Au Mali *C. tinctorium* se rencontre au Nord (plateau Dogon) et au Sud (Kati, Kangaba, Sikasso, Dioila).

Usages

► Usages médicaux traditionnels

Cochlospermum tinctorium est une importante plante médicinale Guinéenne utilisée dans la prévention et le traitement des affections hépatiques (Basilevkaya, 1969 ; Baldé et Diallo, 1981).

Dans d'autres régions de l'Afrique de l'Ouest comme le Sénégal et le Niger,

Cochlospermum tinctorium est connu pour la même propriété, mais elle est aussi utilisée dans le traitement du rachitisme, de la colique, l'helminthiase et le béribéri (Kerharo et Adam, 1974).

La racine constitue le médicament vraiment spécifique de toutes les affections hépato-biliaires, en particulier les ictères et les fièvres bilieuses hématuriques.

Contre les ictères, on peut prendre la poudre de racine délayée dans l'eau ou dans la bière de mil

En cas de maux de ventre, on fait boire une infusion de racines.

La décoction de la racine est donnée en boisson contre les orchites, la bilharziose et les fièvres. Elle est donnée en bain, friction et boisson contre l'épilepsie, la pneumonie, les douleurs intercostales, les affections des bronches et les œdèmes généralisés.

Contre les conjonctivites, la racine est donnée en instillations et contre les hémorroïdes, en bain de siège.

Contre les mauvaises digestions, on conseille de sucer un bâtonnet de racine

La poudre de racine appliquée localement guérirait les morsures de serpents

Avec les tiges et les racines, on fait une décoction contre la blennorrhagie (Berhaut, 1974).

En association avec d'autres plantes pour le traitement de la fièvre jaune et des ictères, on mélange les racines de *C.*

tinctorium avec celles du *Melanthera gambica* et du *Combretum glutinosum* : cette composition est diurétique et purgative

► **Autres usages**

Nous avons rencontré un seul usage médical de *C. tinctorium* : la racine jaune ou rouge foncée est râpée et laissée à macérer dans l'eau. Le macéré est alors utilisé pour teindre en jaune les étoffes, les cuirs et les corbeilles en feuilles de palmiers.

► **Données chimiques**

En 1909, Thoms, cité par Dalziel indique que *C. tinctorium* contient outre une matière colorante, du sucre, du tanin et beaucoup de mucilages.

Rabaté en 1939 signale que les rhizomes renferment une forte quantité d'amidon, de l'ordre de 50 à 60 % du matériel sec

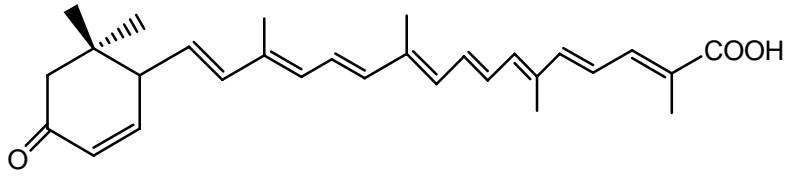
En 1967, les essais de Persinos et al. sur les rhizomes ont été positifs pour la présence de tanins mais négatifs pour celle des alcaloïdes et des saponosides (Kerharo et Adam, 1974).

Dans les tubercules de l'espèce Tchadienne utilisée localement pour obtenir un colorant jaune safran, il a été décelé en 1971, 4 types de caroténoïdes probablement polyhydroxylés dont certains appartiennent au groupe des époxydes.

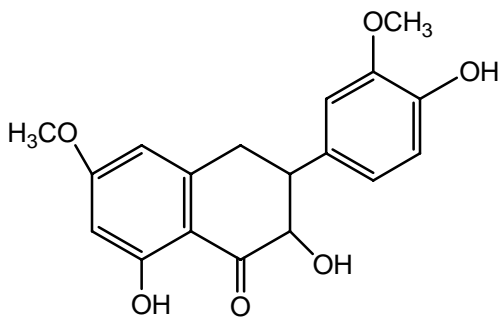
Diallo et al en 1988 et 1992, ont trouvé dans la racine de la plante des tanins, des flavonoïdes(7,3diméthylidihydroquercitrine),desapocaroténoïdes (cochloxanthine, dihydrocochloxanthine), des triterpènes pentacycliques (acide arjunolique), des triacylbenzènes et une longue chaîne volatile de cétone

Coulibaly en 1996 en plus des éléments obtenus par Diallo et al., a trouvé des matières grasses, des composés réducteurs, des leucoanthocyanes et des traces de saponines.

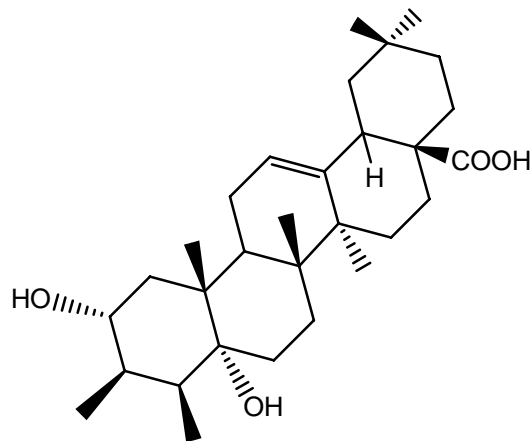
► Structures de quelques constituants chimiques de *Cochlospermum tinctorium* :



Cochloxantine



7, 3'-Dimethyldihydroquercetine



Acide arjunolique

► Données pharmacologiques et toxicologiques

Activité antitumorale et antivirale

Les effets inhibiteurs des triterpènes sur les tumeurs de la peau et sur le virus *Epstein-barr* ont été démontrés par Diallo et al. (Diallo et al., 1989).

Activité antibactérienne et antifongique

Nkiani et al. ont montré en 1990 que la cochloxanthine (pigment) aurait des propriétés antifongiques et antibactériennes. Ces pigments inhiberaient la croissance de *Candida albicans* à des concentrations élevées, de l'ordre de 500 mg /ml.

Activité hépatoprotectrice

Les extraits aqueux, hydroéthanolique et éthanolique, ont été testés par Diallo et al. Selon ces auteurs, les composés phénoliques et probablement les caroténoïdes et les triterpènes seraient responsables de l'activité antihépatotoxique (Diallo et al., 1992)

Activité antiplasmodique

Des tests de l'activité antiplasmodique in vitro d'extraits de *C. tinctorium* obtenus par infusion et décoction qui sont les formes pharmaceutiques les plus utilisées dans la pharmacopée traditionnelle africaine ont été réalisés (Coulibaly, 1996 ; Benoit et al., 1995).

► Toxicité

Les extraits bruts aqueux et les huiles essentielles des feuilles ont été estimés cytotoxique sur les cellules K562 et la concentration inhibitrice 50 se situe entre 33 et 2000 μ g/ml (Benoit-Vical, 1999).

Thiombiano Adama en 1984 dans une thèse de pharmacie soutenue sous la direction du professeur Jean-Louis Pousset, a fait une étude toxicologique des extraits aqueux de racines de *C. tinctorium* sur les rats de 200g, après avoir administré aux rats des doses allant de 100mg/kg de poudre jusqu'à 2g/kg dissous dans 2ml d'eau pendant 10 jours, n'ont constaté aucun signe d'intoxication. L'étude cytotoxique a montré que la drogue est sans effet nocif sur le foie.

Cependant, ils ont noté une légère diminution de bilirubine du sixième au dixième jour du traitement ainsi qu'une légère prise de poids.

2.2 *Entada africana* (Guill et Perr)

► **Synonymes** (Pousset, 2004);

Entada ubanguiensis De Wild

Entada sudanica Schweinf

Entadopsis sudanica (Schweinf) Guilbert et Boutique.

► **Noms africains**

Bambara : Samanéré

Peul : Padapari

Malinké : Samalino

Sérère : Mbatar, Fatar

Wolof : Mbatar

► **Données botaniques**

► **Position dans la systématique** (Crété, 1965)

La place qu'il occupe dans la taxonomie botanique est la suivante :

Classe..... Dicotylédones

Ordre..... Rosales

Famille..... Légumineuses

Sous-famille..... Mimosaceae

Genre..... *Entada*

Espèce..... *africana*

► Description

Entada africana est un arbuste de quatre à 5 m de haut, mais pouvant atteindre environ 7 m, (Maydell, 1983) branchu près de la base. L'écorce, parfois claire ou gris jaune, est profondément fissurée, liégeuse avec des bandes transversales. Les feuilles, alternes, sont biparipennées. Le rachis, long de 25 à 30 cm ou d'avantage, porte 4 à 7 paires de pinnules longues de 15 à 20 cm et portant chacune 15 à 25 paires de foliolules oblongues, longues de 15 à 20 mm, larges de 4 à 6 mm, à sommet arrondi et à base dissymétrique. Ces foliolules sont glabres, subsessiles. Le pétiole est épaissi à la base.

Les fleurs, petites, isolées, odorantes, de couleur blanc-crème ou jaune verdâtre, sont regroupées en épis axillaires de 7 à 10 cm de long et 13 mm de diamètre, fasciculées par 3 ; 5 à l'aisselle des feuilles tombées ou à celle des jeunes feuilles. Le rachis de l'épi est pubescent. La corolle est pentamère.

Le fruit est une gousse plate, longue de 15 à 35 cm, atteignant souvent 38 cm (Hutchinson et al, 1966). Elle est large de 5 à 6 cm. Cette gousse pendante est légèrement renflée de chaque côté sur l'emplacement des graines (12 à 15) qu'elle contient. Chaque graine se trouve au centre d'un article large de 12 à 15 mm ayant comme longueur la largeur de la gousse. La gousse, fragile, de couleur brun rouge à l'extérieur et blanc à l'intérieur. Chaque graine ovoïde tombe séparément, restant entourée du mésocarpe membraneux.



Photo N°2 : *Entada africana* Guill et Perr (Pousset, 2004)

► **Distribution géographique**

Entada africana est commun à la zone sahélienne méridionale et la zone soudanienne. Il pénètre exceptionnellement au sud du Sahel. Espèce de savane, il est répandu du Sénégal au Cameroun, mais se rencontre aussi au Congo Démocratique (Zaïre) et en Ouganda.

► **Habitat**

Entada africana se rencontre au pied des versants ou sur les rives des marigots, sur des stations proches de l'eau souterraine ou à des endroits où les précipitations atteignent 600 à 1 200 mm. Il est très sensible au feu de brousse qui le mutile souvent.

Usages

► Usages médicaux traditionnels

Entada africana est caractérisé par ses multiples utilisations en médecine traditionnelle.

Selon Kerharo et Adam 1974, un décocté des écorces de tronc, des racines et des rameaux est utilisé comme contre poison en raison de ses propriétés émétiques. Au Sénégal, les écorces de tronc sont utilisées comme antitussif, pour le traitement des bronchites, antiseptique et cicatrisant des plaies et blessures. Chez les Peuls, les Toucouleurs et les Sarakolés, le décocté d'écorces de tronc est quelques fois recommandé en boisson comme stimulant, reconstituant, antiblenorrhagique, hémostatique. Les racines sont indiquées pour traiter le rachitisme des enfants. Les racines sont réputées diurétiques, antisiphiliques. Les écorces sont utilisées comme antidiarrhéiques. Les graines sont utilisées comme antinévralgiques.

Entada africana est une plante polyvalente dont les diverses parties servent à préparer des médicaments pour le traitement des hépatites. Les écorces interviennent dans la préparation des remèdes pour le traitement des angines et autres affections bucco- pharyngées (Adjanooun et *coll.*, 1981, Burkill, 1995).

Les racines réduites en poudre sont fébrifuges, utilisées contre l'ictère, les morsures de serpents, les arthrites, le paludisme, et l'anémie. Les écorces de tronc en décoction sont utilisées contre le rhume, et la dysenterie. Les feuilles en application directe empêchent la suppuration des plaies et en infusion sont

indiquées comme tonique et pour traiter les maux d'estomac. Les graines torréfiées et réduites en poudre sont employées contre les cataractes et les troubles oculaires liées à l'onchocercose (Malgras, 1992).

Les écorces sont réputées être de bons médicaments. Elles sont communément vendues sur les marchés de Côte d'Ivoire, de Haute Volta (Burkina Faso) et Mali. Cette plante est également utilisée au Nigeria, en Zambie, (Burkill, 1995). Au Mali *E. africana* est utilisé contre la fièvre causée par la malaria (Doumbia, 1984 ; Bah, 1998).

Différents enquêtes ethnobotanique réalisées au Mali ont permis de recenser diverses utilisations relatives aux effets anti-inflammatoires, hépatoprotecteurs et contre les blessures de *E. africana*.

Les décoctions de la racine ou de la tige sont aussi utilisées pour nettoyer les plaies et la poudre de ces mêmes parties de la plante est appliquée sur les plaies. Les feuilles sont aussi utilisées pour prévenir les suppurations des plaies (Diallo et al, 2001).

► Données Chimiques

La roténone, découverte dans *Loncocarpus cyanescens* (Schum et Thonn) Benth (Cesalpiniaceae) par Olivier, a été décelée dans la plante (Kerharo et Adams, 1974). Dans les écorces et les feuilles, ont été trouvées un saponoside et du tanin. L'arbuste fournit une gomme de qualité inférieure contenant 10 % de tragacanthé et 90 % d'une gomme de type arabe soluble dans l'eau (Watt citant Howes et Greenway dans Kerharo, 1974).

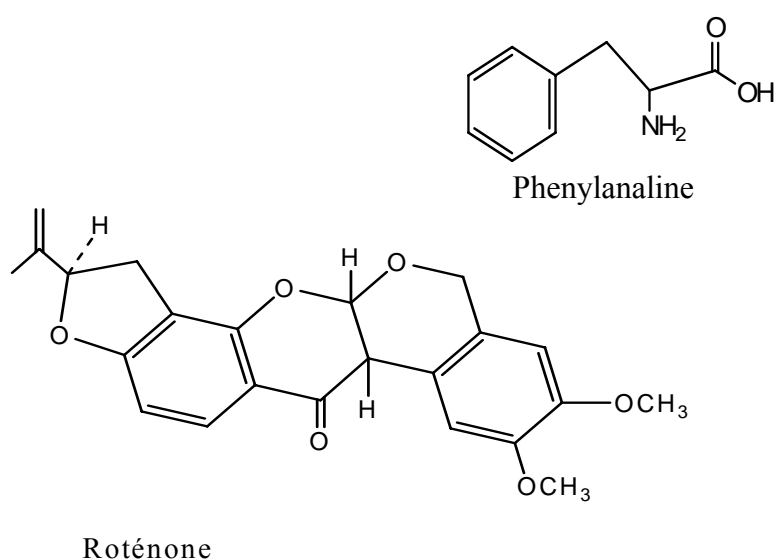
A partir de cette gomme, une étude faite sur la composition en acides aminés a permis d'observer une quantité assez élevée d'hydroscypoline (Anderson et al, 1986).

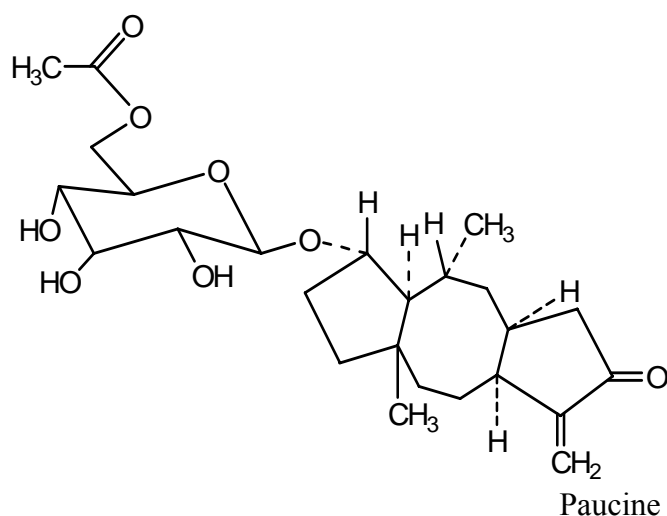
Les polysaccharides des racines de *E.africana* ont été étudiés par :
extraction aqueuse à 50°C (Ea50) et 100°C (Ea100) suivie d'une chromatographie échangeuse d'ions sur DEAE – Sepharose Fast Flow. Les compositions en monosaccharides des polysaccharides ont été déterminées par chromatographie en phase gazeuse après méthanolyse (Diallo et al., 2001).

Suite à ces méthodes les résultats ci-après ont été obtenus. Les rendements des extractions ont été de 0,5% et 0,7% respectivement à 50°C et à 100°C. Les teneurs en polysaccharides des extraits bruts ont été de 57 et 70% respectivement pour l'extrait à 50°C et 100°C.

Les laissons osidiques ont montré que la fraction acide de Ea₅₀ était de type arabinogalactane. Les fractions acide Ea1002 et Ea1003 sont de type pectines classées comme des rhamnogalacturonanes de type I (Diallo et al., 2001).

► Structures de quelques constituants chimiques de *Entada africana*





► Données pharmacologiques et toxicologiques

Activité hépatoprotectrice

Les différentes fractions d'un extrait aqueux de la racine d'*Entada africana* ont été testées.

L'extrait aqueux a été fractionné en fraction BuOH et soluble en eau. Après administration de ces différentes fractions aux souris à foie endommagé par le CCl₄, les transaminases (GOT) et (GPT) ont significativement baissé, ce qui indique la stabilisation de la membrane plasmique et également la réparation du tissu hépatique endommagé par le CCl₄ (Sanogo et al, 1998).

Activité antibactérienne

La concentration minimale d'inhibition des extraits EtOH sur *Staphylococcus aureus* est de 1,56 mg/ml et inférieur à 0,39mg/ml respectivement pour les extraits de racine et de ceux de l'écorce de la tige (Silva et al., 1996).

Activité antivirale

L'effet inhibiteur de l'extrait EtOH de la racine de la plante sur virus comme Herpès simplex virus de type 1 et sur le virus responsable de la fièvre chez le porc africain a été démontré par Silva et al. (Silva et al. 1997).

L'effet antiviral de *E. africana* sur la multiplication du virus de l'hépatite A (VHA) *in vitro* a été testé au Département Médecine Traditionnelle. L'examen a porté sur la poudre des racines, les résultats montrent que *E.africana* inhibe significativement la multiplication du VHA à partir de 125 µg/ml (Keita et al., 1994)

Effet sur le tractus respiratoire

L'extrait aqueux des racines a été testé pour son effet sur le tractus respiratoire de cobaye. *E. africana* réduit la broncho-constriction induite par l'histamine et provoque une broncho-dilatation (Occhiuto et al., 1999).

Activité sur le système du complément

L'effet sur le système a été évalué par l'inhibition de l'hémolyse d'hématies sensibilisées en présence de sérum humain contenant des protéines du complément intactes. Les concentrations inhibitrices de la lyse de 50% des hématies ont été déterminées pour les extraits bruts et les fractions de polysaccharides.

La fraction II de l'extrait aqueux de *Plantago major* a été utilisée comme témoin (Mollnes et al., 1995).

► Toxicité

Les feuilles sont utilisées comme poison de pêche (Kerharo et Adam, 1974). Sangaré en 1999 a démontré l'activité molluscicide des racines de *E. africana*

Les extraits aqueux de racines ont été administrés par voie orale à des souris de masse comprise entre 19 et 25g. Les animaux ont été observés pendant un mois pour déterminer leurs réactions.

Chaque dose a été administrée à un lot de 5 souris. A la dose de 6g/kg, ils n'ont pas constaté de signes d'intoxication, comme cela a été rapporté aussi par Burkill (1995).

► **Essais cliniques**

Une étude clinique faite par Douaré en 1991 sur les patients ayant l'hépatite B a montré qu'après un mois à un mois et demi de traitement par *E. africana*, l'ictère a disparu dans 93,33% des cas avec normalisation des à 100% des transaminases SGOT et SGPT.

2.3 *Combretum micranthum* G. Don

► **Synonymes** (Kheraro et Adams, 1974)

Combretum altum Perr.

Combretum floribundum Engel et Diels.

Combretum raimbaultii Heck .

► **Noms africains**

Bambara : Ngolobé

Peul : Talli

Malinké : Ngolobé

Sérère : Sésed

Wolof : Sexeo

► **Données botaniques**

► **Position dans la systématique** (Crété, 1965)

La place qu'il occupe dans la taxonomie botanique est la suivante :

Classe..... Dicotylédones

Ordre..... Myrtales

Famille..... Combretaceae

Genre..... *Combretum*

Espèce..... *micranthum*

► **Description**

Arbuste buissonneux ou sarmenteux à rameaux brun rougeâtres pouvant atteindre 15 à 20 m.

Feuilles opposées, ovales, courtement cunées à la base, acuminées au sommet avec cinq à six paires de nervures latérales ; pétiole de 2 à 5 mm ; limbe, qui mesure 5 à 9 cm de long sur 2 à 5 cm de large, est couvert d'écailles rougeâtres sur la face inférieure avec des touffes de poils à l'aisselle des nervures latérales.

Le limbe qui devient brun-rougeâtre en séchant présente une face supérieure glabre. Fleurs à calice couvert d'écailles ferrugineuses et à corolle blanchâtre.

Fruits à quatre ailes couverts d'un puberulum écailleux, ferrugineux, de 1,5 cm de long sur 1,5 cm de large (Kerharo et Adams, 1974).

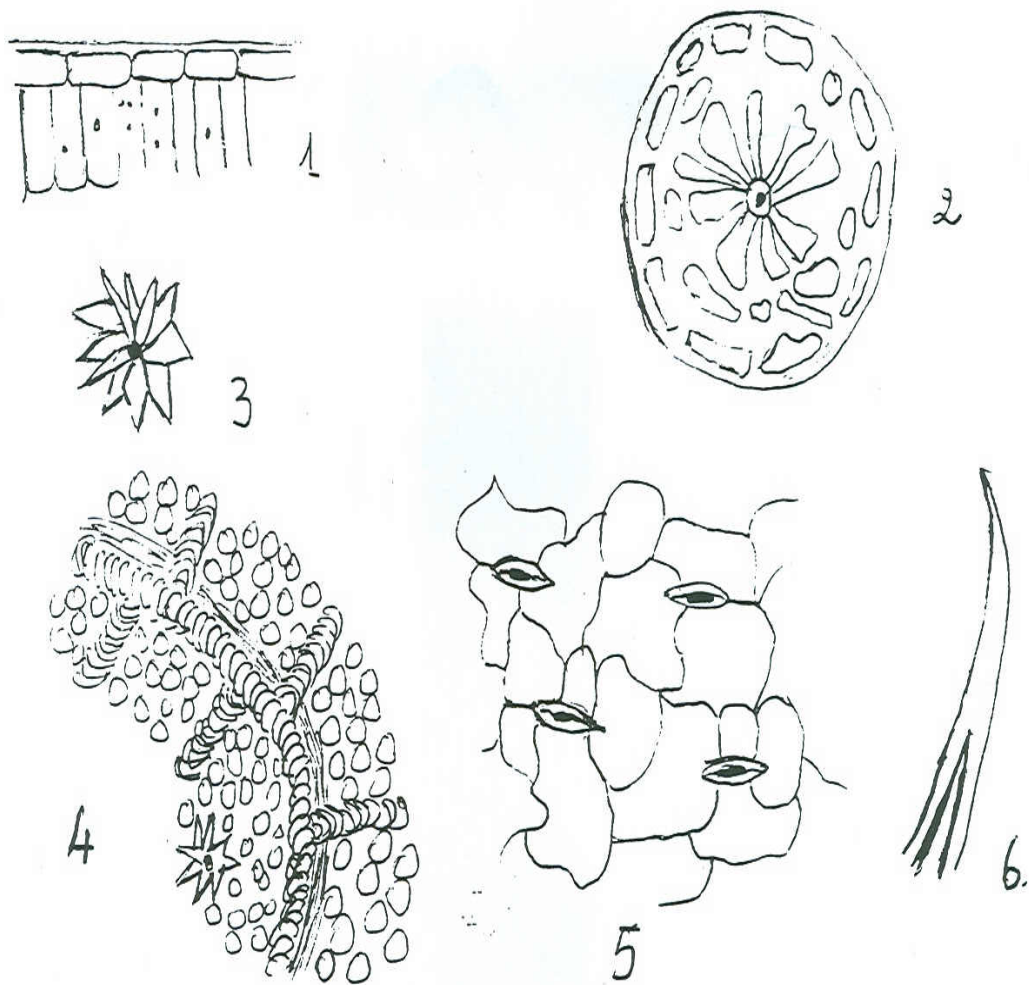


Photo N°3 : feuilles de *Combretum micranthum* G. Don (Pousset, 2004)

La poudre de feuille a une couleur verte, une odeur faible et une saveur astringente. La feuille de *Combretum micranthum* est oblongue, cunée à la base sur un pétiole court de 2 à 3 cm acuminée au sommet.

Elle est légèrement amère.

L'observation microscopique de la poudre de feuille de *Combretum micranthum* a permis de distinguer les éléments suivants (Kamaté en 1998) :



1. Fragment d'épiderme avec tissu palissadique, 2. Poils étalés en rosette, 3. Mâcles d'oxalate de calcium, 4. Fragment de tissu parenchymateux, 5. Stomates de type anisocytique, 6. Fragments de poils tecteurs gris.

Figure N°1 : Observation microscopique de la poudre de feuilles de *Combretum micranthum*.

► Distribution géographique

Combretum micranthum est une plante répandue dans les régions soudano-sahéliennes d'Afrique Occidentale.

Les pays concernés sont : Sénégal, Sierra-Leone, Guinée, Mali, Mauritanie, Gambie, Niger, Côte-d'Ivoire, Ghana, Nigeria, Bénin. (Berhaut, 1997).

Au Mali elle se rencontre sur le plateau de Koutiala (falo), le plateau mandingue (Beledougou, Fouladougou), le plateau de Bandiagara (haut plateau Dogon) : d'une manière générale depuis la frontière de RCI aux environs de Gossi (cercle de Rharous) (Pirt, 1986).

► Habitat

Il existe au tour des mares du Sahel, dans les ravins, les galeries soudaniennes, les rebords des carapaces ferrugineuses (Kerharo et Adams, 1974).

Usages

► Usages médicaux traditionnels

Nous présentons ici les utilisations par organes de la plante et par affections traitées.

Les feuilles sont utilisées en infusé à 10% pour leurs propriétés diurétiques et cholagogues, elles sont utilisées dans le traitement de l'insuffisance hépatique ; de différentes formes ictères, la dyspepsie et la constipation, des bronchites et la toux.

La feuille est utilisée en association avec *Romarinus officinalis* dans le traitement du syndrome de l'insuffisance biliaire ; avec *Heeria insignis* et *Gardenia triacantha* dans le traitement de diarrhées infantiles ; avec ou sans l'adjonction de *Gardenia triacantha* dans le traitement des hémorragies et de l'épistaxie ; avec *Zizyphus mucronata*, *Leptadenia hastata*, *Acacia seyal* dans le traitement de la lèpre ; dans le traitement de l'énurésie avec *Securinega virosa* et *Zizyphus mucronata* (Kerharo et Adams, 1974).

Le décocté de racine est utilisé comme vermifuge. Il est aussi préconisé en bains dans les angines.

La poudre fine d'écorces de racines est triturée dans l'huile de palme ou avec du beurre de karité comme onguent dans les contusions, les entorses et comme embrocation pour massage avant ou après un effort musculaire

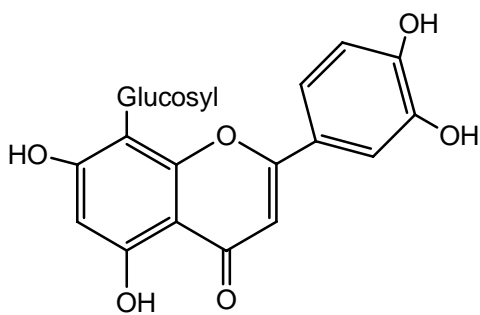
La poudre de fruits est employée pour traiter les dermatoses suintantes des enfants (type impétigo) (Burkill, 1985).

► Données Chimiques

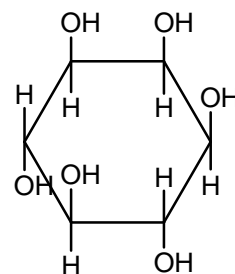
Paris et al. en 1956 ont signalé dans les feuilles la présence des tanins dont l'oxydation et la pulvérisation donnent le rougissement de la drogue. Jentzsch et al. ont isolé en 1962 la vitexine cristallisée avec la saponaritrine, la choline, des substances minérales (potassium, calcium, sodium magnésium) et orientrine. Ogan identifie en 1972 deux alcaloïdes, la combretine A et B (hydroxystachydrine) et la choline. Pousset et al. en 1985 a isolé les sucres-alcools

(inositol, sorbitol). Kamaté en 1998 a trouvé les tanins les flavonoïdes et les alcaloïdes.

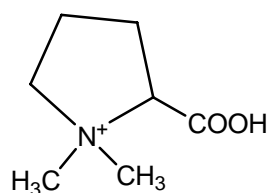
► Structures de quelques constituants chimiques de *Combretum micranthum*



Orientine



Inositol



Stachydrine

► Données pharmacologiques

Effet hypotenseur :

Valetas en 1939 a trouvé que l'injection chez le chien chloralosé de décocté de feuilles à 10 et 15 p. 100, à raison 2 ml/kg provoquait une hypotension fugace suivie d'une légère hypertension.

Activité cholagogue :

Paris en 1942 a vérifié chez le chien l'action cholagogue et surtout diurétique par fistule du cholédoque et de l'urètre, et a émis l'hypothèse que l'action sur la

sécrétion biliaire est en rapport avec la présence d'acide gallique à fort pouvoir cholagogue.

Activité diurétique :

Balansard et coll. en 1952 ont montré chez le lapin que la diurèse provoquée par le décocté de feuille porte, non seulement sur l'élimination de l'eau mais aussi sur l'élimination des chlorures, de l'urée avec un certain retard. L'auteur conclut que la drogue est un diurétique tissulaire et hépato-rénal.

Activité antibactérienne

Laurens en 1983 a trouvé une action de l'extrait méthanolique des tiges feuillées sur *Sarcina lutea*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae*.

Activité antivirale :

Ferrea et coll. en 1993 ont mis en évidence l'activité de l'extrait méthanolique *in vitro* sur les virus de *Herpes simplex* (HSV₁ et HSV₂). Cette activité est présente seulement après une semaine et non avec l'extrait fraîchement préparé. Les auteurs évoquent l'hypothèse de la présence de précurseurs inactifs qui se transforment en composés actifs seraient des tanins catéchiques condensés qui en milieu alcalin, subissent un réarrangement intramoléculaire et une auto-oxydation.

TRAVAUX PERSONNELS

1 METHODOLOGIE

Introduction

L'étude s'est déroulée à la clinique et au laboratoire du Département de Médecine Traditionnelle (DMT), du 22 juin 2004 au 16 mars 2005 avec un volet de dépistage et de suivi des paramètres biologiques des malades au niveau du Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS). Elle a été réalisée par une

équipe composée d'un professeur en immunologie, d'un professeur en pharmacognosie, d'un médecin généraliste, d'un pharmacien de santé publique, d'un étudiant en médecine, de deux étudiants en pharmacie et des techniciens de laboratoire. L'étude comportait trois volets :

- Production, contrôle de qualité et dispensation des MTA ;
- Suivi des paramètres biologiques ;
- Suivi clinique.

Nous avons participé principalement au premier volet de l'étude.

Nous avons ainsi produit trois médicaments traditionnels améliorés qui ont été administrés à des patients venus en consultation au DMT:

- ● Médicament à base de racines de *Entada africana* (Samanéré)
- ● Médicament à base de racines de *Entada africana* associées aux feuilles de *Combretum micranthum* (Hépatisane)
- ● Médicament à base de racines de *Cochlospermum tinctorium* (Cochlos).

Les médicaments ont été associés aux patients repartis en trois séries :

Série A : Samanéré + Hépatisane

Série B : Samanéré

Série C : Cochlos

1.1 Caractères botaniques de *Cochlospermum tinctorium* et *Entada africana*

1.1.1 Matériel végétal

Il est constitué par les racines de *Entada africana* et de celles de *Cochlospermum tinctorium*.

Les racines de *Entada africana* et de celles de *Cochlospermum tinctorium* qui ont servi pour la caractérisation ont été récoltées le 4 janvier 2004 à Siby à 50 Km de Bamako. Les spécimens ont été déposés au Département de Médecine

Traditionnelle (DMT) au numéro 1799 pour *Entada africana* et 0,375 pour *Cochlospermum tinctorium*.

Les racines ont été lavées, découpées en petits morceaux et séchées dans la salle de séchage du DMT à la température ambiante.

Les racines séchées ont ensuite été pulvérisées à l'aide d'un mortier traditionnel, les poudres fines obtenues ont été utilisées pour nos futures investigations

1.1.2 Caractères organoleptiques et macroscopiques

La détermination des caractères organoleptiques s'est effectuée par une observation de la couleur de drogue, de la sensation gustative et de l'odorat. Quant aux caractères macroscopiques, ils ont été définis par l'observation à l'œil nu de la drogue.

1.1.3 Caractères microscopiques

Technique :

Nous avons incorporé une petite quantité de la poudre de drogue dans deux gouttes du réactif universel (réactif du Gazet du Chatelier) déposé sur une lame porte-objet que nous avons recouvert d'une lamelle. Nous avons déposé l'ensemble sur la platine du microscope pour observation à l'objectif 40. Les différents éléments microscopiques ont été identifiés.

1.2 Réactions générales de caractérisation

Alcaloïdes : les alcaloïdes forment un groupe important de substances naturelles d'intérêt thérapeutique par leur diversité structurale et l'éventail de leurs activités pharmacologiques. Ce sont des substances azotées qui agissent comme des bases.

Solution à analyser : nous avons introduit 10g de poudre végétale dans un erlenmeyer de 500 ml à laquelle nous avons ajouté 50 ml de H₂SO₄ dilué au 1/10 avec de l'eau distillée. Ce mélange a été agité et macéré pendant 24 heures à la température ambiante du laboratoire.

Nous avons filtré sur papier et lavé à l'eau distillée de manière à obtenir environ 50ml de filtrat.

Caractérisation :

Nous avons effectué la caractérisation par précipitation en nous servant d'un témoin : la strychnine

Nous avons pris 4 tubes à essai et introduit 1 ml de filtrat dans chacun des 2 premiers et 1 ml de strychnine dans chacun des 2 autres.

Nous avons ajouté dans les tubes 1 et 3 ; 5 gouttes de réactif de Mayer, dans les tubes 2 et 4 ; 5 gouttes de réactif de Dragendorff.

Les résultats ont été classés comme suit :

Précipité abondant : + + +

Précipité moyen : + +

Précipité louche : +

Test négatif : 0

1.2.1 Substances polyphénoliques

Solution à analyser : nous avons réalisé un infusé aqueux à 5% dans un erlenmeyer de 250 ml pendant 15 mn et après avoir filtré sur papier, nous avons rincé le résidu avec un peu d'eau chaude de manière à obtenir 100 ml de filtrat.

Tanins:

Leurs propriétés biologiques sont liées à leur pouvoir de former des complexes avec les macromolécules en particulier les protéines.

Introduire 5 ml d'infusé aqueux à 5% dans un tube à essai. Ajouter 1ml de solution de FeCl_3 dilué à 1%. Il se développe une coloration verdâtre ou bleu noirâtre.

La présence de tanins catéchiques est caractérisée en ajoutant 1 ml de HCl concentré dans 5 ml d'infusé. Porter à l'ébullition pendant 10 mn, on obtient un précipité rouge.

La différenciation des tanins (catéchique et gallique) est obtenue par la réaction de Stiasny : à 30 ml d'infusé à 5%, ajouter 15 ml de réactif de Stiasny (10 ml de formol à 40%+5 ml d'HCl concentré) et chauffer au bain-marie à 90°C (15 à 20mn).

L'obtention de précipité montre la présence de tanins catéchiques. Filtrer et saturer le filtrat d'acétate de sodium pulvérisé. Ajouter 1 ml de FeCl_3 à 1%.

Le développement d'une teinte bleu noir indique la présence de tanins galliques.

Flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont les pigments universels des végétaux responsables de la coloration des fruits, des fleurs et souvent des feuilles.

A 5ml d'infusé, ajouter 5ml de H_2SO_4 puis 5ml de NH_4OH .

Si la coloration s'accroît par acidification puis vire au bleu violacé en milieu basique, on peut conclure la présence d'anthocyane.

Réactions de la cyanidine

Introduire dans un tube à essai 5ml d'alcool chlorhydrique puis quelques copeaux de Mg et 1 ml d'alcool isoamylique. L'apparition d'une coloration rose orangée (flavones), rose violacée (flavanones) ou rouge (flavonols, flavanonols) rassemblée dans la couche surnageante d'alcool isoamylique indique la présence d'un flavonoïde libre (génine).

Effectuer la réaction de la cyanidine sans ajouter de Mg et chauffer quelques minutes au bain-marie. En présence de leucoanthocyane, il se développe une

coloration rouge cerise ou violacée. Les catéchols donnent une teinte brun rouge.

1.2.2 Dérivés anthracéniques

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

Solution à analyser

Extrait chloroformique : à 1 g de drogue, ajouter 10 ml de chloroforme et chauffer 3 mn au bain-marie. Filtrer à chaud et compléter à 10 ml.

Hydrolysât : à une partie du résidu de la poudre épuisée par le chloroforme, ajouter 10 ml d'eau et 1 ml de HCl concentré. Maintenir le tube à essai dans le bain-marie bouillant (15min). Refroidir sous un courant d'eau et filtrer.

Caractérisation :

Anthracéniques libres

Introduire 1 ml d'extrait chloroformique dans un tube à essai, ajouter 1 ml de NH_4OH dilué et agiter. La coloration plus ou moins rouge indique la présence d'anthracéniques libres.

Anthracéniques combinés

O-hétérosides

Prélever 5 ml d'hydrolysât et agiter avec 5 ml de CHCl_3 . Soutirer la phase organique et l'introduire dans un tube à essai, ajouter 1 ml de NH_4OH dilué et Agiter. la présence d'antraquinones est révélée par la coloration rouge plus ou moins intense. Lorsque la réaction est négative ou faiblement positive, nous pouvons rechercher les *O-hétérosides* à génines réduites.

Pour réaliser cette recherche nous avons prélevé 5 ml d'hydrolysât et ajouté 3 à 4 gouttes de FeCl_3 à 10% puis chauffé pendant 5 mn au bain-marie. Refroidir, agiter avec 5 ml de CHCl_3 , soutirer la phase chloroformique

Ajouter 1 ml de NH_4OH dilué et agité. En présence de produits d'oxydation des anthranols et anthrones, la coloration rouge est plus intense que précédemment.

C –Hétérosides

Reprendre la phase aqueuse qui a été conservée par 10 ml d'eau et ajouter 1 ml de FeCl_3 à 10%. Maintenir le tube à essai dans le bain-marie bouillant pendant 30 mn, refroidir et agiter avec 5 ml de CHCl_3 , soutirer la phase chloroformique dans un tube à essai. Ajouter 1 ml de NH_4OH dilué et agiter. Une coloration rouge plus ou moins intense indique la présence de génines de C-hétérosides.

Réaction de Brissemoret et Combes : (différenciation des quinones).

Introduire 1 g de poudre dans un erlenmeyer de 250ml, humecter avec H_2SO_4 dilué à 10%.

Ajouter 20ml d'un mélange (à volume égal) d'éther et de chloroforme, mélanger et laisser en macération pendant 24 heures. Filtrer et laisser évaporer à l'air 5 ml du filtrat, reprendre le résidu par quelques gouttes d'alcool à 95%. Ajouter goutte à goutte une solution aqueuse d'acétate de nickel à 5%. Selon la nature de la quinone on obtient :

*Benzoquinones : coloration bleue et précipité

*Naphtoquinones : coloration violette et précipité

*Anthraquinones : coloration rouge sans précipité

1.2.3 Recherche des stérols et triterpènes, des caroténoïdes

Solution à analyser : nous avons introduit dans un tube à essai 1 g de poudre et 20 ml d'éther. Boucher et agiter, laisser pendant 24 heures puis filtrer et compléter à 20 ml par l'éther.

Stérols et triterpènes

Caractérisation

Réaction de Lieberman-Buchard : Evaporer à sec dans une capsule 10 ml d'extrait, dissoudre le résidu dans 1 ml d'anhydride acétique + 1 ml de chloroforme. Recueillir dans 2 tubes à essai (l'un servira de référence). A l'aide d'une pipette, ajouter 1 à 2 ml de H₂SO₄ concentré au fond du tube (ne pas agiter). A la zone de contact des deux liquides il y a formation d'un anneau rouge brunâtre ou violet, la couche surnageante devenant verte ou violette révèle la présence de stérols et triterpènes.

Les caroténoïdes : Carr et Price

Evaporer 5 ml d'extrait étherique à sec dans une capsule, ajouter 2 à 3 gouttes de solution saturée de SbCl₃ ou dans le CCl₄. Il se développe une coloration bleue devenant rouge par la suite en cas de réaction positive.

1.2.4. Hétérosides cardiotoniques

Les hétérosides cardiotoniques forment un groupe homogène possédant un intérêt thérapeutique réel. Ils demeurent des médicaments majeurs de l'insuffisance cardiaque.

Solution à analyser : nous avons introduit 1 g de poudre dans un tube à essai, ajouté 10 ml d'éthanol à 60% et 5 ml d'une solution d'acétate neutre de plomb à 10% ; porté au bain-marie bouillant pendant 10 mn ; et filtré sur coton.

Caractérisation

Agiter le filtrat avec 10 ml de CHCl₃ sans former d'émulsion. Laisser décanter, soutirer la phase chloroformique et la partager entre 3 tubes à essai. Evaporer à sec au bain-marie bouillant et reprendre les résidus par 0,4 ml d'isopropanol.

Ajouter dans :

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

Puis introduire dans chacun des tubes, 4 gouttes de KOH à 5% dans l'éthanol.

En cas de réaction positive, il se développe les colorations suivantes :

- tube n°1, orangée
- tube n°2, rouge violacée
- tube n°3, violet fugace

1.2.5 Saponosides (indice de mousse)

Les saponosides sont des hétérosides caractérisés par leurs propriétés tensioactives. Le pouvoir hémolytique des saponines est utilisé pour la lutte biologique contre certains animaux à sang froid.

Nous avons réalisé un décocté à 1% que nous avons filtré et ajusté à 100 ml après refroidissement.

Dans une série de 10 tubes à essai numérotés de 1 à 10. Répartir successivement 1 ;2 ;... 10 ml de décocté. Ajuster le volume de chaque tube à 10 ml avec de l'eau distillée.

Agiter chaque tube dans le sens de la longueur, pendant 15 secondes en raison de 2 agitations par seconde. Laisser reposer pendant 15 minutes et mesure la hauteur de mousse dans chaque tube.

Le N° de tube dont la hauteur de mousse est de 1 cm est utilisé pour déterminer l'indice de mousse.

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

1.2.6 Autres caractérisations

Composés réducteurs

Nous avons introduit 1 ml de décocté aqueux à 10% dans une capsule et évaporé à sec au bain-marie. Nous avons ajouté au résidu 1ml de réactif de Fehling. L'obtention d'un précipité rouge brique indique la présence de composés réducteurs.

Oses et holosides

Les oses constituent l'unité structurale des glucides. Les holosides sont des condensations de molécules d'oses.

Nous avons introduit 1 ml de décocté aqueux à 10% dans une capsule et évaporé à sec au bain-marie. Nous avons ajouté au résidu 2 à 3 gouttes de H₂SO₄ concentré. Après 5 minutes, nous avons ajouté 3 à 4 gouttes d'alcool saturé avec du thymol.

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

Mucilages

Les mucilages sont des macromolécules osidiques qui se dissolvent au contact de l'eau pour former des solutions colloïdales. Ce sont des agents de rétention hydrique.

Nous avons introduit 1 ml de décocté aqueux à 10% dans un tube à essai, ajouté 5 ml d'éthanol absolu. L'obtention d'un précipité floconneux par mélange indique la présence de mucilages.

Coumarines

Nous avons évaporé 5 ml d'extrait éthéré (macération pendant 24 heures) dans une capsule à l'air libre. Nous avons ajouté au résidu 2 ml d'eau chaude. Nous avons introduit 1 ml de cette solution dans un tube auquel nous avons ajouté 0,5 ml de NH₄OH à 25%, nous avons mélangé et observé la fluorescence sous UV 366 mn.

Une fluorescence intense dans le tube où il a été ajouté du NH₄OH indique la présence de coumarines.

Hétérosides cyanogénétiques

Les hétérosides cyanogénétiques donnent par hydrolyse de l'acide cyanhydrique toxique en fonction de la dose.

Pour leur caractérisation, nous avons introduit dans un tube à essai 1 g de poudre, ajouté 5 ml d'un mélange à volume égal d'eau et de toluène. Nous avons bien agité et nettoyé la partie supérieure du tube (sans tremper dans la solution). La coloration rouge plus ou moins rapide du papier indique la présence d'hétérosides cyanogénétiques.

1.3 Chromatographie sur couche mince (CCM)

Principe : La chromatographie sur couche mince est une méthode de séparation des substances contenues dans un extrait. Les facteurs qui soutiennent cette séparation peuvent être des phénomènes d'adsorption, de partage ou d'échange d'ions ou encore une combinaison des différentes propriétés.

Technique :

Solutions à analyser :

Nous avons dissout 10mg des extraits éthanoliques dans un 1ml d'un mélange méthanol – eau dans la proportion (1-1). L'ensemble a été bien agité afin d'avoir un mélange homogène.

Dépôt :

Sur une plaque de format 10x10 cm, nous avons déposé 10µl de solutions de chacune des deux plantes à l'aide d'une micropipette. Après les dépôts, nous avons séché la plaque à l'aide d'un séchoir avant de cet ensemble a ensuite été introduit dans une cuve de migration pour la séparation.

Migration :

Nous avons placé la plaque dans une cuve de développement dans laquelle se trouve un système de solvants appropriés encore appelé phase mobile jusqu'à

une hauteur de 0,50 cm environ sans atteindre 1cm. Ainsi, nous avons utilisé le système BAW (60-15-25) pour la migration.

Révélation :

La révélation a été faite à l'UV 254 et 366 nm et à l'aide du réactif de Godin. Chaque substance a été identifiée par son Rf, par sa fluorescence sous UV et par sa couleur au Godin.

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

1.4 Préparation des médicaments à base de *C. tinctorium*, *E. africana*, *C. micranthum*

Matériel végétal :

Les matières premières pour la production de nos médicaments nous sont parvenues (dans des sacs de 50 à 100 Kg) des localités de Nionsola, Talko, Sokolonbougou, Siby. Les matières premières provenant d'une même localité ont constitué un lot. Dans un lot nous pouvions avoir les trois types de matières premières c'est à dire des sacs contenant les racines de *C. tinctorium*, ou *E. africana* ou des feuilles de *C. micranthum*. Les lots ont été classés selon l'ordre chronologique d'arrivée.

Lot₁ : Siby

Lot₂ : Nionsola

Lot₃ : Talko

Lot₄ : Sogolobougou.

Les lots 2 et 3 ne contenaient pas de *C. tinctorium* cela s'explique par le fait que, la période de commande de ces lots a coïncidé avec l'hivernage, période pendant laquelle le séchage de *C. tinctorium* est difficile en milieu rural.

Le lot 4 n'était constitué que de *C. tinctorium* car les quantités recherchées pour *C. micranthum* et pour *E. africana* étaient déjà atteintes.

Sur chaque lot, nous avons pris au hasard un sac par type de traitement sur lequel nous avons effectué le contrôle de qualité.

1.4.1 Contrôle de qualité des matières premières

• Contrôles physiques :

Contrôle macroscopique

Nous avons vérifié les caractères morphologiques, la couleur et l'odeur des matières premières dès la réception par l'observation.

Pourcentage de corps étrangers

Définition de corps étrangers :

Les éléments étrangers des drogues végétales peuvent répondre à la définition suivante "les éléments étrangers se composent en partie ou en totalité, des matières suivantes".

- a) Les parties de l'organe ou des organes dont dérive la drogue outre que celles citées dans la définition ou la description ou pour lesquelles une limite est fixée dans la monographie.
- b) Tout organe ou partie ou produits d'organes, autres que ceux cités dans la définition ou la description.
- c) Les mélanges de minéraux n'adhérant pas à la drogue, tels que les pierres, le sable, fragment de sol et poussières.

Echantillonnage :

C'est une technique de détermination du pourcentage (%) de corps étrangers. Pour ce faire, nous avons divisé le sac représentatif de chaque lot en trois parties égales (le 1/3 inférieur, le milieu, le 1/3 supérieur) avec lesquelles nous avons constitué trois tas. Sur chaque tas nous avons prélevé au hasard cinq poignets de matières premières qui sont ensuite regroupés en trois nouveaux tas. Après avoir trié et pesé les corps étrangers de chaque nouveau tas de cinq poignets, de masse préalablement déterminée, nous avons calculé le pourcentage de corps étrangers en rapportant ces valeurs à cent.

Après avoir fait le contrôle macroscopique et la détermination du taux de corps étrangers, les matières premières ont été broyées à l'aide d'un broyeur de Keneya Yiriwa Ton, à Missira en poudre pour *Cochlospermum tinctorium* et *Combretum micranthum* et en poudre grossière *Entada africana*.

● Dosages

Nous avons déterminé le pourcentage des cendres : totale, sulfurique, chlorhydrique, teneur en eau et le pourcentage de substances extractibles par l'eau et par éthanol sur les poudres de drogues. Les procédés utilisés sont décrits dans les réactions de caractérisations. Après les tests de contrôle de qualité de nos médicaments, nous avons entamé le conditionnement.

► Dosage des cendres et de l'eau

Dosage des cendres totales

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

La teneur est obtenue par dosage pondéral des cendres obtenues par incinération de la drogue végétale dans un four à moufle à 800°C.

Dans 5 creusets en quartz chauffés au rouge et refroidit de tare T1, T2, T3, T4, T5 sont introduites respectivement les prises d'essai P1, P2, P3, P4, P5.

Les creusets sont refroidis dans un four à moufle, chauffés avec précaution d'abord, puis au rouge sans dépasser la température de 800°C jusqu'à obtention de cendres.

Les creusets sont refroidis dans un dessiccateur puis pesés.

Les valeurs obtenues sont : P'₁, P'₂, P'₃, P'₄, P'₅.

Calcul de la teneur en cendres totales :

La masse moyenne (C) en cendres totales est :

$$C = \frac{(P'_1 - T_1) + (P'_2 - T_2) + (P'_3 - T_3) + (P'_4 - T_4) + (P'_5 - T_5)}{5}$$

La masse moyenne des prises d'essai (PE) est :

$$PE = \frac{P_1 + P_2 + P_3 + P_4 + P_5}{5}$$

La teneur en cendres totales est obtenue en rapportant ces valeurs à 100 g de la poudre végétale.

$$\text{Teneur en cendres} = \frac{C \times 100}{PE}$$

Détermination de la teneur en cendres sulfuriques

C'est une méthode d'évaluation des substances inorganiques de la drogue végétale.

Les cendres sulfuriques sont obtenues après une attaque de la drogue par l'acide sulfurique.

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

Nous avons introduit la prise d'essai P dans un creuset en platine chauffé au rouge refroidi et taré. Elle-même mouillée avec une quantité suffisante de H₂SO₄ dilué au demi, triturée avec une baguette.

Nous avons placé le creuset à l'étuve jusqu'à évaporation à sec puis au four jusqu'à obtention de cendres. Il est refroidi dans un dessiccateur, sa masse P' est déterminée.

La masse de cendres sulfuriques (S) de la prise d'essai est :

$$S = P' - T$$

$$\text{Teneur en cendre sulfurique} = \frac{S \times 100}{P}$$

S = masse en gramme des cendres sulfuriques de la prise d'essai

P = masse en gramme de la prise d'essai

T = tare du creuset

P' = masse en gramme du creuset après calcination

Dosage des cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique à 10%

C'est une évaluation du contenu en sable et en terre siliceuse de la matière végétale. Ces cendres sont obtenues en un dosage pondéral du résidu en faisant bouillir les cendres totales dans HCl dilué à 10%. La matière insoluble recueillie sur du papier filtre sans cendre est incinérée.

Nous avons introduit dans une fiole, une quantité définie de cendre totale obtenue à partir d'une prise d'essai connue de drogue végétale, 20 ml de HCl sont ajoutés aux cendres.

L'ensemble est chauffé au bain-marie pendant 15 minutes. Après refroidissement, la solution est filtrée sur papier filtre sans cendre. Le papier filtre et le résidu insoluble est lavé avec l'eau distillée très chaude. Ils sont ensuite recueillis dans un creuset préalablement taré. Le creuset est placé à l'étuve jusqu'à évaporation à sec puis au four jusqu'à calcination totale.

Une seconde pesée est effectuée après refroidissement. La teneur en cendres insolubles dans HCl à 10% se calcule comme suit :

P' = la masse en gramme du creuset après calcination.

T = la masse du creuset vide.

P = la masse du creuset avant calcination.

PE = la masse en gramme de la prise d'essai.

La masse de cendres de notre prise d'essai est obtenue par la différence P' – T.

Elle est rapportée à 100 g de poudre pour déterminer la teneur.

$$\text{Teneur en cendre insoluble dans HCl à 10 \%} = \frac{P' - T}{PE} \times 100$$

Dosage de l'eau

Méthode gravimétrique

Elle consiste à la détermination de la perte en masse d'une quantité connue de poudre par dessiccation à l'étuve réglée à la température de $100 \pm 3^\circ\text{C}$ pendant 24 heures.

Nous avons introduit 5 prises d'essais (environ 1 à 2 g) respectivement dans 5 verres de montre préalablement tarés. Les masses des prises d'essai plus celles des verres de montre ont été notées P1, P2, P3, P4, P5. Les verres et leurs contenus sont placés à la température de $100 \pm 3^\circ\text{C}$ pendant 24 heures.

Après refroidissement dans un dessiccateur à la température ambiante, les verres de montre sont pesés avec les prises d'essai. Les masses P'1, P'2, P'3,

P'_4, P'_5 , des échantillons séchés sont obtenus en déduisant les tares T_1, T_2, T_3, T_4, T_5

Calcul de la teneur en eau :

C'est la moyenne des pertes de masses des prises d'essai rapportée à 100 g de poudre.

La masse moyenne des prises d'essai (PE) est obtenue par la formule :

$$PE = \frac{(P_1 - T_1) + (P_2 - T_2) + (P_3 - T_3) + (P_4 - T_4) + (P_5 - T_5)}{5}$$

La perte de masse correspondante est :

$$P = \frac{(P_1 - P'_1) + (P_2 - P'_2) + (P_3 - P'_3) + (P_4 - P'_4) + (P_5 - P'_5)}{5}$$

$$\text{teneur en eau} = \frac{100 \times P}{PE}$$

Méthode azéotropique

Cette méthode encore appelée méthode volumétrique consiste à mesurer le volume d'eau entraîné par distillation à température constante d'un solvant non miscible à l'eau auquel une masse connue de drogue végétale est ajoutée.

Appareillage

- un ballon en verre de 500 ml,
- un tube collecteur gradué surmonté par un tube cylindrique de condensation,

- un réfrigérant placé au-dessus du tube cylindrique,
- un chauffe-ballon sert de source de chaleur.

Dans le ballon, nous avons introduit 100 ml de toluène et 1 ml d'eau distillée. Le mélange est distillé pendant une heure, refroidi pendant 30 minutes. L'eau se condense dans la partie inférieure du tube collecteur gradué, son volume (V) est lu.

Ensuite, nous avons introduit dans le ballon une prise d'essai de 5 g de la poudre à analyser. Le ballon est chauffé, la distillation se fait à température constante pendant une heure. Après refroidissement d'une demi-heure, le deuxième volume (V') de l'eau est déterminé

$$\% \text{ en eau} = \frac{(V' - V) \times 100}{P}$$

V' = volume d'eau en ml de la deuxième lecture

V = volume d'eau en ml de la première lecture

P = masse de la prise d'essai en g.

► Dosage des substances extractibles par l'eau

Dans un erlenmeyer, nous avons introduit 1 g de poudre végétale et 20 ml d'eau. L'ensemble est porté à l'ébullition pendant 10 mn. Après refroidissement, la solution est filtrée sur coton dans une capsule en verre préalablement tarée (T). La solution est évaporée à sec à l'étuve. La capsule refroidie est pesée à nouveau (P).

$$\% \text{ Substances extractibles par l'eau} = \frac{(P - T) \times 100}{PE}$$

PE = masse de la prise d'essai.

Nous avons opéré de la même manière pour la poudre de racines de *Entada africana*, de feuilles de *Combretum micranthum* mais pour la poudre de racines de *Cochlospermum tinctorium*, nous avons fait une digestion dans l'eau à 50°C pendant 15 mn. Pour chacune des plantes nous avons répété cette opération trois fois. Nous avons ensuite déterminé le pourcentage des substances extractibles par l'eau en calculant la moyenne de résultats des trois opérations.

► Extraction par l'éthanol 80%

Nous avons fait une macération pendant 15 mn. Nous avons introduit 1g de poudre de racines dans un becher contenant 10 ml d'éthanol 80%. L'ensemble est laissé macérer pendant 15 mn. Après filtration, les extraits éthanoliques ont été évaporés à sec à la température ambiante du laboratoire. A partir de ces extraits secs, nous avons déterminé le pourcentage de substances extractibles par l'éthanol en procédant de la même manière que le procédé d'écrit dans la partie substance extractible par l'eau. Les extraits secs ont ensuite été récupérés avec un peu d'éthanol 80% et réutilisés pour la CCM.

Nous avons opéré de la même manière pour *Entada africana* et pour *Cochlospermum tinctorium* et *Combretum micranthum*.

Solvant utilisé : Ethanol 80%

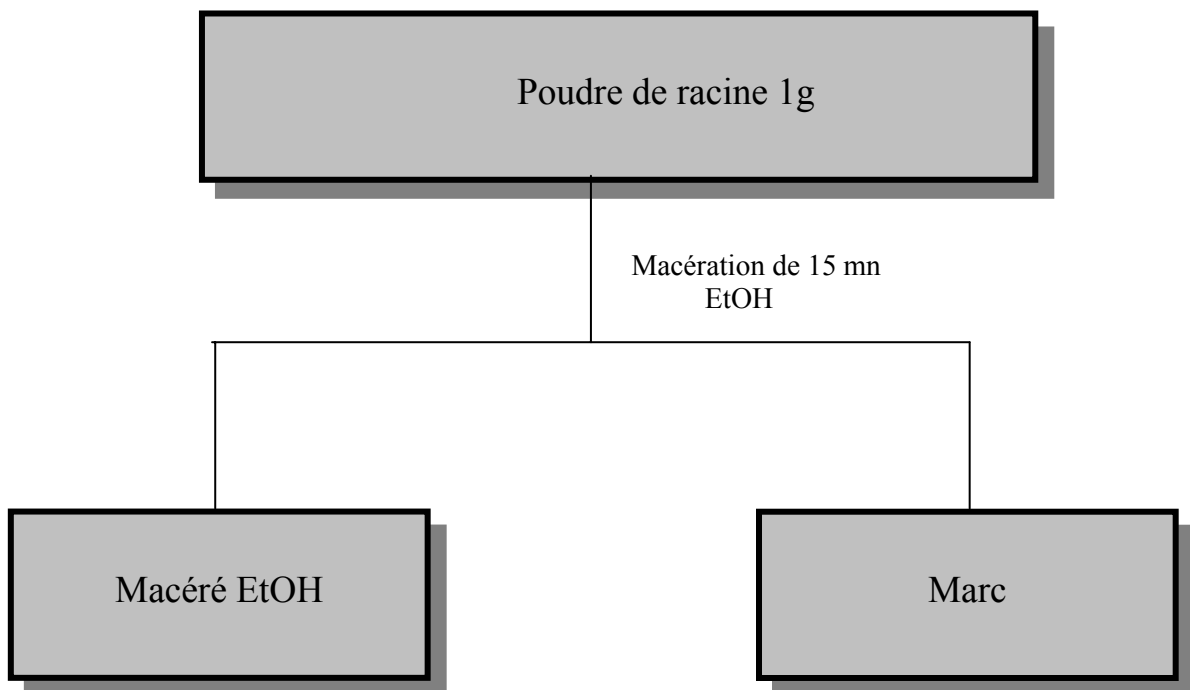


Figure N°2 : schéma de la macération dans l'éthanol des racines de *Cochlospermum tinctorium* et de celle de *Entada africana*

► **Contrôle microbiologique**

Cet essai a été réalisé au laboratoire de biochimie de l'hôpital du point G sur les décoctés de poudres de racines de *Entada africana* de feuilles de *Combretum*

micranthum et de digesté de racines de *Cochlospermum tinctorium* dans l'eau. Nous avons cherché ; *Salmonella typhi* et *para typhi* et *Escherichia coli* selon le protocole recommandé par l'OMS. L'ensemencement a été fait sur milieu de culture Drigasli coulé dans une boîte de pétri et incubé à l'étuve pendant 24 heures. Sur chaque lot ce contrôle a été répété deux fois par type de traitement.

1.4.2 Conditionnement

Confection des sachets et grands emballage :

Les sachets ont été faits à partir de gaines (plastiques transparents, cylindriques), nous avons utilisé trois types de gaines :

- La gaine de 8 cm, destinée à faire les sachets de 10g de poudre des feuilles d'hépatissane et de poudre de racines de Cochlos. Elle est coupée de manière à avoir un sachet de 12 cm de longueur sur 8 cm de largeur.
- La gaine de 17 cm de largeur, destiné à faire des sachets (paquets) pouvant contenir 30 petits sachets de 10 g de Cochlos, de 14 petits sachets de 10 g d'hépatissane, de 7 sachets de 30 g de Samanéré. Cette gaine est découpée de manière à avoir des paquets mesurants 17 cm sur 12cm pour hépatissane, 17 cm sur 16 cm pour Samanéré, 17 cm sur 20 cm pour Cochlos .
- La gaine de 50 cm de largeur destinée à faire les emballages pouvant contenir 20 paquets de chacun des types de médicaments. Cette gaine a été découpée de manière à avoir des emballages de 50 cm sur 65 cm pour le conditionnement des paquets de Samanere et de Cochlos ; des emballages de 50 cm sur 55 cm pour le conditionnement des paquets d'hépatissane.

Après les découpage : les petits sachets, les paquets, les emballages ont été soudés à l'un des deux cotés ouverts par un thermosoudeur et l'autre coté non fermé a servi d'ouverture pour l'introduction des médicaments.

Le remplissage et la fermeture des petits sachets, des paquets, des emballages

Nous avons commencé par remplir les petits sachets de poudre de drogues. Pour l'hépatite et pour le Cochlos, nous avons introduit les poudres à l'aide d'une cuillère à café dans les petits sachets de 10g. A chaque deux cuillères, on pose le sachet sur une balance électrique de type MFD préalablement taré du poids du sachet vide et on ajuste à 10g. Pour les petits sachets de Samanere dont la drogue réduite en poudre grossière, nous avons introduit à l'aide de la main dans des petits sachets de 30g ensuite, posé sur la balance du sachet de Samanere et ajusté à 30g.

Après remplissage les petits sachets ont été fermés à l'aide d'une thermosoudeuse.

Les médicaments se présentaient comme suit :

Cochlos : paquet de 30 sachets de 10g

Samanéré : paquet de 7 sachets de 30g

Hépatite : paquet de 14 sachets de 10g.

Les étiquettes comportaient les informations suivantes :

Composition du médicament, date de péremption, numéro du lot, indication, posologie, DMT/INRSP, mode d'emploi, mention gratuit

Enfin, des emballages de 20 paquets ont été réalisés pour chaque médicament

1.5 Gestion du stock des médicaments

Les médicaments sont stockés dans un magasin après le conditionnement.

Nous avons démarré l'étude avec un stock suffisant de chaque type de médicament et le stock d'alerte a été fixé à cent (100) traitements afin d'éviter la rupture.

Pour chaque type de médicaments, nous avons constitué une fiche de stock qui comporte quatre (4) colonnes : date, entrée, sortie et solde (voir annexe).

Pour contrôler les sorties, nous nous sommes servis du registre de consultation, dans lequel les quantités de médicaments délivrés aux patients sont marquées devant leur nom dans la colonne réservée au nombre de traitements.

Chaque fin de journée, nous avons rempli la fiche de stock de chaque type de médicaments.

1.6 Dispensation des médicaments

1.6.1 Consentement éclairé :

Quand les malades sont venus avec leur fiche de dépistage sur laquelle est marqué l'AgHBs positif ; nous leur avons conduit chez le médecin qui leur a livré à chacun une fiche d'analyse complémentaire relative au bilan hépatique.

Avant de faire ces analyses, nous leur avons fait savoir que nous sommes entrain de faire une étude, un essai clinique de trois médicaments, qui a pour but de chercher à mieux connaître l'efficacité de certains traitements traditionnels des hépatites. Toutes les informations sur ces médicaments ont été fournies aux malades avant de demander leur consentement éclairé. Nous avons ensuite donné à chaque patient une fiche (voir annexe) sur laquelle toutes les informations relatives à cette étude sont mentionnées pour leur permettre d'en prendre connaissance avant de donner leur consentement.

C'est après qu'ils soient bien éclairés sur les conditions de l'étude que les patients ont volontairement accepté d'en faire partie ou pas.

A partir de cet instant les premières consultations ont été faites et le médecin a attribué à chaque malade un dossier auquel il a joint une copie du formulaire de consentement éclairé signé du malade qui atteste de l'adhésion du patient à l'étude.

1.6.2 Schéma thérapeutique

Les patients ont été choisis au hasard et soumis au traitement suivi :

Groupe I : Samané

Groupe II : Samané + hépatite

Groupe III : Cochlos.

Chaque groupe comportait 120 patients, tous ayant l'AgHBS positif associé ou non à d'autres formes d'hépatites telles que HCV, VHA, VHD.

Posologie :

Pour la détermination des posologies, nous avons tenu compte d'un poids standard : 60 kg, qui est supposé être le poids normal d'un adulte en pharmacologie.

Le pourcentage de substances extractibles par l'eau en plus des données fournies par les résultats des essais pharmacologiques *in vivo* sur les rats relatifs aux quantités d'extraits qui traite par jour a permis de calculer la dose quotidienne de Cochlos. Quant à Samané et hépatite, leurs posologies ont été déterminées dans des études antérieures

Si :

A= quantité en g de substance extractible par l'eau dans 100g de poudre.

B= quantité d'extrait en g qui traite par kgp/jour.

En considérant 60kg le poids d'un adulte normale en pharmacologie.

$$\text{La quantité en g/jour qui traite : } Q = \frac{100 \times 60 \times B}{A}$$

Ainsi, tout patient ayant 18 ans ou plus fut considéré comme un adulte et, par conséquent, a pris la dose correspondante. Les enfants, c'est à dire les patients de moins de 18 ans, ont reçu une dose quotidienne correspondant à celle de 40 Kg.

Tableau II : Schémas de traitement en fonction de l'âge

Patients	Samanéré	Cochlos	Hépatisane	Durée de Traitement
Adulte (âge > 18 ans)	30 g /jour	30 g /jour	20 g /jour	90 jour
Enfant (âge < 18 ans)	20 g /jour	20 g /jour	10 g /jour	90 jour

Mode d'emploi :

Tous les trois types de médicaments sont préparés avec de l'eau et ils sont pris sans interruption jour après jour pendant 3 mois.

Le Samanéré est préparé en décoction dans trois litres d'eau ; boir à un verre du décocté et se laver avec le reste.

Le Cochlos est préparé en infusion de 10g dans un verre d'eau tiède ; il en est de même pour l'Hépatisane qui est préparé en décoction de 10g dans un demi-litre d'eau.

Dans l'association Samnére Hépatisane, les deux médicaments sont préparés et pris séparément.

1.6.3 Dispensation randomisée des médicaments aux patients inclus dans l'étude

Après les analyses complémentaires, le médecin a délivré à chaque patient un dossier qui est un type de questionnaire de 16 pages comportant l'identité, le numéro relatif à l'ordre d'arrivage et des questions relatives à la clinique et la paraclinique.

Au premier passage, nous avons procédé à un tirage au hasard à fin d'attribuer à chaque patient l'un des Schémas thérapeutiques qui étaient codés sous les dénominatifs de A, B et C. La lettre correspondant au médicament tiré pour chaque patient est portée sur son dossier. Pour chaque patient nous avons enregistré les informations suivantes : nom, prénom, nombre de passage, âge, profession, numéro du dossier, groupe thérapeutique, nombre de traitements, date, passage et l'adresse. Chaque patient est soumis à son seul type de traitement pendant trois mois. Pendant le premier mois de traitement, les rendez vous ont été hebdomadaire, les deuxième et troisième mois ; chaque deux semaines. A chaque rendez-vous les malades sont passés d'abord chez le médecin pour y être consultés et ensuite ils ont reçu les médicaments nécessaires pour couvrir l'intervalle entre deux passages.

1.7 Suivi des paramètres biologiques

1.7.1 Population d'étude

Notre étude a porté sur 360 patients (adultes et enfants) tous ayant l'AgHBs positif associé ou non à d'autres formes d'hépatites (HVC, VHA) dont 120

patients par type de traitement. Ce nombre a été choisi afin d'avoir 60 cas analysables sur chaque type de médicament

1.7.2 Dosages des transaminases et de bilirubine totale

Transaminases (GOT, GPT)

Le principe est la détermination colorimétrique de l'activité de GOT ou GPT selon les réactions suivantes :

GOT: aspartate + α céto-glutamate \rightarrow oxaloacétate + glutamate

GPT: alanine + α céto-glutamate \rightarrow glutarate + pyruvate + glutamate

Le pyruvate et l'oxaloacétate formé sont dosés sous forme de leurs dérivés 2,4-dinitrophenylhydrazines.

Bilirubine totale (BT)

La bilirubine réagit avec de l'acide sulfanilique diazoté (ASD) en formant un colorant diazoïque rouge, dont l'absorbance à 546 nm est directement proportionnelle à la concentration de bilirubine dans l'échantillon.

La glucuronide de bilirubine soluble dans l'eau réagit directement avec l'ASD, tandis que la bilirubine indirecte liée à l'albumine ne réagit qu'en présence d'un accélérateur :

Bilirubine totale = bilirubine directe + bilirubine indirecte.

1.7.3 Analyse des données

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel Epi info par le test Qd avec comme seuil de significativité $p < 0,05$

2 RESULTATS

2.1 Résultats des caractères botaniques

2.1.1 Caractères macroscopiques et organoleptiques



Photo N°4 : Racines de *Cochlospermum tinctorium*

La racine a une écorce externe grise, le bois de la racine est non malléable c'est à dire cassant. Une coupe de la racine fraîche montre une surface blanchâtre et farineuse qui se tache rapidement par un exsudat orange, elle jaunit avec le temps.

La poudre de la racine est jaune, odeur forte, saveur faiblement astringente et légèrement amère.

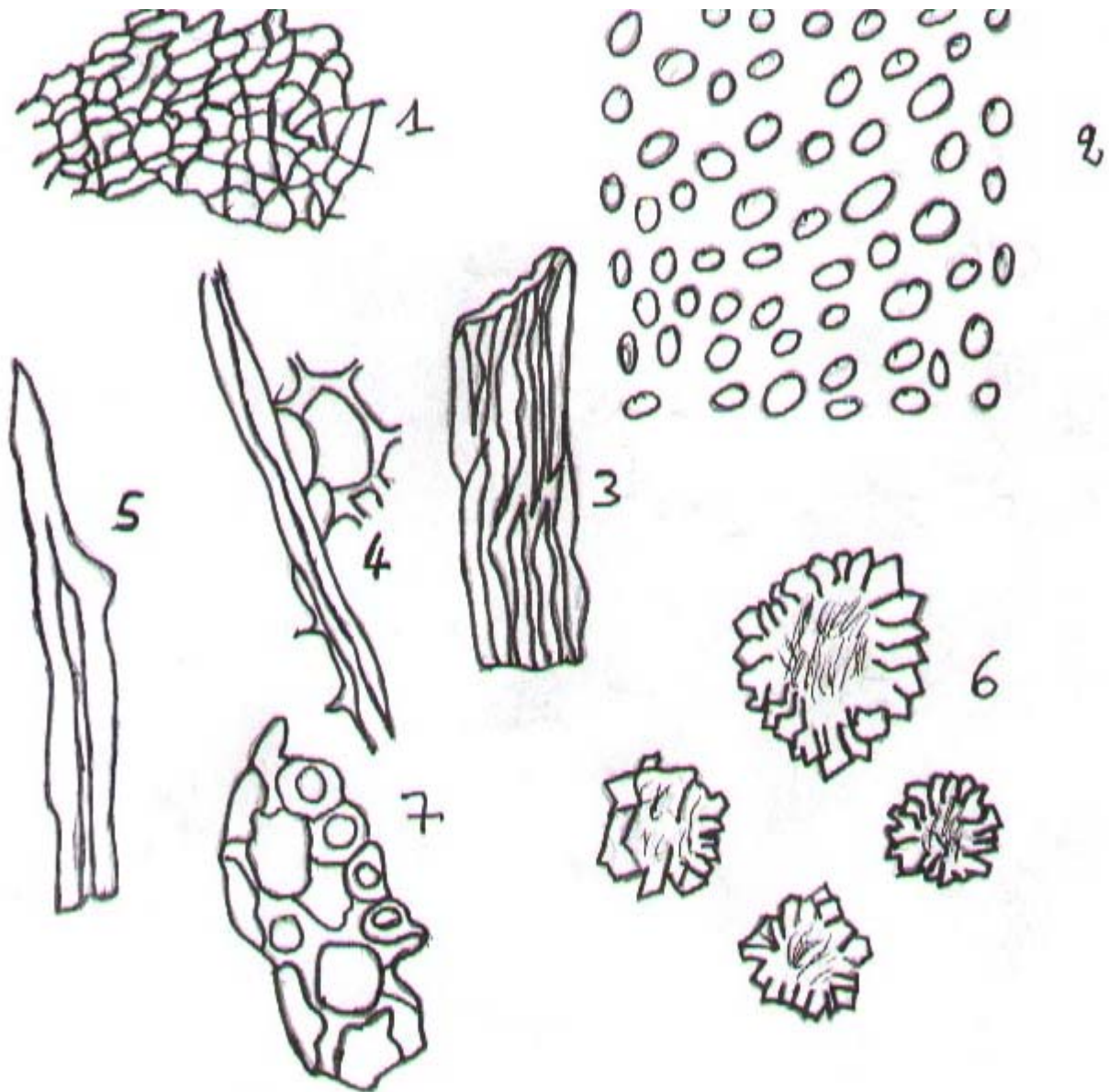


Photo N°5: Racine de *Entada africana*

La racine est recouverte d'une écorce externe noirâtre et d'une écorce interne rougeâtre. Le bois est fibreux, malléable et blanchâtre. La poudre de la racine a une couleur blanchâtre, avec une odeur faible et une saveur légèrement sucrée

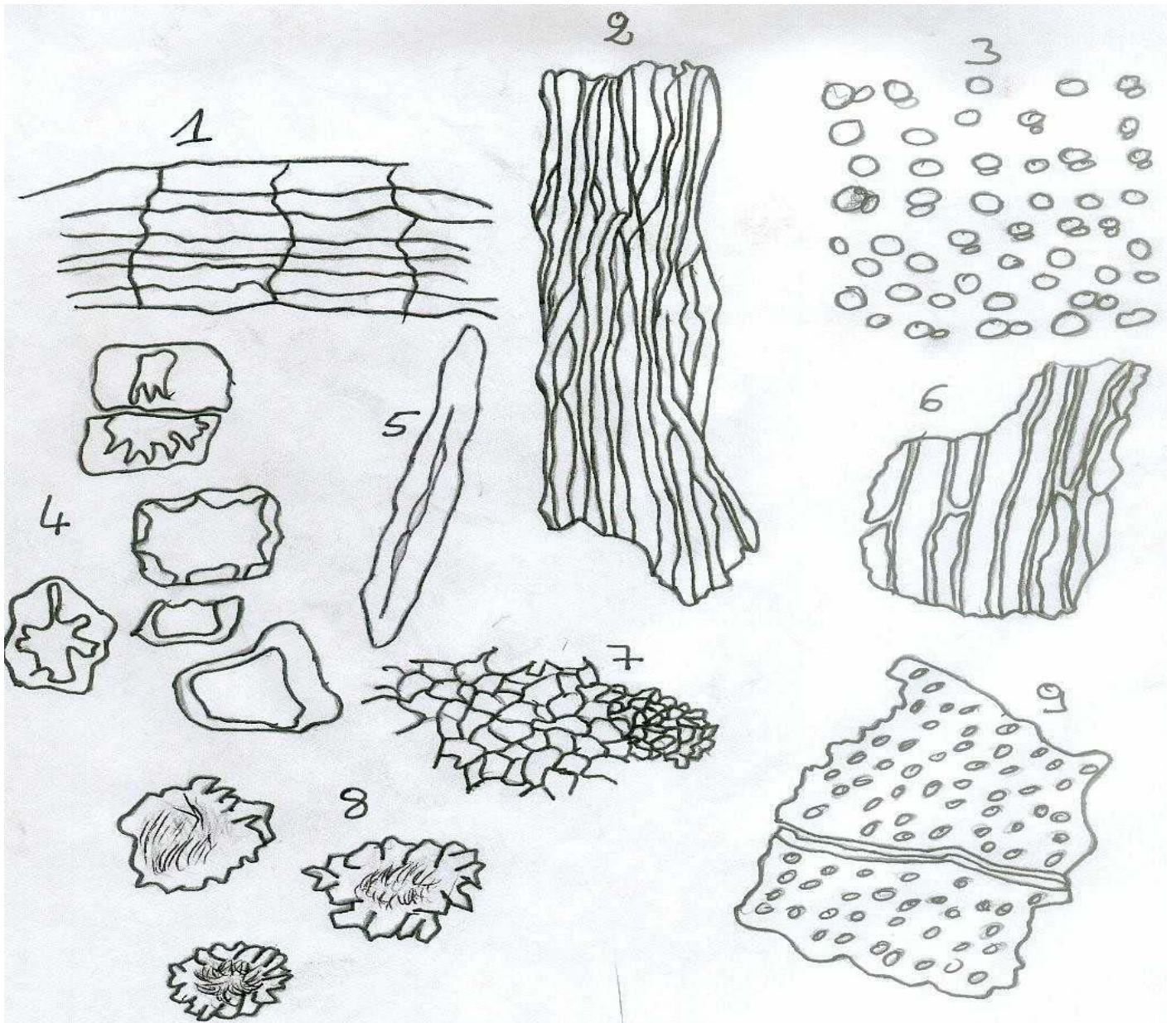
2.1.2 Caractères microscopiques

Les observations microscopiques des poudres de drogue ont permis de distinguer les éléments suivants :



1-Fragment épidermique , 2-Grains d'amidon, 3-Fragment de fibres, 4-fibres associées au tissu parenchymateux, 5-cellule isolée, 6-Cristaux d'oxalate de calcium, 7-Endoderme parenchymateux

Figure N°3 : Observation microscopique de la poudre de racine de *Cochlospermum tinctorium*



1-Fragment de tissu avec cellules, 2-Groupe de fibres, 3-Grains d'amidon, 4-Cellules sclérifiées, 5-Fibre isolée, 6-Fragment de bois, 7- Fragment d'épiderme, 8-Cristaux d'oxalate de calcium, 9-Fragment de large vaisseau

Figure N°4 : Observation microscopique de la poudre de racine de *Entada africana*

2.2 Résultats des réactions de caractérisations

2.2.1 Réactions en tubes

Tableau III : Résultats des réactions en tubes sur les racines de *Cochlospermum tinctorium* et *Entada africana* .

Recherches	C.T	E.A
Flavonoïdes :génines flavoniques (Shibata)	++	++++
Anthracénosides libres (Borntrager)	++++	++
Anthracénosides combinés C-Hétérosides	++	++
Caroténoïdes (Carr et Price)	++++	-
Saponosides : Mousse	<100	500
Tanins : Réaction avec FeCl ₃	++++	++++
Tanins : Réaction avec HCl	++++	++++
Tanins catéchiques : Réaction de Stiasny	++++	++++
Tanins galliques : Réactions de Stiasny	++++	++++
Composés réducteurs	-	-
Oses et holosides	++	-
Mucilages	++++	++++
Stérols et triterpènes	++++	++++

Les réactions ont été négatives pour les Alcaloïdes, anthocyanes, hétérosides cyanogénétiques, cardiotoniques, coumarines, hétérosides, anthracénosides, leucoanthocyanes,

C.T : *Cochlospermum tinctorium*, **E.A** : *Entada africana*.

Ces caractérisations ont été déjà réalisées sur *Combretum micranthum* dans les travaux antérieurs

2.2.2 Chromatographie Sur couche mince (CCM)

Tableau IV : Résultats de la CCM de l'extrait éthanolique des racines de *Cochlospermum tinctorium*, *Entada africana*

<i>Extraits/ Organes</i>	Rf	UV 254nm	UV 366nm	Godin
Mac 10%	0,16	-	-	verdâtre
	0,22	-	-	vert clair
	0,25	visible	vert clair	-
	0,31	-	-	gris verdâtre
	0,38	visible	vert clair	-
RC.T	0,56	-	-	verdâtre
	0,69	visible	vert clair	-
	0,81	visible	vert clair	-
	0,91	visible	sombre	marron foncé
	0,20	-	-	verte
	0,31	visible	vert clair	gris verdâtre

	0,47	-	-	gris verdâtre
	0,53	visible	vert clair	-
RE.A	0,59	-	vert clair	-
	0,69	visible	vert clair	-
	0,75	-	vert clair	-
	0,88	-	sombre	marron

Mac 10% : macéré à 10 %, **RC.T** : racines de *Cochlospermum tinctorium*
RE.A : racines de *Entada africana*

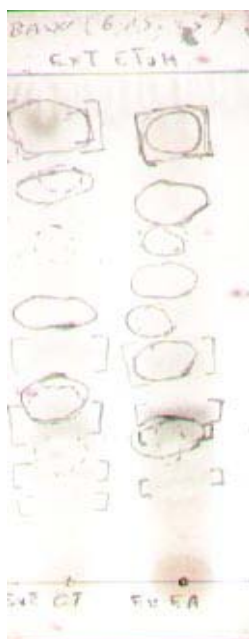


Figure N°5 : Chromatogramme des extraits ethanoliqes de *Cochlospermum tinctorium* et de *Entada africana*

Conditions :

Support : Plaque de silice G60F₂₅₄

Extraits : Ethanolique

Dépôt : 10 µl

Système de solvants : (BAW) Butanol - acide acétique – eau (55 : 25 : 20)

Révéléateur : Réactif de Godin

2.3 Résultats de contrôle de qualité des matières premières

2.3.1 Contrôle macroscopique

A la réception, les trois types de matières premières selon nos observations, dans les différents lots étaient toutes sèches, bien conservées et authentiques

Tableau V : Pourcentage de corps étrangers présent dans les trois types matières premières des quatre (4) lots.

Lots	Résultats %		
	R C.T	R E.A	F C.M
Lot1	0,06	0,1	0,07
Lot2	-	0,28	0,65

Lot3	-	0,61	0,015
Lot4	0,20	-	-

R C.T : Racine de *Cochlospermum tinctoriu*; **R E.A:** Racine de *Entada africana* ; **F C. M:** Feuille de *Combretum micranthum*

La valeur la plus basse est 0,015% pour les feuilles de *C. micranthum* et la plus haute est 0,65 ce qui montre que nos échantillon possédaient moins de corps étranger et étaient bons à être utiliser pour la production.

2.3.2 Dosage

Tableau VI : Résultats des substances dosées dans les drogues des trois plantes des quatres lots

Substances	Résultats %							
	Lot1			Lot2		Lot 3		Lot 4
	C.T	E.A	C.M	E.A	C.M	E.A	C.M	C.T
Substances extractibles par EtOH	17,8	6,3	11,2	7,7	13,7	6,1	15,3	15,9

Substances extractibles par l'eau	7,1	16,3	16,1	14,9	18,2	7,2	15,9	9,07
Méthode gravimétrique	8	7,9	5,2	5,6		7	8	8
Pourcentage en eau								
Méthode volumétrique	7	6	6	5,9	6	6,1	6	6,7
% des cendres totales	5	3,9	5	4	6	7	6,15	6
% des cendres sulfuriques	5	3	4	4,2	5,1	2	5	5
% des cendres chlorhydriques	0,5	0,4	1	1,02	2	2,8	1,6	1,9

C.T : *Cochlospermum tinctoriu* **E.A**: *Entada africana*

C. M: *Combretum micranthum*

Les cendres chlorhydriques les plus élevées ont été de 2,8% dans les racines de *E. africana* provenant de Talko

2.3.3 Contrôle microbiologique

Dans tous nos échantillons, nous n'avons observé aucun développement de *Salmonella thyphi* et *Escherichia coli* après 24 heures d'ensemencement.

2.4 Stock des médicaments

Tableau VII : Stock des médicaments à base de *Cochlospermum tinctorium*, de *Entada africana* et de *Combretum micranthum*

Médicaments	Stock (paquet)	Quantité Consommée (paquet)	Quantité Restante (paquet)
Samanere	3 645	3 452	193
Hépatisane	2 100	1 854	346
Cochlos	1 445	1 310	138

2.5 Présentation des médicaments

2.5.1 Médicament à base de *Cochlospermum tinctorium*

CHOCLOS

Composition = Cochlospermum tinctorium

Présentation = 30 sachets de 10 grammes

Indication = Syndrome ictérique, hépatite

Posologie = 1 sachet de 10g matin et midi e
soir

Mode d'emploi = laisser infusé le contenu
d'un sachet dans un verre à boire d'eau tiède
pendant 10 minute et boire.

Lot n° 1-54 A Utiliser avant

Département Médecine Traditionnelle

Tél. 222-46-20/B.P. 1746 (Bamako Mali)

2.5.2 Médicament à base de *Entada africana*

SAMANERE

Composition : *Entada africana*

Présentation : Sept (7) sachets de 30 grammes.

Indication : Syndrome ictérique, hépatique.

Mode d'emploi et posologie :

Faire bouillir le contenu d'un sachet dans trois (3) litres d'eau par jour, filtrer, et boire un verre à café du décocté et se laver avec le reste. Conserver le résidu.

Faire de même avec les autres sachets tout en conservant les résidus.

Du huitième au dixième jour bouillir les résidus et se laver avec le décocté sans boire.

Durée du traitement : Dix (10) jours.

Lot n° 2019 A ut. avant -- SEP. 2006

Département Médecine Traditionnelle


Tél. : 222.46.20 / B.P. 1746 (Bamako-Mali)

2.5.3 Médicament à base de *Combretum micranthum*

HEPATISANE

Composition : Combretum micranthum G.Don.
Présentation : 14 sachets unidoses de 10 g.
Indications : Symptômes d'insuffisance hépatique avec manifestations digesto-biliaires, constipation, intolérance aux graisses, nausées, inappétence.
Mode d'emploi et posologie : Faire bouillir le contenu d'un sachet dans un demi-litre d'eau pendant dix minutes. Boire le décocté filtré à jeûn et un autre décocté préparé de la même façon le soir après le repas.

Lot N° : 1-05-a A UT. AV. :



CENTRE DE MEDECINE TRADITIONNELLE - TÉL. 222 46 20
INRSP - B.P. 1771 - BAMAKO (REPUBLIQUE DU MALI)

2.6 Résultats des paramètres biologiques

168 patients Sur 360 ont suivi les différents traitements jusqu'à terme. L'analyse des données issues des fiches de suivi des patients a abouti aux tableaux ci – dessous.

2.6.1 Répartition des patients selon le sexe et le type de traitement

Tableau VIII : Répartition des patients selon le sexe

<u>Sexe</u>	<u>Effectif</u>	<u>Fréquence %</u>
Homme	281	78,5
Femme	77	21,5
Total	358	100

Ce tableau nous montre que 78,5% de nos patients étaient des hommes et 21,5% les femmes.

Tableau IX : Répartition des patients selon le type de traitement

Types de traitements	Patients	
	Effectif	Fréquence %
A	118	33

B	120	33,5
C	120	33,5
Total	358	100

Les traitements A, B, C ont été suivi respectivement par 33% , 33,5%, 33,5% de nos patients. Après comptage de l'ensemble des dossiers enregistrés, nous avons eu 358 patients au lieu de 360 qui étaient prévus

2.6.2 Analyse des paramètres biologiques

Tableau X: Répartition des patients en fonction de la transaminase GOT

Transaminases UI/L	Patients			
	Effectif	Fréquence %	Moyenne	Ecart type
GOT ≤ 40	244	68	26,21	9,59
GOT > 40	114	32	65,41	46,32
Total	358	100		

Tableau XI : Répartition des patients en fonction de la transaminase GPT

Transaminases UI/L	Patients			
	Effectif	Fréquence %	Moyenne	Ecart type

GPT \leq 45	278	78	22,99	10,03
GPT $>$ 45	80	22	87,61	65,62
Total	358	100		

Ces deux tableaux nous indiquent que 32% des patients avaient un GOT supérieur à 40 UI/L et 22% un GPT supérieur à 45 UI/L

Tableau XII : Répartition des patients selon la bilirubine totale (BT)

Bilirubine Umol/L	Patients			
	Effectif	Fréquence %	Moyenne	Ecart type
BT \leq 17	94	26	9,26	4,26
<i>BT non marqué</i>	14	4		
BT $>$ 17	250	70	33,51	26,61
Total	358	100		

Il ressort de ce tableau que 70% des patients avaient un taux de BT supérieur à 17 Umol/L

2.6.3. Analyse des traitements effectués par les 168 patients ayant suivi le traitement jusqu'à terme

Tableau XIII : Répartition des patients selon le type de traitement

Types de traitement	Patients	
	Effectif	Fréquence %
A	55	32,74
B	56	33,33
C	57	33,93
Total	168	100

Ce tableau nous illustre que sur les 168 patients, 33,33% ont suivi le traitement B, 33,93 le traitement C et 32,74% le traitement A.

2.6.4 Suivi des paramètres biologiques des 168 cas en fonction du temps de traitement

- Au début du traitement

Tableau XIV: Répartition des patients ayant une GOT > 40 UI/L en fonction du type de traitement.

Types de traitement	Patients	
	Effectif	Fréquence %
A	18	36,7
B	15	30,6
C	16	32,7
Total	49	100

Le taux de GOT pathologique était 36,7% pour le traitement A

Tableau XV: Répartition des patients ayant une GPT > 45 UI/L en fonction du type de traitement.

Types de traitement	Patients	
	Effectif	Fréquence %
A	12	38,7
B	11	35,5
C	8	25,8
Total	31	100

31 patients ont présenté un taux de transaminase GPT pathologique.

Tableau XVI: Répartition des patients ayant le taux de bilirubine > 17 Umol/L en fonction du type de traitement.

Types de traitement	Patients	
	Effectif	Fréquence %
A	20	41,7
B	10	20,8
C	18	37,5
Total	48	100

La bilirubinémie de 48 patients était anormale.

- Après un mois de traitement

Tableau XVII: Répartition des patients ayant une GOT > 40 UI/L en fonction du type de traitement.

Types de traitement	Patients	
	Effectif	Fréquence %
A	18	50
B	7	19,4
C	11	30,6
Total	36	100

Ce tableau montre que 36 patients avaient une GOT pathologique après un mois.

Tableau XVIII: Répartition des patients ayant GPT > 45 UI/L en fonction du type de traitement.

Types de traitements	Patients	
	Effectif	Fréquence %
A	12	48
B	10	40
C	3	12

Total	25	100
-------	-----------	------------

Ce tableau nous montre que 25 patients avaient un taux de transaminase GPT pathologique

Tableau XIX: Répartition des patients ayant le taux de bilirubine > 17 Umol/L en fonction du type de traitement.

Types de traitement	Patients	
	Effectif	Fréquence %
A	12	37,5
B	7	21,9
C	13	40,6
Total	32	100

Il ressort de ce tableau que 32 patients ont présenté une bilirubinémie élevée.

- Après deux mois de traitement

Tableau XX : Répartition des patients ayant GOT > 40 UI/L en fonction du type de traitement.

Types de traitement	Patients	
	Effectif	Fréquence %

A	13	28,8
B	16	35,6
C	16	35,6
Total	45	100

45 patients présentaient une GOT pathologique

Tableau XXI: Répartition des patients ayant GPT > 45 UI/L en fonction du type de traitement.

Types de traitements	Patients	
	Effectif	Fréquence %
A	9	37,5
B	10	41,7
C	5	20,8
Total	24	100

Ce tableau nous montre que 24 patients avaient une GPT supérieure à la normale.

Tableau XXII: Répartition des patients ayant le taux de bilirubine > 17 Umol/L en fonction du type de traitement.

Types de traitement	Patients	
	Effectif	Fréquence %

A	7	28
B	8	32
C	10	40
Total	25	100

25 patients présentaient un taux de bilirubine élevé

- Après trois mois de traitement

Tableau XXIII: Répartition des patients ayant GOT > 40 UI/L en fonction du type de traitement.

Types de traitement	Patients	
	Effectif	Fréquence %
A	14	28,6
B	16	32,7
C	19	38,8
Total	49	100

Ce tableau nous indique que 49 patients avaient une GOT pathologique

Tableau XXIV: Répartition des patients ayant GPT > 45 UI/L en fonction du type de traitement.

Types de traitement	Patients	
	Effectif	Fréquence %
A	7	41,2
B	5	29,4
C	5	29,4
Total	17	100

Ce tableau nous montre que 17 patients avaient une GPT pathologique

Tableau XXV: Répartition des patients ayant le taux de bilirubine > 17 Umol/L en fonction du type de traitement.

Types de traitement	Patients	
	Effectif	Fréquence %
A	4	16,7
B	11	45,8
C	9	37,5
Total	24	100

Ce tableau nous illustre que 24 patients avaient un taux de bilirubine élevé.

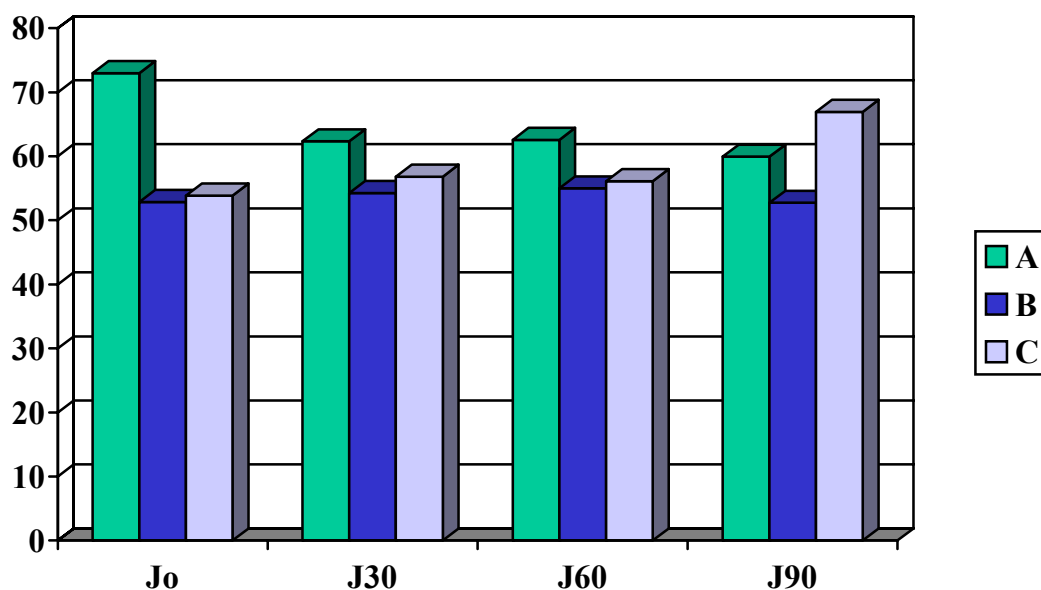


Figure N°4 : Histogramme de l'évolution de l'effectif des patients ayant la transaminase GOT pathologique selon le type et le temps de traitement

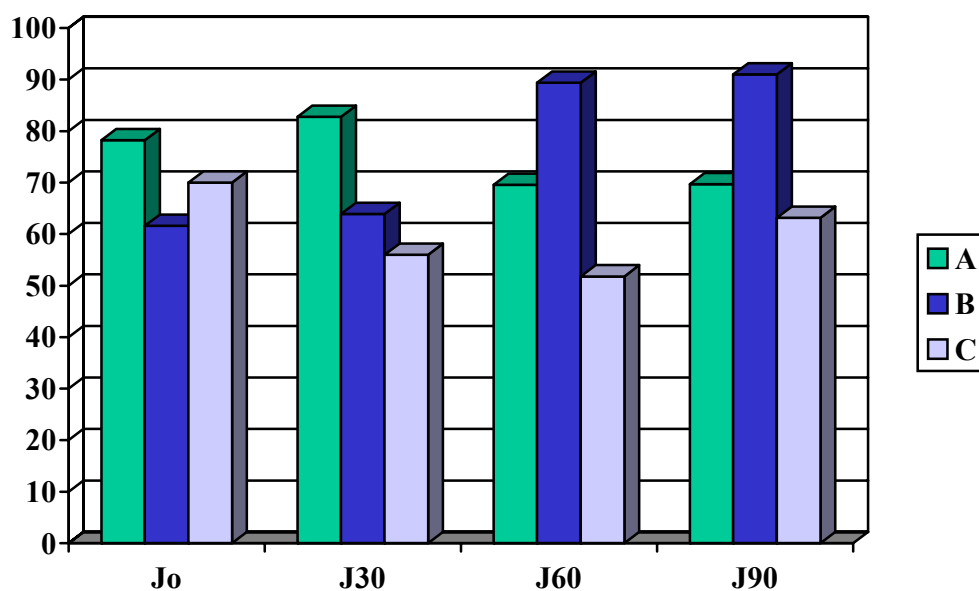


Figure N°5 : Histogramme de l'évolution de l'effectif des patients ayant la transaminase GPT pathologique selon le type et le temps de traitement

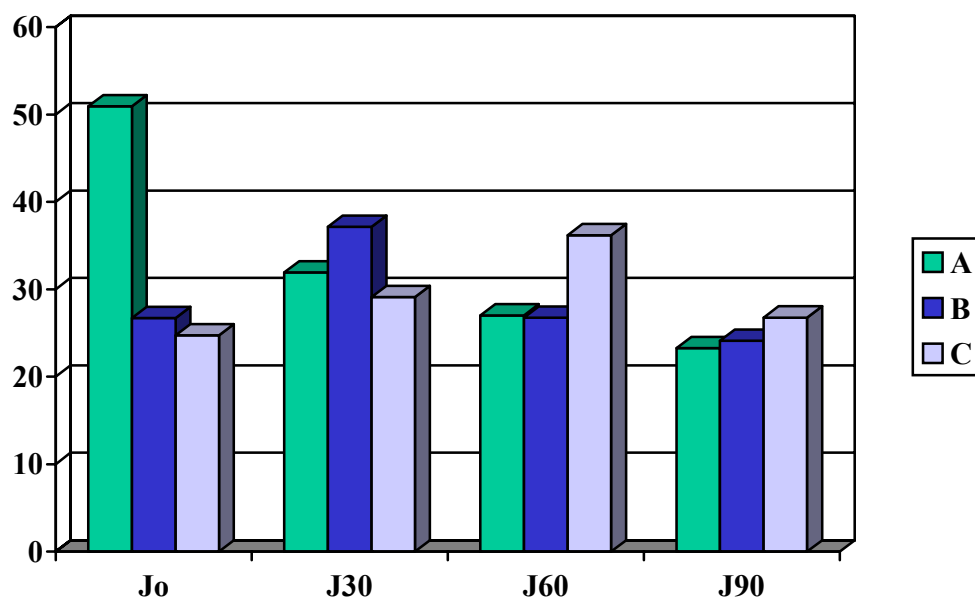


Figure N°6 : Histogramme de l'évolution de l'effectif des patients ayant la bilirubine pathologique selon le type et le temps de traitement

Pour les 3 histogrammes on a :

- En abscisse les temps de traitement
- En ordonnée les moyennes des effectifs

A = traitement A

B = traitement B

C = traitement C

3 COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

C'est une étude qui vient en complément aux études précédentes qui ont été réalisées sur *C.tinctorium* et *E.africana*.

Les résultats sont composés de trois parties :

- les caractères botaniques et physico-chimiques.
- la production et contrôle de qualité des médicaments
- les essais cliniques.

A – Caractères botaniques, microscopiques et physico-chimiques

L'observation microscopique des poudres de racines a révélé la présence : de grains d'amidon, de groupes de fibre, de fragments d'épiderme, des cristaux d'oxalate de calcium dans les racines de *C.tinctorium* et de *E.africana*.

Des groupes de fibre associés au tissu parenchymateux n'ont été présents que dans la racine de *C.tinctorium*.

Les cellules sclérifiées, les fragments de tissus avec cellules palissadiques dans la racine de *E.africana*, confirme le résultat trouvé par (Sangaré, 1999).

L'étude phytochimique a consisté en la caractérisation des groupes chimiques suivis des extractions et la CCM.

Les réactions de caractérisation des racines de nos drogues ont permis d'identifier dans les racines de *E. africana* et *C. tinctorium*, par coloration ou par précipitation plusieurs groupes chimiques notamment : les flavonoïdes à

genines flavaniques, C-hétérososide, les tanins, les mucilages, les stérols et triterpènes. Ces résultats confirment ceux reportés par (Kerharo et Adams, 1974 ; Maïga, 1992 ; Placide, 1999).

Les saponosides, les oses et holosides ne sont présents que dans la racine de *E.africana*. Les caroténoïdes n'ont été retrouvées que dans les racines de *C. tinctorium*.

L'absence des alcaloïdes, des caroténoïdes, des composés réducteurs, des coumarines dans la racine de *E.africana* sont contraires aux résultats reportés par Kerharo et Adams, 1974 et Maïga, 1992.

L'observation à l'UV et la révélation du chromatogramme obtenu avec les extraits éthanoliques de racines de *C. tinctorium* et *E. africana* avec le réactif de Godin ont permis de confirmer la présence de plusieurs composés.

Selon Ybert, les tanins permettent de lutter contre les infections et les flavonoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires (Ybert et al, 2000). Les flavonoïdes possèdent aussi des propriétés antivirales et antihépatotoxiques (Bhattacharya et Firozi, 1988).

Les triterpènes ont des propriétés antihépatotoxique et anti-inflammatoires (Hikino et al., 1984 ; Tamaï et al., 1989 ; Capasso et al., 1983).

Selon les études antérieures, les effets inhibiteurs des triterpènes sur les tumeurs de la peau et sur le virus *Epstein barr* ont été démontrés par (Diallo et al., 1989).

Les caroténoïdes ont des propriétés antihépatotoxique et antioxydante (Kläui, 1982). Les polysaccharides sont responsables de la cicatrisation.

L'activité antifongique et antibactérienne de *C. tinctorium* à été démontrée par (Nkiani et al., 1990). Cette activité pourrait être expliquée par la présence de cochloxantine. L'activité antihépatotoxique des extraits aqueux, hydroéthanoliques et éthanoliques a été démontrée par (Diallo et al., 1992). Ce qui pourrait se traduire par la présence dans la racine de *C. tinctorium* de

composés phénoliques, des caroténoïdes et des triterpènes (Kläui, 1982 ; Hikino et al., 1984 ; Tamaï et al., 1989).

L'extrait aqueux de *E. africana*, après administration aux souris à foie endommagé par le CCl₄ a entraîné une baisse significative des transaminases (GOT et GPT). Ce qui explique son activité hépatoprotectrice (Sanogo et al., 1998). L'effet inhibiteur de l'extrait EtOH de la racine de *E. africana* sur le virus responsable de la fièvre chez le porc africain et sur *Herpès simplexe* virus de type 1 a été démontré par (Silva et al., 1997).

La poudre de racine de *E. africana* inhibe significativement la multiplication du VHA à partir de 125µg /ml (Keita et al., 1994).

Combretum micranthum qui est associé à l'un des trois types de médicaments a fait l'objet de beaucoup d'études antérieures. Ces études ont prouvé que la poudre de feuilles de *C. micranthum* est diurétique et cholagogue. L'expérience faite sur le chien par Paris en 1942 prouve ces actions. Bassene en 1986 a estimé que la choline associée au m-inositol est responsable des propriétés lipotropes et cholagogues du décocté des feuilles de *C. micranthum*.

L'activité antivirale de *C. micranthum* sur les virus de l'*Herpes simplex* (type 1 et 2) a été attribuée aux tanins (Ferrea et coll., 1993).

Ce sont les propriétés cholagogue et cholérétique de *C. micranthum* qui sont exploitées au DMT dans le MTA (médicament traditionnel amélioré), Hépatisane.

Balansard en 1951 a conclu que les feuilles de *C. micranthum* ont une activité diurétique tissulaire et hépato-renale. Cette propriété est aussi en faveur de l'indication qui lui est attribuée au DMT.

Nos résultats apportent une justification à l'utilisation traditionnelle des extraits aqueux de nos médicaments dans le traitement des hépatites.

B - La production des médicaments

• Contrôle de qualité

Jusqu'à 9 ; 18% ; 18,20% respectivement pour *C. tinctorium*, *E. africana* et *C. micranthum* des substances constituantes nos drogues dans les 4 lots sont extractibles par l'eau. La richesse des substances hydrosolubles à savoir les saponines, les polysaccharides, les flavonoïdes, les tanins, les oses et holosides justifient l'utilisation traditionnelle en MT (Diallo et al, 1992) ; de même le mode d'emploi qui est la décoction et l'infusion.

Les teneurs en cendres chlorhydriques ont été inférieures à 2.8%, ce qui explique une faible contamination par la poussière.

Nos drogues se prêtent bien à la conservation sans altération des principes actifs avec des teneurs en eau inférieures à 10%.

La plus faible valeur du pourcentage de corps étrangers dans les 4 lots de matières premières est 0,015% et la plus forte est 0,65%.

Les essais de stérilité réalisés pour la recherche d'*Escherichia coli* et de *Salmonella typhi* et *para - typhi* sur les extraits aqueux de chacun des trois médicaments, obtenus par décoction pour *E.africana* et *C. micranthum* et par infusion pour *C. tinctorium*, n'ont révélé la présence d'aucun germe.

Nos médicaments se présentaient sous forme de poudre pour *C. tinctorium* et *C. micranthum* et de poudre grossière pour *E. africana*, contenus respectivement dans des sachets de 30g, 10g et 30g. Ces formes sont différentes de celles utilisées par Douaré en 1991 qui a fait une étude similaire sur *E. africana* et utilisé les extraits aqueux de racine de cette plante sous forme de gélules.

C - Essais cliniques

• Contraintes méthodologiques

C'est une étude prospective à simple aveugle que nous avons menée au sein du DMT avec un volet au CNTS.

Nous avons voulu une soixantaine de cas par type de traitement au départ ainsi que leur suivi jusqu'au terme du traitement. Les patients étaient suivis en externe. Nous avons suivi 168 patients qui ont pu respecter intégralement le protocole.

Les résultats obtenus ont montré la place qu'occupe cette pathologie (l'hépatite) et la pertinence de notre étude.

● **Suivi des patients**

A propos du sexe

Il ressort une prédominance de cas de sexe masculin avec 78,5% contre 21,5% de femme.

Ce qui confirme les résultats obtenus par Douaré en 1991 avec 80% d'AgHBs positif chez les hommes et 20% chez les femmes.

Sidibé dans son étude en 1985 trouvait 13,91% d'AgHBs positif chez les garçons et 12,12% chez les filles.

● **Les paramètres biologiques**

A propos des transaminases

Plus de la moitié des patients de notre échantillon présentaient un taux anormal de transaminases.

A propos de la bilirubine

La majorité de nos patients avaient également une bilirubinémie anormale.

● **Analyse des traitements des 168 cas en fonction du temps et des paramètres biologiques**

A propos des transaminases GOT

La différence n'apparaît pas significativement car p a été supérieur à 0,05 pour les trois types de traitement. Toutefois le traitement A semble être un peu plus

efficace que les autres avec une baisse de 22,23% du taux après trois mois de traitement.

A propos des transaminases GPT

Les traitements A, B et C qui ont produit une baisse respective de 41,67% ; 54,55% et 37,5%.

Douaré en 1991 dans son étude a trouvé 100% de normalisation des transaminases (GOT) et (GPT).

A propos de la bilirubine

Dans ce dernier cas, nous avons observé une différence significative pour le traitement A car les valeurs de p ont été : 0,00075 à J30 ; 0,009 à J60 ; 0,017 à J90. Pour les traitements B et C, les p ont été supérieurs à 0,05.

Au vu des résultats ci-dessus, nous pouvons dire que le traitement A a été efficace sur les trois types de paramètres (GOT, GPT, BT) même si le seuil de significativité ne montre une différence significative qu'au niveau de bilirubine, tandis que le traitement B n'a été efficace que sur le GPT et le traitement C sur la GPT et le BT.

Par conséquent le traitement A suivi du traitement C sera plus efficace et acceptable que B.

CONCLUSION

La médecine traditionnelle qui relève du savoir traditionnel mérite d'être valorisée. Cette valorisation passe par la production de médicaments traditionnels améliorés, c'est à dire efficaces dont l'innocuité est prouvée et avec des posologies précises.

Après avoir botaniquement caractérisé les racines, nous avons identifié les groupes chimiques par des réactions en tube et confirmé par la CCM. Les activités biologiques hépatoprotectrice, antitussive, anticomplémentaire et antiviral ont été démontrées.

Le contrôle de qualité a permis de connaître la qualité de nos drogues avant le conditionnement. Nous avons adopté la forme poudre pour les trois types de médicament.

Notre étude nous a permis de constater un effet bénéfique du traitement A sur les transaminases et la bilirubine même si la différence n'est pas significative au niveau de certains paramètres avec :

- Respectivement 22,23% et 41,67% de normalisation des transaminases GOT et GPT.
- 80% de normalisation de bilirubine.

Nous espérons par ce travail avoir participé à la valorisation de la médecine traditionnelle, car nous pensons que dans l'arsenal thérapeutique moderne, les plantes remèdes de la nature devraient trouver une juste place

RECOMMANDATION

Elles sont les suivantes :

AU DMT

► Créer un laboratoire d'analyse Biomédicale au sein du DMT afin de rendre rapidement disponible les résultats des analyses demandées par le médecin.

► Utiliser d'autres formes galéniques beaucoup plus pratiques et plus simples à utiliser par le malade que les formes à décoction.

AUX AUTORITES SANITAIRES

► La nécessité de financer des études de ce genre sur d'autres plantes afin de permettre au DMT de pouvoir disposer davantage de MTA.

ANNEXES

Annexe N° 1 : Liste de matériels, utilisés pour les extractions et les études phytochimiques

Préparation des extraits

Balance de précision de type MFD, tasse, baguette magnétique, éprouvette graduée, plaque chauffante, erlenmeyer, entonnoir, compresse pour filtrer, agitateur magnétique.

Réactions de caractérisation

Verre de montre, creusets en silice, balance analytique de précision type Satorius, spatule métallique, pinces, étuve memmert, four électrique, dessiccateur, erlenmeyer de 250 ml, éprouvettes, pipettes de 1 ml, 2 ml, 5 ml, 10 ml, entonnoir, coton papier filtre, tube à essai de 10 ml, 20 ml, poire, fioles, bûcher, portoir métallique, bain-marie Büchi 461 Water Bath, ampoule à décanter, chauffe-ballon type Heraeus-Wittman, pissette, règle graduée, ballon de 250 ml, source de chaleur réfrigérant à reflux tube droit de 20 cm de long, tube cylindrique gradué.

Chromatographie sur couche mince

plaque de silicagel 60F254, règle graduée, crayon de papier, micropipettes de 5µl, cuve de migration pour C.C.M et couvercle, séchoir électrique marque Solis, lampe UV abnehmbar. Removable. UV 254/366 nm, support pour pulvériser et pulvérisateur.

Préparation des médicaments

Broyeur, ciseau, thermosoudeur, aiguille, couteau, gaines, balance analytique de précision type Sertorius

Annexe N°2 : composition des réactifs

Réactif de Gazet du Chatelier

Acide lactique pur.....	60g
Acide lactique saturé à froid de Soudan III et filtré.....	45g
Sulfate d'aniline.....	1,00g
Iode bisublimé.....	0,10g
Iodure de potassium.	1,00g
Alcool à 95° alcoolique.....	10,00g
Acide chlorhydrique pur.....	6,00g
Eau distillée.....	8,00g

Réactif de Godin

Solution A : Solution éthanolique de vanilline à 1% + solution d'acide perchlorique à 3%.

Solution B : Solution éthanolique d'acide sulfurique à 1%.

Révélation : la plaque est d'abord giclée avec le mélange A et ensuite de la solution B puis chauffée à l'aide d'un séchoir en observant.

Les substances détectées : Réactifs polyvalents.

Réactif pour les flavonoïdes

Solution éthanolique de chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) à 5%

Réactif pour les tanins : Solution de chlorure ferrique ($FeCl_3$) à 10% dans le méthanol à 50%

Annexe N°3 : Fiche de consentement

Etudes de l'efficacité des deux plantes africaines dans le traitement des hépatites

Responsable : Pr Drissa Diallo, DMT(Bamako), Dr Jacques Falquet, AT (Suisse)

Informations destinées aux patients participant à l'étude

1. But de l'étude et renseignements généraux :

Par cette étude, on cherche à mieux connaître l'efficacité de certains traitements traditionnels des hépatites. A terme, il s'agit d'améliorer la formule des traitements disponibles afin de lutter contre les hépatites au Mali.

Les hépatites virales sont des maladies assez fréquentes qui touchent le foie. Certaines hépatites se transmettent facilement par de l'eau ou des aliments contaminés (hépatites A). D'autres hépatites se transmettent surtout par le sang ou les contacts sexuels (hépatites B et C).

Il existe des traitements modernes pour certaines hépatites, mais ils ne sont pas disponibles au Mali. A noter aussi que les traitements modernes sont chers, pas toujours efficaces et provoquent parfois d'importants effets secondaires.

2. Nature de la participation des patients

Les patients acceptant de faire partir de cette étude reçoivent un médicament traditionnel qu'ils devront prendre selon les explications du médecin, pour une durée de trois mois.

Au cours de ces trois mois, les patients seront contrôlés plusieurs fois au DM ; des prises de sang pour des analyses de contrôle seront effectuées :

- Au début du traitement (jour zéro)
- Après 30 jours de traitement
- Après 90 jours de traitement

Lors de ces visites, les patients seront interrogés par un médecin afin de déterminer leur état de santé et, éventuellement, les effets secondaires du traitement pris. Le médecin prendra aussi leur température, mesurera leur poids et pourra effectuer une prise de sang.

3. Risques potentiels et avantages possibles :

Les traitements étudiés sont traditionnels et fréquemment utilisés au Mali : leur réputation est excellente et ils ne provoquent généralement aucun effets indésirables. Il faut toutefois noter que, comme pour tout traitement médical, des intolérances individuelles peuvent survenir.

La participation à cette étude procure les avantages suivants : gratuité du traitement tout au long de l'étude ; très bon suivi médical du patient ; au terme de l'étude, un bref résumé des résultats sera envoyé à tous les participant.

4. Droit du patient :

La participation à cette étude est volontaire et le patient peut, à tout moment et sans préjudice, se retirer de l'étude. Si, au cours de l'étude, un traitement se montrait beaucoup plus efficace que les autres, tous les patients se verraient offrir ce traitement.

La participation à cette étude ne donne droit à aucune rémunération.

5. Confidentialité :

Toutes les données ainsi que tous les renseignements obtenus restent soumis au secret médical. Afin d'assurer la confidentialité, les patients seront désignés par des codes tout au long des travaux d'analyses qui suivront la collecte des données. Seul le personnel médical aura accès aux dossiers des patients.

6. Questions

Toute question relative à cette étude peuvent être posées aux responsables en charge :

Pr Drissa Diallo, Département de Médecine Traditionnelle (Bamako)

Dr Jacques Falquet, Antenna Technologies (Genève, Suisse)

Annexe N°4 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Titre du projet : Projet DMT/Antenna Volet Hépatites

Responsable du projet : Pr Drissa Diallo, chef du Département Médecine Traditionnelle

Je soussigné déclare que :

- 1) On m'a informé(e) de la nature et des buts de ce projet de recherche, ainsi que de son déroulement.
- 2) On m'a informé(e) des risques et inconvénients associés à ma participation.
- 3) Ma participation à cette étude est volontaire et je peux me retirer en tout temps sans préjudice.
- 4) Les données de cette étude seront traitées en toute confidentialité et elles ne seront utilisées qu'à des fins scientifiques par les partenaires identifiés au formulaire d'information.
- 5) J'ai pu poser toutes les questions voulues concernant ce projet et j'ai obtenu des réponses satisfaisantes.
- 6) Ma décision de participer à cette étude ne libère ni les chercheurs, ni l'établissement hôte, de leurs obligations envers moi.

7) Je sais qu'aucune rémunération n'est rattachée à ma participation et que tous les traitements et analyses sont gratuits.

8) On m'a remis un exemplaire du feuillet d'information sur l'étude en cours.

9) Je suis au courant du contenu du présent formulaire et je consens volontairement à participer à cette étude.

Nom du sujet :

Date :

Signature :

Nom du chercheur :

Date :

Signature :

Annexe N°5 : Registre d'enregistrement des patients

Date	Nom	Prénom	Age	Groupe	Profession	Numéro	Nombre De traitements	Adresse A Bamako

Annexe N°6 : Fiche de stock

Date	Entrée	Sortie	Solde

Pour obtention du doctorat en Pharmacie

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. Adjanohoun, E.J., Assi, Aké, L., Floret, J.J., Guinko, S. Koumaré, M., Ahyi, A.M.R., Raynal, J. (1981).** Médecine traditionnelle et pharmacopée contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Mali ACCT, 3^{ème} Edition, Paris, 291p.
- 2. Anderson, D. M. W., Howlett, J. E., Mc NABC, G. A. (1986)**
The hydroxyproline content of gum exudates from several plant genera. *Phytochemistry*, vol. 26, n°1, pp 309 – 311, Great Britain.
- 3. Bah, S. (1998)**
Sensibilité d'*Anopheles gambiae* aux insecticides organiques de synthèse et à divers extraits de plantes médicinales au Mali. Thèse, Pharmacie, Bamako.
- 4. Balansard, J., Delphaut, J., Bernard, P., Arnoux, J. (1952)**
Diurèse et kinkeliba. *Bull. Soc. Pharm.* Marseille, pp.25-30.
- 5. Baldé, A. and Diallo, B. (1981)**
Etude chimique comparative du plantes réputées anti-ictériques en médecine populaire, rapport d'activité, I.C.C.R.D.G., Conakry, Guinée.
- 6. Baseggio L., Raffenot D., Monneret G. (1998)**
Les interférons. *Lyon pharma*, 49. 204 – 210.
- 7. Basilevskaya, V. (1969)**
Plantes médicinales de Guinée, Conakry, pp. 68-70.
- 8. Bassene, E., Olschwang, D., Pousset, J.L. (1986)**
Alkaloids of *Combretum micranthum* G. Don (Kenkeliba). *Annales Pharmaceutiques Francaises*, 44 (3). 191 – 6.
- 9. Benoit, F., Valentin, A., Pelissier, Y., Marion, C., Dakuyo, Z., Mallie, M., Bastide, J.M. (1995)**
Antimalarial activity *in vitro* of *Cochlospermum tinctorium* tubercle extracts. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medecine and Hygiene*, 89. 217-218.

10. Benoit-Vical, F., Valentin, A., Mallie M., Bastide. J. M., Bessiere. J. M. (1999)

In vitro antimalarial activity and cytotoxicity of *Cochlospermum tinctorium* and *Cochlospermum planchonii* leaf extracts and essential oils. *Planta Medica*, 65(4), 378-81

11. Bhattacharya, R. K. et Firozi, P. F. (1988)

Effect of plant flavonoïds on microsome catalyzed reactions of aflatoxin B₁ leading to activation and DNA adduct formation. *Cancer letters*, 39. 85 – 91.

12. Bruneton Jean (1993)

Pharmacognosie - phytochimie – plantes médicinales. Lavoisier, Paris 915p.

13. Burkill, H.M. (1995)

The Useful Plants of west Tropical Africa. Royal Botanic Gardens Kew, vol. 3, 2nd. Ed. P 50-483.

14. Capasso, F., Mascolo, N., Autore, G. and Durracio, M. R. (1983)

Glycyrrhetic acid, leucocytes and prostaglandins. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 35, 332 – 335.

15. Chaturvedi, G. N., Tomar, G. S., Tiwari, S. K. and Singh, K. P. (1983)

Clinical studies on Kalmegh (*Andrographis paniculata*) in infective hepatitis. *J intern Inst Ayurveda*, 2 : 208.

16. Chen ,D.S., Kuo, G.C., Sung, J.L., Lai, M.Y., Shen, J.C., Schen, P.J. et al. (1990)

Hépatite C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease : The Taiwan experience. *J infect Dis*, 817 – 22.

17. Choudhary, B.R., Haque, S.J. and Poddar, M.K. (1987)

In vivo and *in vitro* effect of Kalmegh (*Andrographis paniculata*) extract and andrographolide on hepatic microsomal drug metabolizing enzymes. *Planta Medica*, 53 : 135 - 40

18. Coulibaly, A. (1992)

Prévalence des anticorps anti-hépatite virale C chez les donneurs de sang occasionnels au CNTS de Bamako.
Thèse de médecine, Bamako, p 52.

19. Coulibaly M. (1996)

Contribution à l'étude *in vitro* de l'activité antiplasmodique d'extraits de quelques plantes médicinales du Burkina-Fasso : activité antiparasitaire des extraits comparés avec quelques médicaments de synthèse.
Thèse de troisième cycle en sciences. faculté des sciences et techniques Ouaga.

20. Crété, P. (1965)

Précis de Botanique ; Systématique des Angiospermes. Tome II, Masson.

21. Dalziel, J. M. (1937)

The useful plants of west tropical Africa; Londres

22. Darwich, M.A., Rouf, T.A., Rushdy, P., Constantine, N.T., Rao, M.R., Edelman R. (1993)

Risk factors associated with a high seroprevalence of hepatitis C virus infection in Egyptian blood donors. *Am J Trop Med Hyg* ; 49 : 440 – 47.

23. Dembélé A. (1999)

Considérations séro-épidémiologique sur le virus de l'hépatite C au CNTS de Bamako. Thèse Pharm, n°10.

24. Dhawan, B. N. (1995)

Picroliv – A new hepatoprotective agent from Indian medicinal plant, *Picrorrhiza Kurroa*. *Med Chem Res*, 5 : 595 – 605.

25. Diallo, D., Berit, S. P., Torun, H. A., Liljebäck, Terje, E., Michaelsen. (2001)

Polysaccharides from the roots of *E.africana* Guill et Perr., Mimosaceae, with complement fixing activity. *Journal of ethnopharmacology*, 74.159 – 171.

26. Diallo, B., Vanhaelen, M. (1988)

Large scale purification of apocarotenoids from *Cochlospermum tinctorium* by counter current chromatography. *Journal of liquid chromatography*, 11 (1) –231

27. Diallo, B., Vanhaelen, M., Vanhaelen – Fastre, R. (1989)

Studies of inhibition of skin tumor promotion.
Inhibitory effects of triterpenes from *Cochlospermum tinctorium* on Epstein Barr virus activation. *Journal of Natural Products*, vol 52. N°4. 879-881

28. Diallo, B., Vanhaelen, M., Vanhaelen – Fastre, R. (1991)

Triacylbenzenes and long-chain volatile ketones from *Cochlospermum tinctorium* rhizomes. *Phytochemistry*, vol 30. N° 12. 4153 - 4165

29. Diallo, B., Vanhaelen, M., Vanhaelen – Fastre, R. (1992)

Further studies on the hepatoprotective effects of *Cochlospermum tinctorium* rhizomes. *Journal of ethnopharmacology*, 36. 137 - 142.

30. Douaré, I. (1991)

Contribution à l'étude clinique de *Entada africana* dans le traitement des hépatites virales. Thèse, médecine, Bamako, Mali.

31. Doumbia B. (1984)

Contribution à l'étude des plantes médicinales utilisées dans le traitement du paludisme au Mali. Mémoire, biologie, Ensup. Bamako.

32. Ferrea, G., Ganessa, A., Sampietro, F., Cruciani, M., Romussi, G., Bassetti, D. (1993)

In vitro activity of a *C. micranthum* extract against *Herpes simplex* virus Type 1 and 2. *Antiviral Research*, 21 (4). 317 – 25.

33. Gimenez, F., Brazier, M., Capol, J., Dine, T., Tchiakpé, L., Claerbout, J.F. (2000)

Traitement des hépatites virales. *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*, Edition Masson, Paris, 1065 p.

34. Hikino, H., Kiso, V., Amagaya, S., Ogihara, Y. (1984)

Antihepatotoxic actions of papyriogenins and papyriosodes, triterpenoids of *Tetropanax papyriferum* leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 12. 231.

35. Hutchinson, J., L. L. D., F. R. S., V. M. H. F. L. S. (1966)

Flora of west tropical Africa. Seconded, vol 1, part 1.

36. Ip. S.P., Poon. M.K.T., Che, C.T. et al (1996)

Schisandrin B protects against carbon tetrachloride toxicity by enhancing the mitochondrial glutathione redox status in mouse liver. *Free Radic Biol Med*, 21 .709 - 12.

37. Jentzch, P., Spiegel, K., Fuchs, L.(1962)

The constituents of the leaves of *Combretum micranthum* G. Don. *Planta Medica*, 10, (1) pp. 1-8.

38. Kamaté, B. (1998)

Etude botanique et phytochimique *Combretum micranthum* G. Don (Combretaceae) thèse pharmacie. Bamako, N°34

39. Keita, A., Renaudet, J., Girond, S., Grance, J. M., Deloince, R.(1994)

Effet antiviral de deux plantes de la Pharmacopée Maliènne sur la multiplication du virus de l'hépatite A (VHA) *in vitro*. *Phyllanthus amarus* et *Entada africana*. Médecine et Pharmacopée Africaine, Vol 1, 1-121

40. Kerharo, J. et Adams (1974)

La pharmacopée traditionnelle. plantes médicinales et toxiques Ed Vigot et frères. Paris 1011p.

41. Kläui, H. (1982)

Industrial and commercial Uses of carotenoid : in G. Britton and T. W. Goodwin (Eds). Carotenoid chemistry and biochemistry, 309 – 317.

42. Koumaré, M. (1989)

Expérience de la médecine traditionnelle dans les pays de la sous région africaine de l'OMS. Première rencontre des centres collaborateurs OMS de Médecine Traditionnelle de la sous Région Afrique à Niamey. Bureau Régional OMS, Brazzaville.

43. Kucers, A., Crowe, S.M., Grayson, M.L., Hoy, J.F.

Ribavirine. In : the Use of antibiotics : a clinical review of antibacterial, antifungal and antiviral drugs. Butterworth, heinemann Eds, 5th ed, Victoria (AUS) : 1812 – 1833.

44. Laurens, A. (1983)

Activité antimicrobienne de quelques espèces médicinales des marchés Dakarois. Communication personnelle.

45. Maïga, Fatoumata. (1992)

Contribution à l'étude botanique et physicochimique d'une plante utilisée dans le traitement traditionnel de l'hépatite virale. *Entada africana* Guill et Perr, thèse pharmacie, 92p.

46. Malgras, D. (1992)

Arbres et arbustes guérisseurs des savanes maliennes. Edits. Karthala, Paris

47. Marcellin, P. (1997)

Hépatites virales aiguës et chroniques. Impact Internat, 3. 71 – 87.

48. Maydell, V. H. J. (1983)

Schriftenreihe der GTZ n° 147. Arbres et arbustes du sahel, leurs caractéristiques et leurs utilisations. Exhborn.

49. Molinie, C., Bronstein, J.A. (1998)

L'hépatite E. Hépatologie – Gastro, 5. 21 – 26.

50. Mollnes, E.T., Hogasen, K., Hoaas, F.B., Michaelsen, E.T., Garred, P and Harbo, M. (1995)

Inhibition of the complement mediated red cell lysis by immunoglobulins is dependent on the Ig isotope and its C1 binding properties. *Scand. J. Immunol.* 41, 449-456

51. Morse, G.D., Shelton, M.J., O'Donnell, A. M. (1993)

Comparative pharmacokinetics of antiviral nucleoside analogue. *Clin. Pharmacol.* 24. 101 – 123.

52. Nadkarni, A. K. (1976)

Indian materia medica, Vol. 1. Dhootpapeshwar Prakashan, Parel, India, p.101.

53. Ndiaye, J.M. (1977)

Contribution à l'étude de la pharmacopée traditionnelle au Sénégal Oriental

Thèse de Méd., Dakar, n° 41.

54. Ndumbe, P. M., Chungongayafor, J., Kane, M. (1994)

Hépatite B en Afrique.

Quatrième séminaire international sur les vaccinations. Yamoussoukoro, p117-119.

55. Nkiani Ibwala, N.Y., Diallo, B., Vanhaelen, M., Vanhaelen – Fastre, R., Pelseneer Coremans, J. (1990)

Antifongique et antibactériennes de deux apocaroténoïdes isolés de *Cochlospermum tinctorium* rhizomes. In *Ethnopharmacology* : source,

méthodes, objectifs. Premier colloque Européen d'ethnopharmacologie. ORSTOM , 459.

56. Nose, M., Ito, M., Kamimura, K. et al. (1994)

A comparison of antihepatotoxic activity between glycyrrhizin and glycyrrhetic acid. *Planta Medica*, 60: 136 – 9.

57. Ogan, A. U. (1972)

The alkaloids in the leaves of *Combretum micranthum* G. Don. *Planta Medica*, 21, 210.

58. Occhiuto, F., Sanogo, R., Germano, M.P., Keita, A., D'Angelo, V. and De Pasquale, R. (1999)

Effects of some Malian medicinal plants on the respiratory tract of guinea pigs. *J. Pharm. Pharmacol*, 51. 1299 – 1303.

59. OMS – WHO. Aide – mémoire n°164, Révisé octobre 2000.

[Http://www.who.int/inf-fs/fv/am](http://www.who.int/inf-fs/fv/am) 164. Html.

60. Page, B., Page, M. and Noël, C. (1993)

A new fluorometric assay for cytotoxic measurements *in vitro*. *International Journal of Oncology*, 3.473-476.

61. Paris, R. (1942)

An African combretacea, " kinkeliba," *Combretum micranthum* G. Don. Bulletin des Sciences Pharmacologiques, 49 181-6.

62. Pharmacorama – Agissant sur les virus à RNA

[Http://www. Pharmacorama. Com/ Rubrique/ Output/ Synthèse DNA RNAa43. Php](http://www.Pharmacorama.Com/Rubrique/Output/SynthèseDNA%20RNAa43.Php)

63. Persinos, G. J., Quimby, M. W., Mott, A. R., Farnsworth, N. R., Abraham, D. J., Fong, H. H. S., Blomster, R. N. (1967)

Studies on Nigerian plants. Biological and phytochemical screening of *Lophira lanceolata* and the isolation of benzamide. *Planta Medica*, 15, pp. 361- 365.

64. Pirt (1986)

Zonage agroécologique du Mali. Tome 1 et 2.

65. Pousset, J-L. (2004)

Plantes médicinales d'Afrique. Comment les reconnaître et les utiliser ? Edition Edisud, Paris, 287p.

66. Pousset, J-L., Bassène. E, Olschwangd. (1989)

Plantes médicinales africaines. Tome 1. Utilisations pratiques, ACCT-Ellopes, Paris.

67. Rabaté, J. (1939)

Etude du « *Cochlospermum tinctorium* » A. Rich. *J. Pharm. Chim.*, 29, pp. 582 - 583

68. Sangaré, Saran. (1999)

Etude phytochimique et de l'activité molluscicide de *Entada africana* Guill et Perr, Thèse de pharmacie, 21p.

69. Sanogo, R., Germano, M.P., D'Angelo, V., Gugliemo, M. and De Pasquale, R. (1998)

Antihepatotoxic properties of *Entada africana* (Mimosaceae). *Phytother. Res.* 12, 157-159.

70. Saracco, G., Rizetto, M. (1997)

A practical guide to the use of interferon in the management of hépatitis virus infections. *Drugs*, 53. 74 – 85.

71. SIDA Infos Service.

Qu'est ce que l'hépatite C ?

[Http://www.sida-info-service.org/page_hepatites/page_hepatites](http://www.sida-info-service.org/page_hepatites/page_hepatites). Php3.

72. [Http://www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr).

73. Sidibé, A. T. (1985)

Etude séroépidémiologique des marqueurs du virus B dans une population rurale d'enfants au Mali. Thèse de médecine, Bamako.

74. Silva, O., Barbosa, S., Diniz, A., Valdeira, L.M., Gomes, E., (1997)

Plant extracts antiviral activity against *Herpes simplex* virus type I and African swine fever virus. *International Journal of Ethnopharmacology* 35, 12 – 16.

- 75. Silva, O., Duarte, A., Cabrita, J., Pimentel, M., Diniz, A. and Gomes, E. (1996).** Antimicrobial, activity of Guinea-Bissau traditional remedies. *J. Ethnopharmacol.* 50, 55 - 59.
- 76. Soni, P.N., Tart, D.R., Gopaul, W., Sathan, Ma., Simjee, A.E. (1996)** Hépatitis C virus infection in livers diseases in natal. *South Afr Med Jrs*, 29. 80 – 3.
- 77. Syamsunder, K.V., Singh, B., Thakur, R.S. (1985)**
Antihepatotoxic principles of *Phyllanthus niruri* herbs. *J Ethnopharmacol*, 14 : 41 – 4.
- 78. Tamai, M., Watanaba, N., Someya, M., Kondoh, H., Omura, S., Ling, Z. P., Chang, R. and Ming, C. W. (1989)**
New hepatoprotective triperpènes from *Canarium album*.. *Planta Medica* 55, 44 – 47.
- 79** [Http://www.](http://www.) Thèse ulaval ca /2004/1483/214830004 png.
- 80. Theriaque (1999)**
[Http://www.](http://www.) Theriaque. Org.
- 81. Thiombiano, Adama. (1984)**
Contribution à l'étude hépatoprotecteur de *Cochlospermum tinctorium* A.Rich. Thèse de pharmacie, Dakar. 111p + 11p.
- 82. Thyagrajan, S.P., Thiruneelkantan, K., Subramanian, S. and Sundaravelu, T. (1982)**
In vivo activation of HbsAg by *Elipta alba hassk* and *Phyllanthus niruri* Linn. *Indian J Med Res*, 76 : 124 – 30.
- 83. Valetas, J. (1939)**
Contribution à l'étude du kinkeliba (*Combretum micranthum* G. Don) Thèse Doct. Pharm. (Univ) Toulouse.
- 84. Ybert, E., De Laage De Meux Astrid. (2000)**
Encyclopédie des plantes médicinales. Identifications – préparations – Soins. Larousse, Londres. 335p.

85. Zhao, M.Q., Han, D.W., Ma, X.H. et al. (1983)

The preventive and therapeutic action of glycyrrhizin, glycyrrhetic acid and crud Sainkosides on experimental cirrhosis in rats. *Acta Pharm Sin* 1983, 18 : 325 – 31.

RESUME

Notre travail a porté sur l'évaluation de *Cochlospermum tinctorium* (Cohlos), *Entada africana* (Samanéré), *Combretum micranthum* (Hépatisane) dans le traitement des hépatites virales à travers un essai clinique.

Ce travail a engendré l'aspect pharmaceutique.

Les réactions en tube et la CCM ont montré la présence de nombreux composés chimiques susceptibles de manifester les activités recherchées (hépatoprotectrice, antivirale).

Le contrôle microbiologique n'a montré la présence d'aucun germe (*Salmonella typhi* et *paratyphi*, *Escherichia coli*), les cendres chlorhydriques les plus élevées ont été de 2,8% et les teneurs en eau ont été inférieurs à 10%, ce qui explique respectivement une faible contamination par la poussière et une bonne conservation de nos matières premières.

Au cours de l'étude clinique, nous avons produit 1445 traitements de Cochlos, 3645 traitements de Samanéré, 2100 traitements d'Hépatisane.

Le traitement A (Samanéré associé à l'Hépatisane) a été le plus efficace avec respectivement 22,23% ; 41,67% ; 80% de normalisation de GOT, GPT, et BT.

MOTS CLES : Médecine Traditionnelle, Plantes Médicinales, *Cochlospermum tinctorium*, *Entada africana*, *Combretum micranthum*, Hépatites.

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure