



N°1865/17

Année : 2016 – 2017

## THESE

Présentée en vue de l'obtention du

### DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

M'BRA VINCENT DE PAUL

**EVALUATION DE L'ACTIVITE HEPATOPROTECTRICE  
DE ALCHORNEA CORDIFOLIA, ET DE SARENTA UNE  
PREPARATION A BASE DE PLANTES**

*Soutenue publiquement le 27 Septembre 2017*

#### COMPOSITION DU JURY :

Président	: Monsieur KOUADIO KOUAKOU LUC, Professeur Titulaire
Directeur de thèse	: Madame KOUAKOU SIRANSY GISELE, Professeur Titulaire
Assesseurs	: Monsieur AHIBOH HUGUES, Maitre de conférences agrégé Madame SANGARE TIGORI BEATRICE, Maitre de conférences agrégé

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL  
ENSEIGNANT DE L'UFR  
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET  
BIOLOGIQUES**

## **I. HONORARIAT**

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †
	Professeur ATINDEHOU Eugène

## **II. ADMINISTRATION**

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

## **III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT**

### **1. PROFESSEURS TITULAIRES**

M.	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mmes	AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M.	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
M.	MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie

	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie - Mycologie

## 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
Mme	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M.	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
M.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie organique, Chimie thérapeutique
Mmes	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
M.	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

## 3. MAITRES ASSISTANTS

M.	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie

	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Sante Publique
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M.	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mmes	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M.	MANDA Pierre	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M.	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

#### 4.ASSISTANTS

M.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé publique
	BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
M.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, chimie thérapeutique
M.	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie

	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KOUAME Jérôme	Santé publique
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
M.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie organique, chimie thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique, chimie thérapeutique
	TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme	TUO Awa	Pharmacie Galénique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme	YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

## **5.CHARGEES DE RECHERCHE**

Mme	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé publique

## **6.ATTACHE DE RECHERCHE**

M.	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----	-------------------------	---------------------

## **7.IN MEMORIUM**

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

## **IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES**

### **1. PROFESSEURS**

M.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

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

M.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

### **3. MAITRE-ASSISTANT**

M.	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
----	---------------------	------------------------

### **4. NON UNIVERSITAIRES**

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique



## COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

### **I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE**

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeurs	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Maître-Assistant
	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître-Assistant
	APETE Sandrine	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

### **II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
	YAYO Sagou Eric	Maître-Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
	YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

### **III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire
------------	---------------	----------------------

		<b>Chef du Département</b>
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maitre-Assistant
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Maitre-Assistant
	AYE-YAYO Mireille	Maitre-Assistant
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Maitre-Assistant
	ADIKO Aimé Cézaire	Assistant
	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Assistante
	KABLAN-KASSI Hermance	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

#### **IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
		<b>Chef de Département</b>
Professeurs	AKE Michèle	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
	GBASSI Komenan Gildas	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

#### **V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
		<b>Chef de Département</b>
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé

Docteur	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

## **VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE**

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	YAVO William DJOHAN Vincent	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne BARRO KIKI Pulchérie KASSI Kondo Fulgence KONATE Abibatou VANGA ABO Henriette MIEZAN Jean Sébastien TANOH-BEDIA Valérie	Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Assistant Assistante

## **VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE**

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G. DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S. N'GUESSAN Alain ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille LIA Gnahoré José Arthur NGUESSAN Kakwokpo Clémence N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Attaché de recherche Assistante Assistante

TUO Awa

Assistante

**VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE,**

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Maître-Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistant
	ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
	ODOH Alida Edwige	Assistante

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire
		Chef de Département
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Professeur Titulaire
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AMICHIA Attoumou M	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES,  
STATISTIQUES ET INFORMATIQUE**

Professeur	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Maître-Assistant

**XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE**

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	MANDA Pierre	Maître-Assistant
	DIAKITE Aissata	Maître-Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	NGBE Jean Verdier	Assistant

# DEDICACES

Aucun mot ne saurait exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance.

Aussi, c'est d'une modeste manière que :

Je dédie cette thèse .....

*A Dieu le Père Tout-puissant, Gloire, louange et honneur à toi oh père, qui m'a permis de mener à bien ce travail et qui permet ce moment. Merci de m'avoir donné la force, la sagesse et l'intelligence nécessaire pour aboutir à cette œuvre; elle est la tienne.*

*Que la gloire et l'honneur te reviennent éternel Dieu.*

*Psaumes ch 32 V 8 : "je t'instruirai et je monterai la voie que tu dois suivre ; je te conseillerai, j'aurai le regard sur toi"*

*A mon Ange Gardien, Toi mon Ami et mon défenseur. Merci pour ton aide et ta protection de chaque instant. Aides – moi à correspondre toujours plus à la volonté de DIEU en tout ce que je fais.*

### ***A MON PERE***

*Ce travail est pour moi le moyen de t'honorer, tu as fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Papa tu es une vraie école de la vie, je ne cesse d'apprendre tous les jours auprès de toi. Ce travail est le fruit de l'éducation que tu m'as donné. Que Dieu te garde longtemps et qu'il m'aide à prendre soin de toi tout le reste de ta vie comme tu l'as fait pour moi depuis ma naissance.*

### ***A MA MERE,***

*Ma chérie, toi qui occupe la place qu'aucune autre femme ne pourra occuper, tu as toujours été là pour moi et à aucun moment tu n'as cessé de me couvrir de tendresse, maman merci infiniment pour tous les sacrifices que tu as fait pour moi, jamais je ne pourrais te le rendre. Je serais toujours là pour toi maman. Puisse le seigneur te garder dans le creux de ta main.*



***A MES FRERES ET SŒURS***

***JB, Gisèle, Thibault, Parfait, Anne marie, Koffi, Cynthia***

*Grands frères, grandes sœurs recevez ce travail comme marque de mon amour pour vous. Vous qui m'avez supporté depuis tout petit, aujourd'hui je vous dis infiniment merci à travers cette thèse. Que Dieu nous donne la grâce de rester toujours unis et qu'il bénisse vos projets*

***A DOCTEUR KAUFFY CYRIAQUE***

*Il n'y pas d'occasion plus belle que celle-là pour vous dire merci. Vous m'avez accepté et permis d'apprendre la vie professionnelle auprès de vous.*

*Sachez que vous êtes pour moi un vrai exemple et que DIEU me permette de toujours mériter la confiance que vous me portez.*

# REMERCIEMENTS

*Du plus profond du cœur, c'est tout simplement que je voudrais dire  
merci :*

***A MA CHERIE***

***Flora Oualle***, ma ninouche tu as été présente depuis de longues années,  
merci pour toutes tes prières. Ton soutien affectif et moral ont été d'une  
grande importance pour moi. Que Dieu m'aide à te rendre heureuse comme  
tu le mérites.

***A LA PHARMA 32,***

*Grand merci à tous les amis de la promotion.  
Que DIEU trace pour nous les sillons d'un lendemain meilleur.*

***LE NOYAU,***

***Aubin, Max, Stéphane, Dorgeles, Arthur, Benor, Ib, Aymar, Nono,  
Pacôme, Judic, Kader, lah, Dindji, Abdoul, Karim, Carolle, Lorry, Sonya,  
Maryse, Fabienne, Audrey...***

*L'université a constitué pour nous une famille de jeunes esprits à la conquête  
du savoir. De ce croisement est née une amitié chargée d'émotion ;  
aujourd'hui grâce à votre soutien, je suis au terme de mes études. Je vous  
dédie cette thèse au nom de l'amitié*

**A MES AMIS,**

*Charles, JB, Zohou, Kolo, plus que mes amis, vous êtes les frères que la vie m'a donnés. Merci pour votre soutien et pour votre présence dans ma vie.  
Que Dieu vous bénisse.*

**A NOTRE CHER MAITRE LE PROFESSEUR KOUAKOU SIRANSY**

*Cher maitre recevez ma reconnaissance et mon immense gratitude.*

**QUE DIEU VOUS BENISSE !!!**

**AU PERSONNEL DU CEDRES,**

*Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans la disponibilité et l'accueil chaleureux que vous m'avez témoignés.*

**A DOCTEUR EFFO,**

*Merci cher aîné pour tout le soutien, pour votre grande disponibilité et vos nombreux conseils durant mes travaux de thèse.*

*Que Dieu vous le rende au centuple*

**A TOUS CEUX QUI, DE PRES OU DE LOIN, NOUS ONT SOUTENUS,**

*Recevez nos remerciements.*

# IN MEMORIUM



***M'BRA LILIANE,  
AMOIKON YOLANDE***

*Mes grandes sœurs vous êtes partis si brusquement. Que là où vous vous trouvez le Seigneur vous accompagne, j'ai une pensée spéciale pour vous en ce jour. Vos âmes reposent en paix.*

***KOUASSI N'DAH FRANCK,  
SIAGBE CLEMENT***

*La vie a décidé que vous soyez absent ce jour, la bougie de l'amitié qui nous lie sera toujours allumée dans mon cœur. Que le seigneur guide vos âmes.*

**A NOS MAITRES  
ET JUGES**

## A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

### **Monsieur le Professeur KOUADIO KOUAKOU LUC**

- Professeur Titulaire d'Hydrologie et de Santé Publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Chef du laboratoire d'hygiène et du service de contrôle des eaux de l'Institut National d'Hygiène Publique ;
- Responsable du Diplôme d'Etude Universitaire d'Homéopathie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Responsable du DESS d'Hygiène Alimentaire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Responsable de la Maîtrise Professionnalisée de la Santé Publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

***Cher Maître,***

*Nous sommes marqués par votre grande modestie et très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.*

*Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant méticuleux et rigoureux, durant notre parcours universitaire.*

*Vous avez toujours suscité notre admiration.*

*Nous vous prions de trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.*

*Que la grâce de Dieu soit sur vous.*



## A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

**Madame le Professeur KOUAKOU SIRANSY N'DOUA G.**

- Professeur Titulaire en Pharmacologie ;
- Titulaire d'une thèse de doctorat unique en pharmacologie de l'université Félix Houphouët-Boigny ;
- Titulaire d'un DEA en physiologie animale ;
- Membre de la Société Française de la Pharmacologie et de la thérapeutique ;
- Pharmacien hospitalier au CHU de Cocody ;
- Ancien interne des hôpitaux ;
- Membre de la Société Française d'Ethnopharmacologie ;
- Membre de la Société de Pharmacologie et de Toxicologie du Burkina Faso ;
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie.

***Cher Maître,***

*Permettez-moi de vous adresser mes sincères remerciements pour l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce travail.*

*Vos qualités scientifiques et humaines font de vous un grand maître. Ce travail je l'espère aura répondu à vos exigences de scientifique avertie.*

*Merci pour l'enseignement de qualité et tous les conseils dont nous avons bénéficiés.*

*Soyez assurée de notre haute considération et de notre profonde gratitude.*

*Que Dieu vous bénisse.*

## A NOTRE MAITRE ET JUGE

**Monsieur le Professeur AHIBOH HUGUES FRANCK THIerno**

- ✓ Professeur Agrégé de Biochimie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan
- ✓ Docteur en Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, option biochimie, Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan
- ✓ Docteur en Pharmacie, Université de Cocody Abidjan
- ✓ Pharmacien-Biologiste, responsable de l'unité de biochimie du Centre de Diagnostic et de Recherches sur le Sida et maladies opportunistes (CeDReS, CHU de Treichville)
- ✓ Membre de la société savante Pharmaceutique de CI (SOPHACI)
- ✓ Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan

***Cher Maître,***

*Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez répondu à notre sollicitation.*

*Nous n'avons pas trouvé meilleure occasion de vous exprimer notre grand respect et notre admiration profonde, en vous demandant de juger notre travail. Que DIEU vous comble de bénédictions.*

## A NOTRE MAITRE ET JUGE

### **Madame le Professeur SANGARE-TIGORI BEATRICE**

- Professeur Agrégé en Toxicologie (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)
- Docteur en pharmacie
- Titulaire d'un Doctorat (PhD) en Toxicologie
- Experte en Toxicologie et Produits Pharmaceutiques près les Tribunaux de Côte d'Ivoire
- Pharmacien analyste au Laboratoire National de Santé Publique (LNSP)
- Titulaire du Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA) de Valorisation de la Pharmacopée Africaine (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)
- Titulaire du DESS de Toxicologie (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)
- Membre de la Société Savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI).
- Membre de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX)
- 1er Prix de Communication Orale au IVe Congrès International de Toxicologie de Rabat (2012)

***Cher Maître,***

*Votre simplicité et votre amour pour le travail bien fait ont suscité en nous une très grande admiration.*

*Recevez cher maître le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

*Que Dieu vous bénisse.*

## **SOMMAIRE**

	<b>Pages</b>
<i>Liste des tableaux</i> .....	<b>XXIX</b>
<i>Liste des figures</i> .....	<b>XXX</b>
INTRODUCTION.....	<b>1</b>
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERRATURE.....	<b>4</b>
I.MEDEICINE TRADITIONNELLE.....	<b>5</b>
1.Historique.....	<b>5</b>
2.Developpement de la medecine traditionnelle.....	<b>6</b>
3. Pratique de la médecine traditionnelle .....	<b>7</b>
4. Intégration de la médecine traditionnelle dans les soins de santé .....	<b>10</b>
5.Importance economique et pharmacologique de la medecine traditionnelle.....	<b>13</b>
II. ALCHORNEA CORDIFOLIA (SCHUMACH. ET THONN.) MÜLL. ARG. (EUPHORBIACEAE).....	<b>16</b>
1.Botanique.....	<b>16</b>
2. Usages en medecine traditionnelle .....	<b>17</b>
3. Chimie .....	<b>19</b>
4. Pharmacologie .....	<b>20</b>
III.LE REMEDE « SARENTA » .....	<b>22</b>
IV.GENERALITES SUR LES ANTITUBERCULEUX ET LEUR HEPATOTOXICITE.....	<b>24</b>
DEUXIEME PARTIE :ETUDE EXPERIMENTALE .....	<b>31</b>
I.CADRE DE L'ETUDE .....	<b>33</b>
II.MATERIEL .....	<b>33</b>
III.METHODES .....	<b>39</b>
RESULTATS .....	<b>48</b>
I.RENDEMENT .....	<b>49</b>
II.TRANSAMINASES SANGUINES .....	<b>50</b>
III.EFFET DES FEUILLES DE A. CORDIFOLIA ET DU REMEDE « SARENTA » SUR L'EVOLUTION JOURNALIER DU POIDS DES RATS SUR 10JOURS.....	<b>61</b>
IV.EFFET DES FEUILLES DE A. CORDIFOLIA ET DU REMEDE « SARENTA » SUR LE POIDS RELATIF DU FOIE DES RATS .....	<b>62</b>
DISCUSSION .....	<b>66</b>
CONCLUSION .....	<b>73</b>
RECOMMANDATIONS .....	<b>75</b>
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	<b>77</b>

## ***Liste des abréviations***

<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>MT</b>	Médecine traditionnelle
<b>PNPMT</b>	Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle
<b>TEP</b>	Tuberculose extra pulmonaire
<b>TP</b>	Tuberculose pulmonaire
<b>R</b>	Rifampicine
<b>H</b>	Isoniazide
<b>Z</b>	Pyrazinamide
<b>E</b>	Ethambutol
<b>S</b>	Streptomycine
<b>SYLM</b>	Sylimarine
<b>EMAC</b>	Extrait méthanolique de <i>Alchornea cordifolia</i>
<b>EAAC</b>	Extrait aqueux de <i>Alchornea cordifolia</i>
<b>ASAT</b>	Aspartate amino transferase
<b>ALAT</b>	Alanine amino transferase
<b>GPx</b>	glutathion peroxydase
<b>GST</b>	Glutathion-S-transférase
<b>CAT</b>	Enzymes antiperoxydatives catalases
<b>SOD</b>	Superoxyde dismutase
<b>LPO</b>	Peroxydation lipidique
<b>GSH</b>	Glutathion réduit

## *Liste des tableaux*

	Pages
Tableau I : Quelques médicaments modernes issus de la médecine traditionnelle -----	14
Tableau II : Prescription du régime de 1ère ligne avec les formes combinées d'antituberculeux chez l'adulte-----	26
Tableau III : Résumé de la pharmacocinétique des antituberculeux-----	27
Tableau IV : Pourcentage de protection de <i>Alchornea cordifolia</i> et SARENTA contre l'hépatotoxicité provoquée par les antituberculeux-----	59

## Liste des figures

Figure 1 : M. ADOU Tano Albert (tradipraticien) et son remède « SARENTA »-	23
Figure 2 : Les cellules du foie-----	29
Figure 3 : Rats en cage avec des granulés-----	34
Figure 4 : Poudre de feuilles sèches de <i>Alchornea cordifolia</i> -----	35
Figure 5 : Remède « SARENTA » en flacon de 500 ml-----	36
Figure 6 : Quelques petits matériels utilisés pour l'expérimentation (gants, seringues, aiguilles de prélèvement)-----	37
Figure 7 : Etuve MEMMERT®-----	38
Figure 8: Balance OHAUS®-----	38
Figure 9 : Macéré de feuilles de <i>Alchornea cordifolia</i> -----	39
Figure 10 : Extrait sec du remède « SARENTA »-----	40
Figure 11 : séance de gavage d'un rat-----	42
Figure 12 : Prélèvement sanguin par ponction cardiaque-----	44
Figure 13 : Foies des rats conservés dans les flacons 2, 3, 4, 5 contenant le formol à 10%-----	45
Figure 14 : Effet d'un extrait méthanolique des feuilles <i>A. cordifolia</i> et de « SARENTA » sur les transaminases ALAT-----	50
Figure 15 : Effet d'un extrait methanolique des feuilles <i>A.cordifolia</i> et du remède « SARENTA » sur les transaminases ASAT-----	52
Figure 16 : Effet d'un extrait aqueux des feuilles <i>A. cordifolia</i> sur les transaminases ALAT-----	52
Figure 17 : Effet d'un extrait aqueux des feuilles <i>A. cordifolia</i> sur les transaminases ASAT-----	54
Figure 18 : Effet d'un extrait méthanolique des feuilles de <i>A. cordifolia</i> et du remède SARENTA en présence des antituberculeux sur les transaminases ALAT	55

Figure 19 : Effet d'un extrait méthanolique des feuilles de <i>A. cordifolia</i> et du remède SARENTA en présence des antituberculeux sur les transaminases (ASAT)-----	57
Figure 20 : Effet d'un extrait méthanolique des feuilles de <i>A.cordifolia</i> et du remède « SARENTA » lors de l'administration des antituberculeux sur l'évolution journalier du poids des rats-----	61
Figure 21 : Effet d'un extrait méthanolique des feuilles de <i>A. cordifolia</i> sur le poids relatif du foie-----	63
Figure 22 : Effet d'un extrait aqueux des feuilles de <i>A. cordifolia</i> sur le poids relatif du foie-----	60
Figure 23 : Effet d'un extrait méthanolique des feuilles de <i>A.cordifolia</i> en présence des antituberculeux sur le poids relatif du foie-----	65



# INTRODUCTION

La médecine traditionnelle se définit comme étant un ensemble de connaissances, compétences et pratiques qui reposent sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en bonne santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales (1)

En Afrique, la médecine traditionnelle regorge de nombreux remèdes à base de plantes détenus par les tradipraticiens depuis plusieurs générations (2).

L'intérêt pour les plantes provient aussi du fait que la médecine moderne n'apporte pas toujours de solution pour de nombreuses conditions pathologiques telles que des troubles du foie, des maladies cardiaques et certaines affections chroniques (3).

Une étude portant sur plusieurs médicaments antituberculeux a montré que l'association de l'isoniazide à la rifampicine entraînait une toxicité pour le foie chez 2,6% des patients. L'isoniazide seul a entraîné une hépatotoxicité chez 1,6% des patients et la rifampicine seule a provoqué une toxicité hépatique chez 1,1% des patients (4).

Pour réduire l'incidence de l'hépatotoxicité chez les patients atteints de tuberculose latente, les recommandations pour les médicaments et les critères de sélection des patients ont été révisés à plusieurs reprises par des organisations telles que le Center for Disease Control, l'American Thoracic Society, le Comité mixte de la tuberculose de la British Thoracic Society.

De nombreuses plantes médicinales sont explorées pour le traitement préventif des troubles hépatiques occasionnées par les médicaments potentiellement hépatotoxiques parmi lesquelles *Alchornea cordifolia*(5).

Par ailleurs de nombreux remèdes traditionnels sont utilisés par les patients concomitamment à des traitements médicamenteux parmi lesquels pourraient figurer des traitements potentiellement hépatotoxiques. C'est le cas de « SARENTA », dont les propriétés analgésiques, antiinflammatoires ont été

prises en évidence dans de précédents travaux au département de pharmacologie et de pharmacie clinique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

L'objectif général de notre travail a été d'évaluer l'activité hépatoprotectrice de l'extrait méthanolique des feuilles de *Alchornea cordifolia* et du remède « SARENTA » contre l'hépatotoxicité induite par les médicaments antituberculeux, avec comme objectifs spécifiques :

- Evaluer l'effet sur les transaminases sanguines de l'extrait méthanolique des feuilles de *Alchornea cordifolia* et du remède « SARENTA » en présence de l'association isoniazide + rifampicine + pyrazinamide.
- Evaluer l'effet sur l'évolution journalier du poids des rats de l'extrait méthanolique des feuilles de *Alchornea cordifolia* et du remède « SARENTA » en présence de l'association isoniazide + rifampicine + pyrazinamide.
- Evaluer l'effet sur le poids relatif du foie des rats de l'extrait méthanolique des feuilles de *Alchornea cordifolia* et du remède « SARENTA » en présence de l'association isoniazide + rifampicine + pyrazinamide.

Ce document qui retrace l'essentiel de notre travail se présente comme suit :

- ✓ Une première partie consacrée aux généralités sur la médecine traditionnelle, la plante *Alchornea cordifolia*, le remède « SARENTA », les antituberculeux et leur hépatotoxicité.
- ✓ Une deuxième partie présentera l'étude expérimentale développée en trois chapitres à savoir le matériel et les méthodes utilisés, les résultats obtenus, et la discussion avant d'en arriver à la conclusion aux recommandations.

**PREMIERE PARTIE :**  
**REVUE DE LA**  
**LITTERRATURE**

## **I. MEDECINE TRADITIONNELLE**

### **1. HISTORIQUE**

Depuis tous les temps, l'Homme pour se soigner a utilisé les plantes. Ce qui a permis de définir la médecine traditionnelle, mais également le développement de la médecine moderne, car Hippocrate et Galien ont tous deux utilisés les plantes pour guérir leurs patients (6).

En Afrique, après avoir été longtemps réprimées (par la colonisation), la médecine et la pharmacopée traditionnelles reviennent dans la conscience des autorités sanitaires des différents pays à la faveur de l'avènement du système de soins de santé primaires tel que défini à Alma-Ata.

La déclaration d'Alma-Ata (**1978**) a affirmé que les soins de santé primaires constituent le moyen qui permettrait d'atteindre « l'objectif de la santé pour tous d'ici l'an 2000 » dans le cadre d'un développement empreint d'un véritable esprit de justice sociale. Pour atteindre les objectifs de la santé pour tous, il a été demandé de faire recours, à l'échelon local, aux personnels de santé (médecins, infirmières, sages-femmes, auxiliaires et agents communautaires et selon le cas, aux praticiens traditionnels) tous préparés socialement et techniquement à travailler en équipe et à répondre aux besoins de santé exprimés par la collectivité (7).

De nos jours, certains pays d'Afrique ont entrepris des réformes afin d'avoir une meilleure couverture sanitaire en organisant le secteur de la médecine traditionnelle. Ainsi, l'OMS, par son comité d'experts chargés de la médecine traditionnelle, encadre les différents pays membres pour le développement de ce secteur.

## **2. DEVELOPPEMENT DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE**

### **2.1. Définitions**

### **2.2. La Médecine Traditionnelle**

La médecine traditionnelle est définie comme un ensemble de connaissances, de techniques, de préparations et d'utilisations des substances et pratiques traditionnelles qui s'appuient sur les expériences vécues et les observations transmises de génération en génération et qui servent à diagnostiquer, prévenir, guérir des maladies ou éliminer un déséquilibre du bien-être physique, mental ou social (1).

### **2.3. Préparations à base de plantes**

Les préparations à base de plantes comprennent les matières végétales en fragments ou en poudre, les extraits, teintures et huiles grasses, dont la production fait intervenir des opérations de fractionnement, de purification, de concentration ou d'autres procédés physiques ou biologiques. Elles comprennent également des préparations obtenues en faisant macérer ou chauffer des matières végétales dans des boissons alcoolisées et/ou du miel, où dans d'autres matières (1).

### **2.4. Ethnopharmacologie**

L'ethnopharmacologie peut être définie par l'étude scientifique interdisciplinaire de l'ensemble des matières d'origine végétale, animale ou minérale, et des savoirs ou des pratiques s'y rattachant, que les cultures vernaculaires mettent en œuvre pour modifier les états des organismes vivants, à des fins thérapeutiques, curatives, préventives, ou diagnostiques (8).

## **2.5 Ethnobotanique**

L'ethnobotanique est l'étude des relations entre l'homme et les plantes. C'est la partie de l'ethnobiologie traitant des rapports entre un groupe humain et la flore (8).

### **3. Pratique de la médecine traditionnelle**

La pratique de la médecine traditionnelle (MT), vécue de nos jours, remonte aux temps anciens où la médecine associait le surnaturel au naturel. Le surnaturel reposait sur la croyance en un monde de dieux, d'esprits, où les maladies prennent racine et d'où viennent des messages de connaissances et de soins aux malades. Elle a pris une autre forme dans sa conception aujourd'hui où l'on cherche à la moderniser et à l'intégrer dans nos systèmes de santé moderne reçus après la colonisation. L'utilisation de la médecine traditionnelle est basée sur l'usage des plantes et autres substances naturelles sous diverses formes et les modes d'acquisition de la connaissance de la thérapie traditionnelle varient d'un tradipraticien à un autre (9).

#### **3.1. Les modes d'acquisition des savoirs traditionnels**

La MT est un ensemble de savoirs et de savoir-faire, acquis par l'observation et l'expérience pratique, transmis de génération en génération par voie orale, rarement par écrits. En pratique, il faut considérer l'art traditionnel de soins, comme un ensemble de connaissances empiriques, acquises par l'une des voies suivantes: par la famille, par apprentissage de plusieurs années auprès de guérisseurs compétents, en dehors du cercle familial, par l'achat d'une recette jugée efficace après le traitement d'une affection donnée, par le pouvoir inné, dans ce cas la transmission se fait par les esprits (initiation, choix mystique), par révélation, après un rêve (9).

Certains tradipraticiens ont acquis leur savoir au terme d'un long périple à la recherche d'un remède contre une affection dont ils ont souffert eux-mêmes

pendant plusieurs années, par auto apprentissage dans des livres, par des recherches personnelles verticales qui vont depuis l'ancêtre fondateur, jusqu'aux descendances futures (9)

### **3.2. Les acteurs de la médecine traditionnelle africaine (2)**

Ils peuvent avoir plusieurs compétences :

- Les phytothérapeutes

Ils utilisent uniquement les vertus préventives et curatives des plantes pour soigner les maladies. Ils sont nombreux en milieu rural et l'on peut même affirmer que dans les familles africaines, les grand-mères ont la connaissance des plantes qui guérissent les maladies de leur progéniture.

- Les psychothérapeutes

Leurs techniques sont basées sur le vécu socioculturel du malade et sur la relation entre le tradipraticien et le malade. Ils utilisent la puissance du verbe et les incantations. Ils peuvent provoquer des chocs psychologiques libérateurs dans le mental du malade afin de rétablir l'harmonie et la santé du corps et de l'esprit.

- Les naturothérapeutes

Il s'agit d'une catégorie de spécialistes disposant de méthodes basées sur l'hygiène, la nutrition, le régime alimentaire et le choix approprié des aliments en fonction de l'état de santé. En fait ces spécialistes se rencontrent beaucoup plus dans les pays du Nord où la formation est assurée sur des données scientifiques. Leur présence en Afrique est récente.

- Les spécialistes des thérapies manuelles

Ils donnent des soins avec les mains nues ou armées d'instruments spécifiques. Ce sont des spécialistes des massages et des manipulations du corps visant à guérir les parties malades.



- Les spiritualistes

Dans ce groupe on identifie des acteurs spéciaux des troubles humains; certains ont la faculté de poser le diagnostic métaphysique des affections, ils sont des ritualistes, des devins, des spiritistes, des voyants, des occultistes et des féticheurs. D'autres se distinguent de ce groupe en ce sens qu'ils ont recours uniquement à des prières pour le rétablissement de la santé du malade; on y trouve les religieux (prêtres, prophètes et marabouts). Enfin les sorciers, cités à tort parmi les tradipraticiens de santé, sont des êtres humains doués de puissance surnaturelle qui agissent dans le sens de la nuisance de leurs semblables, mus par un instinct de jalousie, de méchanceté et de cruauté.

- Les herboristes

Ils connaissent les usages des substances médicinales d'origine essentiellement végétale et assurent leur vente à ceux qui en ont besoin.

- Les médico-droguistes

Ils connaissent les usages des substances médicinales d'origine végétale, animale et minérale, et en assurent la vente à ceux qui les recherchent. On peut y classer les vendeurs(es) de médicaments traditionnels sur les marchés.

- Les accoucheuses traditionnelles (matrones)

Elles procèdent aux accouchements, et prodiguent à la mère et au bébé, des soins traditionnels qui sont reconnus et en vigueur dans leur collectivité.

- Les guérisseurs

Ce sont des thérapeutes traditionnels qui traitent par des méthodes extra médicales. Ils sont capables de diagnostiquer les affections et de prescrire les plantes médicinales appropriées.

Ils acquièrent leur pouvoir par initiation et par transmission.

- Les rebouteux

Ils guérissent par des procédés empiriques les luxations, les fractures, les entorses et les douleurs articulaires.

## **4. Intégration de la médecine traditionnelle dans les soins de santé**

Nous nous intéresserons dans ce paragraphe au développement de la médecine traditionnelle en Afrique de façon générale et en Côte d'Ivoire en particulier.

### **4.1. En Afrique**

La médecine traditionnelle a été longtemps utilisée en Afrique par nos ancêtres avant la colonisation jusqu'à nos jours.

Ce n'est qu'en 1968 que l'Organisation de l'Unité Africaine (OUA) devenue Union Africaine (UA) a exprimé un réel attachement et un intérêt pour la promotion et la valorisation de la médecine traditionnelle au cours d'un symposium sur les plantes médicinales et la pharmacopée africaine tenu à Dakar (Sénégal). En 2000, le Comité régional de l'OMS pour l'Afrique a adopté une stratégie (résolution **AF/RC50/R3**) en vue de promouvoir le rôle de la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé (1). L'objectif principal était d'intégrer la médecine traditionnelle dans les soins de santé primaires nationaux au côté de la médecine moderne, par la promotion de la qualité, de l'innocuité et de la tolérance des préparations traditionnelles en définissant des normes. Elle avait également pour objectif de faciliter l'accès des soins de la MT aux populations les plus pauvres. En 2008, les ministres de la Santé de 46 pays africains réunis à Ouagadougou, capitale du Burkina Faso, ont décidé de renforcer les actions et d'intégrer la médecine traditionnelle à la médecine moderne. En 2010, 22 pays faisaient de la recherche sur des médicaments à base de plantes en utilisant les lignes directrices de l'OMS. Par la suite, quatre pays ont inclus des médicaments à base de plantes dans leurs listes nationales de médicaments essentiels (10)

Ainsi, l'OMS a recommandé d'apporter aux pays africains, outre un appui technique, la formation des tradipraticiens et la mise en place de cadres conventionnels et juridiques adéquats pour une meilleure collaboration des deux formes de médecine. La stratégie de l'OMS vise notamment à aider les pays

africains à développer "des industries locales viables pour améliorer l'accès aux remèdes traditionnels (11)

#### **4.2. En Côte d'Ivoire**

La médecine traditionnelle assurait la majeure partie de la couverture des besoins sanitaires des populations pendant la période précoloniale (avant 1893). Elle a été proscrite pendant la colonisation (1893-1960) au profit de la médecine moderne importée, la médecine traditionnelle devient une composante de la politique sanitaire en août 1995 (2) . En 1998, il a été créé une sous- direction de la médecine traditionnelle rattachée à la direction des établissements et professions sanitaires. L'arrêté ministériel n° 409/CAB/MSPH du 28 décembre 2001 a porté sur la création du Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle (PNPMT).

Le Ministère en charge de la Santé a mené une enquête auprès des tradipraticiens et recensé plus de 2000 plantes traditionnellement utilisées dans diverses pathologies et traitant toutes sortes de maux dont l'hypertension artérielle, le paludisme, la douleur, l'inflammation et la fièvre (1). En 2007, un document fixant les objectifs, les stratégies et les grandes orientations de politique nationale en matière de médecine traditionnelle a été adopté. Une unité de médecine traditionnelle a été créée en 2013 au sein du centre hospitalier et universitaire de Treichville et une vitrine dans les locaux de l'OMS à Abidjan.

### **3. CADRE LEGISLATIF D'EXERCICE DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE**

Des avancées notables ont été constatées depuis la création du PNPMT, cependant le secteur de la médecine traditionnelle reste encore insuffisamment organisé, gangrené par des usurpateurs et faux praticiens. Ils constituent un danger pour la santé publique, du fait de la fabrication de leurs préparations dans des conditions d'hygiène précaire.

L'Etat ivoirien en vue d'améliorer l'image, la crédibilité et garantir la qualité des produits de la médecine traditionnelle a soumis un projet de loi relatif à l'exercice et à l'organisation de la médecine et de la pharmacopée traditionnelles en 2015 et qui a été voté par l'Assemblée Nationale le 17 juillet 2015. Il a par la suite pris un décret portant code d'éthique et de déontologie des praticiens de Médecine et de Pharmacopée traditionnelles.

#### **4. REGLEMENTATIONS DES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES**

La situation juridique des préparations à base de plantes varie d'un pays à l'autre. Les points communs sont les suivants :

La description des plantes dans une monographie de pharmacopée, la revendication d'un effet thérapeutique, les ingrédients ou les substances prévues et les périodes d'utilisation.

Les produits reconnus comme thérapeutiques peuvent être commercialisés sans évaluation scientifique par l'organe de réglementation. En outre une enquête sur les praticiens doit être menée pour identifier les zones naturelles de croissance des plantes utilisées, évaluer le produit par des études botaniques, chimiques et pharmacologiques et améliorer le contrôle de la qualité ceci pour aboutir à des médicaments traditionnels améliorés (12)

En Côte d'Ivoire, il n'existe pas de texte réglementaire pour l'homologation des médicaments à base de plantes.

L'OMS classe les médicaments traditionnels en quatre catégories (13) :

##### **Catégorie 1 :**

Médicament préparé par un tradipraticien pour un malade donné.

##### **Catégorie 2 :**

Médicaments d'usage populaire et commercial. Le tradipraticien doit présenter dans son dossier technique les modules suivants : le module pharmaceutique, analytique, pharmacologique, clinique et toxicologique.

**Catégorie 3 :**

Médicaments issus d'institut de recherche. Le dossier technique doit contenir les modules suivants : le module pharmaceutique, analytique, pharmacologique, clinique et toxicologique. Il doit contenir le rapport de recherches effectuées sur le médicament.

**Catégorie 4 :**

Médicaments assimilables aux spécialités pharmaceutiques. Le dossier technique doit contenir les modules suivants : le module pharmaceutique, analytique, pharmacologique, clinique et toxicologique. Il doit contenir le rapport des experts.

## **5. IMPORTANCE ECONOMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE**

### **5.1 Importance économique**

Dans les pays développés, la médecine traditionnelle est de plus en plus populaire. Selon les estimations, jusqu'à 80 pour cent de la population s'est déjà essayé à des thérapies comme l'acupuncture ou l'homéopathie.

Selon l'OMS, le marché mondial des plantes médicinales, en expansion rapide, représente plus de 60 milliards de dollars US par an (14) et aurait dépassé les 83 milliards de dollars US en 2012. Le chiffre d'affaires total de la vente des médicaments ayurvédiques était estimé à 6 millions de dollars US en 1980, 800 millions vingt ans plus tard et un milliard de dollars US en 2004 (15). Selon BBC research, le marché mondial des médicaments à base de plantes aurait atteint près de 33 milliards \$ US en 2013, enregistrant un taux de croissance annuel de 11 %.

## 5.2 Pharmacopée traditionnelle, source de médicaments conventionnels

La médecine moderne manque de nouveaux traitements. En effet, il faut plusieurs années pour qu'un nouveau médicament franchisse toutes les étapes pour sa commercialisation et la progression de la résistance aux médicaments pourrait expliquer la nécessité pour que les chercheurs et les sociétés pharmaceutiques trouvent de toute urgence de nouvelles sources de traitements, notamment la médecine traditionnelle.

Quelques grands succès ont ravivé l'intérêt pour la médecine traditionnelle, qui se révèle être une source de traitements efficaces et lucratifs.

**Tableau I : Quelques médicaments modernes issus de la médecine traditionnelle (16)**

Médicament	Propriétés	Extrait	Utilisation
<b>Artémisinine</b>	Antipaludique	Produit à partir d'une plante chinoise, le Qinghao, ou absinthe chinoise sucrée	La médecine traditionnelle chinoise pour le traitement des fièvres et des coups de froid
<b>Etoposide</b>	Anticancéreux	Synthétisée à partir de la podophyllotoxine produite par la pomme de mai ou podophylle pelté	Plusieurs traitements dans les médecines chinoise, japonaise et asiatique

<b>Hirudine</b>	Anticoagulant	Glandes salivaires des sangsues, produites actuellement par le génie génétique	Remèdes traditionnels utilisés partout dans le monde, de la médecine Shui Zhi en Chine au 18ème Siècle à la médecine européenne au 19ème.
<b>Opiacés</b>	Analgésique	Graines d'opium non mûres	Utilisés par les médecines traditionnelles arabe, chinoise, européenne, indienne et nord-africaine pour soulager la douleur et traiter plusieurs maladies, notamment la diarrhée, la toux et l'asthme.
<b>Quinine</b>	Antipaludique	Ecorce du quinquina	Médicaments traditionnels pour le traitement des fièvres et frissons en Amérique latine

---

## II. ALCHORNEA CORDIFOLIA (SCHUMACH. ET THONN.) MÜLL. ARG. (EUPHORBIACEAE)

### 1. BOTANIQUE

#### 1.1 POSITION DANS LA SYSTEMATIQUE (17)

Règne : Eucaryotes

Embranchement : Spermaphytes

Sous embranchement : Angiospermes

Série : Thalamiflores

Sous série : Meristemes

Classe : Dicotyledones

Sous classe : Dialypetales

Ordre : Euphorbiales

Famille : Euphorbiaceae

Sous famille : Crotonoïdes

Genre : *Alchornea*

Espèce : *cordifolia*

#### 2.2. NOMS VERNACULAIRES

La plante étudiée est connue sous plusieurs noms :

*Kimbusila* dans la république démocratique du Congo, *Christmas bush* ou *ipa* au Nigeria. Elle est connue au Sénégal sous le nom de *ira*. En guinée elle s'appelle *koy iran*, *gargasaki*, ou encore *bolonta*. Les bambaras la connaissent sous le nom de *ko gira*, *ounaninkala*, *dunféké*, *konossasa*, *moridaba*. En Côte d'Ivoire elle est appelée *vidjo* (abbey), *djeca* (agni et baoulé), *n'dzé* (attié), *fèllémé* (gouro), *bourounei* (bété)(18).

#### 2.3. DESCRIPTION BOTANIQUE (19)

*Alchornea cordifolia* est un petit arbre ou arbuste plus ou moins sarmenteux parfois grimpant de 4 à 5 mètres de haut, aux branches dressées partant de la base. L'écorce est lisse, grise à tranche brun rougeâtre. Le rameau est pubescent à glabre et gris à marron.



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

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

Les fruits sont capsulaires à deux ou trois loges plus ou moins aplatis d'environ 1 cm de diamètre, plus ou moins rougeâtre à maturité, très caractéristique à cause des deux très longs stylets persistants à l'extrémité, laissant apparaître des graines rouges.

#### **1.4. HABITAT ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE**

*Alchornea cordifolia* a été décrit pour la première fois en 1865 par Muller Argoviensis Johannes (20). Cette plante est retrouvée dans certains pays africains, dont la Côte d'Ivoire, la République de Guinée, le Nigéria, le Soudan, la Gambie, le Mali et la République démocratique du Congo (21,22) principalement dans les zones marécageuses et humides, mais parfois dans des endroits plus secs.

#### **2. USAGES EN MEDECINE TRADITIONNELLE**

*Alchornea cordifolia* est largement utilisé en Afrique, seul ou en association avec d'autres plantes. Les feuilles sont les plus utilisées, mais aussi l'écorce de la tige, les tiges feuillées, les racines et les fruits (23,24). Tous ces organes sont utilisés essentiellement à l'état frais, où sec. Les feuilles ou les tiges feuillées, sous forme d'une infusion ou mâchées frais, sont utilisées pour leur effets sédatifs, leurs activités antispasmodiques et pour traiter une variété de problèmes respiratoires (25)

Le décocté des feuilles est utilisé en Côte d'ivoire, au Burkina et en Centrafrique comme antidysentérique. Au Ghana on l'utilise pour soulager les maux de ventre, aussi comme emménagogue et hémostatique et surtout pour traiter la dermatite (26). Les tribus de la région du delta du Niger et celles de la République de Guinée utilisent les feuilles comme remède aux maladies sexuellement transmissibles (27). Le décocté des feuilles est utilisé par les herboristes yoruba pour calmer les états de convulsions (28). La poudre de feuilles appliquée localement produirait une rapide cicatrisation des plaies et ulcères (29)

Les feuilles, les racines, et les rameaux sont utilisées sous forme de décocté pour traiter les caries après un lavage buccal (30). Lorsqu'ils sont fumées seules ou en combinaison avec le tabac, elles guériraient la toux (31).

Dans la médecine vétérinaire, une infusion de feuilles ou de racines est donnée au bétail pour traiter la trypanosomiase (22)

Au Sénégal, certains cas de pneumonies et tachycardies sont pris en charge avec les feuilles et les tiges (32). Le décocté des feuilles et de l'écorce de tige est utilisé dans le traitement de la diarrhée, de la dermatite et des maux de dents en Sierra Leone et au Cameroun (33)

Les feuilles séchées sont utilisées afin d'atténuer la prostatite (34). L'écorce de racine est appliqué comme antidote au venin de serpent (35). L'écorce de la tige et les graines sont utilisées pour faciliter l'accouchement tandis que les feuilles sont utilisées comme abortif et aussi pour le traitement du diabète. Les racines seraient utilisées pour soigner la lèpre (36)

*Alchornea cordifolia* est également utilisé traditionnellement pour la prise en charge des douleurs inflammatoires (24), pour le traitement des pathologies génito-urinaires, ainsi que pour l'amélioration de la fécondité (37)

Les guérisseurs traditionnels de Côte d'Ivoire utilisent habituellement les feuilles et l'écorce de tige pour traiter le paludisme et l'hypertension artérielle (38,39).

Aussi, le décocté des racines ou des feuilles est appliqué dans le vagin pour arrêter les hémorragies post-partum et pour traiter les vaginites (40)

### 3. CHIMIE

Les équipes de recherche ont analysé les constituants chimiques de

*Alchornea cordifolia* et ont pu identifier la présence des éléments suivant :

- **Des acides gras** : l'huile essentielle obtenue à partir des feuilles de *Alchornea cordifolia* était dominée par des matières volatiles, (4,78%), y compris le 1-heptatriacontanol ; l'octène-3-ol et le farnesanol ainsi que des hydrocarbures saturés à longue chaîne incluant le nonacosane et le 3-Octadécycloxy propyle (41)
- **Des acides phénoliques** : Un très grand nombre d'acide phénolique ont été isolé, parmi eux l'acide éllagique et l'acide gallique en sont les constituants majeurs (42)
- **Des flavonoïdes** : la quercétine, l'hyperine et la guaijaverine ont été isolées dans les feuilles (43). Dernièrement, de nouveaux flavonoïdes, à savoir 1-O-galloyl-6-O-luteoyl-beta-D-glucopyranoside, la myricentine-3-O-beta-D-glucopyranoside, la myricentine-3-O-beta-D-galactopyranoside, la myricentine-3-O-alpha-L-rhamnopyranoside, la quercétine-3-O-beta-D-glucopyranoside Ont été isolés à partir de l'extrait méthanolique des feuilles.
- **Des stéroïdes** : la présence de beta-sitosterol et daucosterol a été signalée dans l'écorce de racine de *Alchornea cordifolia* (44). Deux stéroïdes à savoir le stigmasterol et Stigmasta-4,22-dien-3-one ont récemment été mis en évidence dans la tige (25)
- **Des terpénoïdes** : la présence de mono-, sesqui- et triterpénoïdes dans des feuilles de *Alchornea cordifolia* a été rapportée (41). En 2016 une étude a montré que l'huile essentielle de *A. cordifolia* était dominée par de

multiples terpénoïdes, y compris le terpinolène, la calacorène, l'isogeraniol, le bicycliermacrène, le Nerol (45)

- **Des alcaloïdes :** un imidazopyrimidine, à savoir l'alchorneine et un alcaloïde guanidine nommé la yohombine ont été isolé (46). Dans une autre étude, deux autres alcaloïdes guanidine le N1, N2-diisopenténylguanidine et N1, N2, N3-triisopenténylguanidine et un indole alcaloïde appelé indométacine ont également été isolés à partir des feuilles et de la tige d'écorce (44).
- **Des tanins :** Bennet depuis 1950 avait mentionné la présence de tanins à un taux de 10 % dans les feuilles et 11 % dans les écorces de tiges.

#### 4. PHARMACOLOGIE

Plusieurs activités pharmacologiques ont été recensées

##### ➤ **Activité antimicrobienne**

De nombreuses études ont été menées afin d'affirmer l'activité antimicrobienne de *A. cordifolia*. Il a été prouvé que les extraits aqueux et éthanolique ont inhibés cinq bactéries notamment *Helicobacter pylori*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri* et *Escherichia coli*. L'extrait méthanolique s'est également montré actif sur *Enterobacter aerogenes*, et, *Providencia stuartii* (47).

##### ➤ **Activité antifongique**

Les extraits aqueux et éthanoliques de *Alchornea cordifolia* posséderaient une activité antifongique sur *Fusarium verticillioides* et *Macrophomina phaseolina*, en plus l'extrait aqueux s'était montré plus actif que par l'extrait éthanolique attestant l'utilisation traditionnelle du décocté dans le traitement de certaines infections fongiques (48). Deux champignons *Candida albicans* et *Aspergillus niger* se sont montrés sensibles au pouvoir antifongique de l'huile essentielle des fruits de *A. cordifolia* (45).

➤ **Activité antipaludique**

Trois souches de *Plasmodium. falciparum* (deux souches résistantes à la chloroquine et une souche sensible à la chloroquine) ont été inhibés par un extrait éthanolique de feuilles de *Alchornea cordifolia* attestant son activité antipaludique.(49)

➤ **Activité anti-inflammatoire**

Le potentiel anti-arthritique de *Alchornea cordifolia* a été confirmé à travers le test de l'œdème de la patte du rat.(50)

➤ **Activité hépatoprotectrice**

Une étude par rapport à l'effet hépatoprotecteur de *A. cordifolia* a montré que l'extrait éthanolique des feuilles de *A. cordifolia* était protecteur du foie vis-à-vis des désordres induits par l'administration du paracétamol chez les rats (51).

L'extrait méthanolique de *A. cordifolia* s'est également montré hépatoprotecteur contre les dommages provoqués par le tetrachlorure de carbone chez les souris (52).

➤ **Activité antioxydante**

**Kouakou-Siransy et al 2010** ont montré lors d'une étude que les feuilles de *A. cordifolia* pourraient inhiber l'anion superoxyde afin d'affirmer le potentiel antioxydant de cette plante (53). *A. cordifolia* a réduit le taux élevé des radicaux libre lors des travaux de **Patience O Osadebe et al 2012** (52).

➤ **Activité cicatrisante**

Une activité cicatrisante a été observée avec les extraits aqueux et méthanolique des feuilles de *A. cordifolia* chez les rats (54)

➤ **Activité antidiarrhéique**

*Alchornea cordifolia* posséderait une activité antidiarrhéique, et cela a été évaluée dans une étude contre la diarrhée induite par de l'huile de ricin chez la souris (55)

➤ **Activité anti dépressive**

L'activité antidépressive des feuilles a été prouvée à partir du test de natation forcée. Ce qui justifie l'utilisation de cette plante dans le traitement des troubles neurologiques et psychiatriques. (56)

➤ **Activité anti drépanocytaire**

L'extrait méthanolique des feuilles de *Alchornea cordifolia* a normalisé les érythrocytes sanguins de la drépanocytose dans l'étude de **Mpiana et al 2007** (57).

➤ **Activité anti VIH**

L'extrait aqueux des graines de *A. Cordifolia* a inhibé l'inversion du VIH-1 transcriptase, ce qui justifie son activité anti VIH in vitro (58).

➤ **Activité anxiolytique**

**Kamenan et al 2013** ont prouvé le potentiel anxiolytique des feuilles *A. Cordifolia* (59).

➤ **Activité antidiabétique**

*Alchornea cordifolia* est utilisée traditionnellement pour le traitement du diabète et cette pratique a été authentifiée scientifiquement par l'activité antidiabétique de l'extrait des feuilles dans le diabète induit par la streptozotocine chez les rats. (60).

### **III. Le remède « SARENTA »**

#### **1- Présentation du remède : « SARENTA » (9)**

Le remède « SARENTA » est une suspension aqueuse de couleur brunâtre, à odeur caractéristique et de goût amer. Il est conditionné et vendu dans des flacons en plastique (OK Plast) de 0,5 litre à 1 litre (Figure 1) par Mr ADOU Tano Albert (tradipraticien) et est destiné à une administration par voie orale ou par voie rectale à l'aide d'une poire à lavement



Figure 1 : M. ADOU Tano Albert (tradipraticien) et son remède « SARENTA »

## 2. Composition du remède « SARENTA » (9)

Le remède « SARENTA » est préparé à base d'une vingtaine plantes. Des feuilles, des écorces, des racines, de la sève et des lianes sont utilisées. Parmi les plantes, une seule est récoltée hors de la Côte d'Ivoire tandis que les autres sont récoltées dans la savane et les forêts denses dans les villes d'Abengourou, Bouaké, Abidjan (Abobo). La fabrication se fait de manière artisanale.

### 3. Utilisation du remède SARENTA(9)

La principale indication du remède « SARENTA » est son effet analgésique. En effet le remède est utilisé dans le traitement des douleurs telles que mal de tête, migraine, règles douloureuses, douleurs articulaires et dans le traitement de diverses douleurs abdominales.

### 4. Propriété pharmacologique

Plusieurs tests pharmacologiques ont été réalisés sur le remède SARENTA.

Une étude a montré une inhibition de la douleur, induite par l'acide acétique et cet effet analgésique du remède « SARENTA» contribue à justifier l'intérêt des populations africaines pour les remèdes à base de plantes (9).

L'absence de risque ulcérogène a été démontrée par **Anzoua 2016**.

Les travaux de **Meneas 2016** ont permis de démontrer l'activité analgésique morphinique du remède « SARENTA ».

**Fatto 2017** a évalué l'activité antioxydante de ce remède, et il a montré un pouvoir antioxydant satisfaisant.

## IV. GENERALITES SUR LES ANTITUBERCULEUX ET LEUR HEPATOTOXICITE

### 1. Définition

Les antituberculeux sont des antibactériens utilisés pour traiter la tuberculose,

Les antituberculeux qui sont employés à l'heure actuelle de manière standard sont la rifampicine, l'isoniazide, l'éthambutol et la pyrazinamide

La tuberculose est une maladie infectieuse et contagieuse, causée par des bacilles du genre *Mycobacterium*. Elle est due au complexe tuberculosis qui regroupe *Mycobacterium tuberculosis hominis* encore appelé bacille de Koch, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium canetti*. Le complexe *Mycobacterium avium* intracellulaire est responsable de la survenue de la mycobactériose atypique pulmonaire chez les personnes infectées par le VIH.



Il existe plusieurs formes de tuberculose dont la tuberculose pulmonaire (TP) (80 % des cas) et la tuberculose extra-pulmonaire (TEP) qui peut atteindre les ganglions lymphatiques, la plèvre, les os, les articulations, le tractus uro-génital, le système nerveux (méningite), l'intestin, le médiastin, le péritoine, etc.

La tuberculose pulmonaire est une maladie contagieuse qui se propage par voie aérienne. Lorsque les malades toussent, éternuent, parlent ou crachent, ils projettent dans l'air les germes de la maladie, appelés bacilles tuberculeux. Il suffit d'en inhaler une petite quantité pour être contaminé.

## **2. Traitement (61)**

Chez une personne en bonne santé, l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* est souvent asymptomatique car le système immunitaire «emprisonne» le bacille. Il est possible de traiter la tuberculose par la prise d'antibiotiques pendant au moins 6 mois. Le traitement doit comporter une phase initiale intensive qui associe au moins 4 médicaments et une phase de continuation ou d'entretien, associant au moins 2 médicaments.

En conformité avec les recommandations de l'OMS, la Côte d'Ivoire a adopté le régime suivants (tableau 2) pour les cas de tuberculose nouvellement diagnostiqué et n'ayant jamais reçu de traitement antituberculeux antérieurement

- 2 mois de Phase intensive: (RHZE)
- 4 mois de Phase d'entretien ou phase de continuation: (RH)

Il est appliqué à toutes les formes de tuberculose quel que soit le statut sérologique VIH. La durée du traitement est de 6 mois.

**Tableau II : Prescription du régime de 1ère ligne avec les formes combinées d'antituberculeux chez l'adulte**

Mois de traitement	Médicaments	Poids (kg)			
		30-39	40-54	55-70	> 70
2 mois pour la phase initiale intensive (2RHZE)	{RHZE} forme combinée : (R150mg + H75mg + Z400mg + E 275mg)	2	3	4	5
4 mois pour la phase de continuation (4RH)	{RH} forme combinée (R150mg + H 75mg)	2	3	4	5

En cas d'échec au traitement de première ligne un traitement de 2ème ligne est mis en place. La durée du traitement est de 8 mois avec :

- 3 mois de phase initiale dont les deux premiers sont 2RHZES
- A la fin du 2ème mois : arrêt de la Streptomycine (S) ; poursuite du traitement pendant un mois (1RHZE)
- une phase de continuation de 5 mois (5RHE).

Certains protocoles peuvent aller jusqu'à 24 mois dans le cas des tuberculoses a bacilles multi résistants.

R= rifampicine    H= isoniazide    Z= pyrazinamide    E= ethambutol

S= streptomycine

### 3. Pharmacologie

La pharmacocinétique des antituberculeux est résumée dans le tableau suivant (tableau 3) :

**Tableau III : Résumé de la pharmacocinetique des antituberculeux**

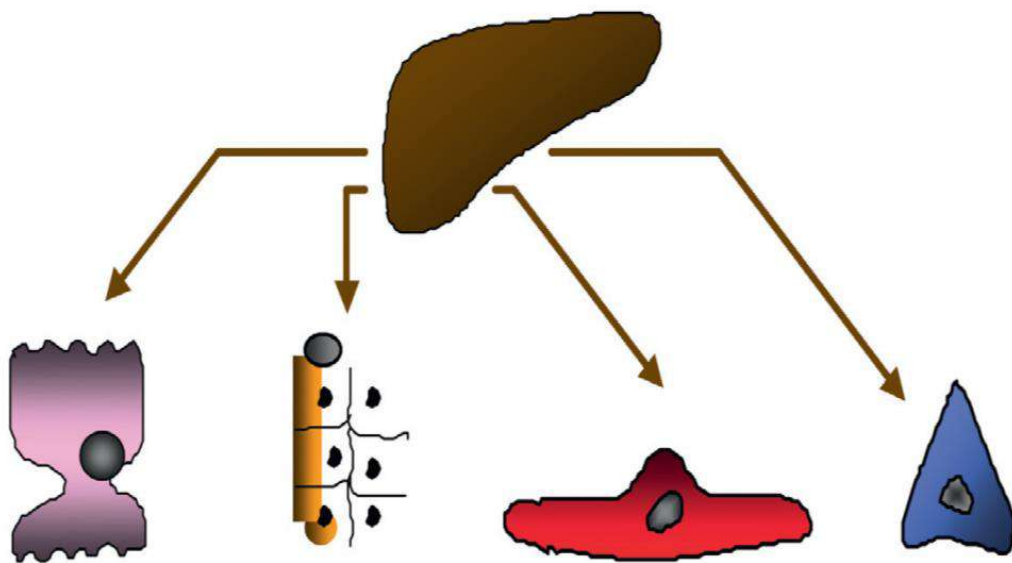
Molécule	Absorption	Distribution	Métabolisme	Excrétion
Isoniazide	Per os Biodisponibilité proche de 100%	Diffusion facile dans les tissus et les liquides biologiques Passage placentaire et passage dans le lait maternel	Hépatique Polymorphisme génétique -acétyleurs lents -acétyleurs rapides Métabolite hépatotoxique : hydrazine	Rénale -10 à 30% sous forme inchangée -70% sous forme de métabolites
Rifampicine	Per os Très bonne biodisponibilité orale	Important volume de distribution Concentrations tissulaire >> concentrations plasmatiques Passage placentaire, faible passage dans le lait Passage dans le LCR en cas d'inflammation	Hépatique Inducteur enzymatique Puissant Métabolite actif : désacétyl-rifampicine	Principalement biliaire (80%)
Ethambutol	Per os Biodisponibilité de 80%	Diffusion facile dans les tissus et les liquides biologiques		Rénale, élimination à 80% sous forme inchangée
Pyrazinamide	Per os Biodisponibilité proche de 100%	Diffusion facile dans les tissus et les liquides biologiques	Hépatique	Rénale Elimination essentiellement sous forme de métabolite Elimination compétitive avec l'acide urique

#### **4. Hépatotoxicité des antituberculeux.(62)**

Les hépatites médicamenteuses sont l'ensemble des anomalies anatomiques ou fonctionnelles que peut entraîner un médicament et n'ont pas de spécificité clinique, biologique ou histologique. Leur mécanisme est soit le surdosage, soit la formation d'un métabolite toxique ou un phénomène immuno- allergique. L'hépatotoxicité induite par un médicament antituberculeux est un effet indésirable lors d'un traitement antituberculeux (63).

La pierre angulaire de la prise en charge de la tuberculose étant un cycle de 6 mois associant l'isoniazide(H), la rifampicine(R), la pyrazinamide(Z) et l'éthambutol(E) qui sont hépatotoxiques, leur association augmente donc le risque d'hépatotoxicité.

La toxicité est souvent due à la transformation des médicaments en métabolites réactifs ou en radicaux libres toxiques, surtout par les cytochromes hépatiques P450 (CYP). Habituellement, ces métabolites sont détoxifiés par divers systèmes de protection, en particulier la conjugaison au glutathion et les époxydes hydrolases. Quand ces mécanismes sont insuffisants, les métabolites toxiques entraînent des lésions moléculaires et cellulaires aboutissant à une atteinte mitochondriale, une apoptose et/ou une nécrose cellulaire et des réactions immunotoxicologiques (figure2).



**Figure 2 : les cellules du foie**

**Hépatocytes**

- hépatite aiguë
- cholestase
- hépatite chronique
- cirrhose
- stéatose
- phospholipidose
- stéatohépatite
- hépatite granulomateuse - tumeurs

**Cholangiocytes**

- cholangite aiguë et chronique
- cholangite sclérosante

**Cellule endothéliale**

- maladie veinoocclusive
- dilatation sinusoidale
- pélioie
- syndrome de Budd-Chiari

**Cellule Ito**

- fibrose péri-sinusoidale

➤ ***L'isoniazide***

L'isoniazide peut être responsable d'une augmentation des transaminases de 10% alors que l'hépatite clinique ne dépasse pas 1 %. Cette atteinte hépatique apparaît entre le premier et le quatrième mois du traitement avec un maximum d'atteinte dans les 6 premiers mois ; elle se manifeste cliniquement par un ictère précédé de prodromes faits d'asthénie, d'arthralgies, de troubles digestifs, de douleurs abdominales avec hépatomégalie et fièvre, alors que biologiquement on a une augmentation de la bilirubine conjuguée, des transaminases et des phosphatases alcalines. Parmi les facteurs favorisants, il y a l'association à la rifampicine, les sujets à foie préalablement atteint et les sujets âgés.

➤ ***La rifampicine***

La rifampicine est responsable d'une augmentation du taux sérique des transaminases. Cette augmentation reste modérée et transitoire. Cliniquement on observe un ictère avec syndrome dyspeptique, biologiquement, une augmentation des transaminases, de la bilirubine conjuguée et des phosphatases alcalines. Seule la présence des sels biliaires dans les urines est un signe alarmant. Parmi les facteurs favorisants, il y a l'hépatite préexistante active et une médication hépatotoxique.

➤ ***La pyrazinamide***

L'hépatotoxicité est dose-dépendante et se traduit par une augmentation des transaminases. Sur le plan clinique on observe des céphalées, une asthénie, une anorexie, des douleurs sous costales et une hépatomégalie.

➤ ***L'ethambutol***

L'ethambutol n'est pas hépatotoxique.

## **DEUXIEME PARTIE :** **ETUDE EXPERIMENTALE**

# MATERIEL ET METHODES



## **I. CADRE DE L'ETUDE**

Notre étude s'est déroulée à Abidjan à l'Unité de Formation et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (UFR SPB) de l'Université Félix Houphouët Boigny de Cocody précisément au laboratoire de pharmacologie pour la réalisation des tests pharmacologiques (activité hépatoprotectrice).

Les analyses biochimiques ont été effectuées au CeDReS : Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les Affections Opportunistes (CHU Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire).

## **II. MATERIEL**

### **1. Matériel animal**

Le matériel animal était constitué de rats adultes *Rattus norvegicus* (figure 3) de la famille des Muridés de sexe indifférents dont le poids était compris entre 150 g et 240 g. Les rats ont été élevés au département de pharmacologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Felix Houphouët Boigny.

Dix lots homogènes en poids de six rats ont été constitués pour réaliser cette expérimentation.



**Figure 3 : Rats en cage avec des granulés**

## **2. Matériel végétal**

Le matériel végétal était constitué de feuilles de *A. cordifolia* et du remède « SARENTA »

### **➤ *Alchornea cordifolia***

Les feuilles de *A. cordifolia* ont été récoltées dans la région d'Adzopé et identifiées par le Centre National de Floristique d'Abidjan. Les feuilles fraîches ont été lavées à l'eau propre, séchées à la température du laboratoire et ensuite pulvérisées. Elles ont été pesées avant et après séchage. La poudre (figure 4) obtenue a servi à la préparation d'un extrait méthanolique de feuilles de *A. cordifolia*.



**Figure 4 : Poudre de feuilles sèches de *Alchornea cordifolia***

➤ **Le remède « SARENTA »**

Le remède « SARENTA » est une préparation traditionnelle comprenant un mélange de plusieurs plantes (écorces, racines, feuilles et lianes). La fabrication se fait de manière artisanale et elle se présente sous forme de suspension aqueuse de couleur brune (figure 5).



**Figure 5 : Remède « SARENTA »  
en flacon de 500 ml**

### **3. Réactifs et autres matériels**

Plusieurs équipements ont servi à la réalisation de notre étude

#### **➤ Réactifs**

Les produits chimiques suivant ont servi à la réalisation de l'étude :

- La pyrazinamide (Z)
- La rifampicine (R)
- L'isoniazide (H)
- La silymarine (SYLM)
- Le formol à 10%
- L'éther
- Le méthanol pur
- L'eau distillée
- Le chlorure de sodium à 0,9%

### ➤ Autres matériels

Divers autres matériels ont servis à la réalisation de l'étude.

- Des aiguilles de prélèvement, des gants propres, des tubes rouges, des seringues de 5ml et des seringues de 2ml (figure 6)
- Une balance de précision OHAUS® pour peser les substances
- Une étuve de marque MEMMERT® (figure 7)
- Une balance OHAUS® pour peser les rats (figure 8)
- Une hotte
- Un agitateur magnétique
- Des assiettes en porcelaine
- Des spatules
- Un mortier et un pilon
- Des pots de prélèvement stérile
- Du coton
- Du papier buvard
- Un ballon de 2 litres



**Figure 6 : Quelques petits matériels utilisés pour l'expérimentation (gants, seringues, aiguilles de prélèvement)**





**Figure 7 : Etuve MEMMERT®**



**Figure 8: Balance OHAUS®**

#### **4. Matériels pour analyse biochimique**

- Spectrophotomètre de marque Cobas C311 Roche Hitachi
- Centrifugeuse Juan B3.11
- Tubes à hémolyse
- Micropipettes
- Embouts
- Gants

### III. METHODES

#### 1. Préparations des extraits

##### ➤ Extrait méthanolique des feuilles *Alchornea cordifolia* (EMAC)

L'extrait méthanolique (figure 9) a été obtenu en laissant macérer à froid pendant 24 heures 150 g de poudre sèches de feuilles *Alchornea Cordifolia*, dans 1,5 litre d'alcool méthylique à 70° sous agitation magnétique. Le macéré obtenu est filtré sur du coton ensuite sur du papier buvard et le filtrat recueilli est évaporé sous vide jusqu'à obtention d'un résidu sec.



**Figure 9 : Macéré de feuilles de *Alchornea cordifolia***

##### ➤ Extrait aqueux de *Alchornea cordifolia* (EAAC)

L'extrait aqueux a été obtenu à partir de 50 g de poudre de feuilles de *Alchornea cordifolia* qui est homogénéiser avec 500ml d'eau distillée à chaud (50 degré) pendant 4 heures dans un ballon à fond plat de 2 litres en agitant continuellement à l'aide d'un agitateur magnétique muni d'une plaque chauffante. La solution obtenue est refroidit à la température ambiante puis filtrée sur du coton ou un papier buvard. Le filtrat obtenu est séché à l'étuve à 60 degré.

### ➤ Résidu sec du remède « SARENTA »

Un volume de 50 ml de l'extrait aqueux du remède « SARENTA» a été mis dans une assiette en porcelaine et séché à l'étuve à 60 degrés pendant 72 heures. Le résidu sec obtenu a été gratté puis trituré afin d'obtenir une poudre homogène (figure 10). Cette poudre a été récupérée dans un flacon hermétiquement fermé.



**Figure 10 : Extrait sec du remède « SARENTA »**

## **2. Détermination de la concentration du remède « SARENTA »**

La dose en matière sèche du remède « SARENTA » a été appréciée selon le procédé suivant :

- Prélever un volume (V) de 50 ml du remède « SARENTA »,
- Renverser ce volume dans une assiette en porcelaine préalablement pesée permettant d'obtenir une masse ( $m_1$ ).
- Mettre l'assiette contenant le remède « SARENTA » à l'étuve pour un séchage à 60°C pendant 72 heures



- Après le séchage, peser à nouveau l'assiette contenant le résidu sec pour ainsi obtenir une masse ( $m_2$ ).
- la masse du résidu sec ( $M$ ) contenu dans 50 ml du remède est obtenue en calculant la différence de masse de l'assiette avant et après séchage :

$$M = m_2 - m_1$$

- La concentration ( $C$ ) est le rapport masse ( $M$ ) résidu sur le volume ( $V$ ) :

$$C = M / V$$

### **3. Traitement des animaux**

L'administration des différents extraits de plantes s'est fait par gavage à l'aide d'une seringue munie d'une canule de gavage. L'animal saisi par la peau du dos est maintenu dans une position verticale. On insère la canule dans sa bouche et on laisse descendre jusque dans l'œsophage. Tout doucement, on pousse sur le piston de la seringue de manière à envoyer directement la quantité d'extraits voulue dans l'estomac (figure 11).

0,2 ml de substance est administré à un rat de 20 g de poids corporel.



**Figure 11 : séance de gavage d'un rat**

#### **4. Etude de l'activité hépatoprotectrice**

##### **4.1. Principe du test**

Le test consiste à administrer à des rats, des antituberculeux a forte doses selon la combinaison isoniazide + rifampicine + pyrazinamide pour induire une hépatotoxicité (64). Cette combinaison produit diverses catégories de lésions au niveau du foie, y compris la nécrose centrilobulaire et la prolifération des cellules hépatiques (7). Une substance hépatoprotectrice entrainerait une normalisation des paramètres hépatiques perturbés par l'administration des antituberculeux.

## **4.2. Mode opératoire**

Des rats de sexes indifférents ont été répartis en dix lots de six rats et chaque lot a été traité pendant dix jours comme suit:

- Les rats du lot 1, 2 et 3 ont reçu l'EMAC seulement, respectivement à 200mg/kg ; 400mg/kg et 800 mg / kg par gavage;
- Les rats des lots 4, 5 et 6 ont reçu l'EMAC respectivement à 200, 400 et 800 mg / kg par voie orale 2 heures après l'administration de l'isoniazide (200 mg / kg / jour) + Rifampicine (200 mg / kg / jour) + Pyrazinamide (200 mg / kg/jour).
- Les rats du lot 7 ont été traités par le remède « SARENTA » à 9 mg/kg par voie orale 2 heures après l'administration de l'isoniazide (200 mg / kg / jour) + Rifampicine (200 mg / kg / jour) + Pyrazinamide (200 mg / kg/jour).
- Les rats du lot 8 (témoin positif) ont reçu par voie orale avec Isoniazide (200 mg / kg / jour) + Rifampicine (200 mg / kg / jour) + Pyrazinamide (200 mg / kg).
- Les rats du lot 9 (témoin négatif) ont été traités avec du chlorure de sodium (NaCl).
- Les rats du lot 10 (lot de référence) ont été traités par la silymarine (100mg/kg) par voie orale 2 heures après l'administration de l'isoniazide (200 mg / kg / jour) + Rifampicine (200 mg / kg / jour) + Pyrazinamide (200 mg / kg).

## **4.3. Evaluation de l'activité hépatoprotectrice**

Au terme des dix jours de traitement, les animaux ont été soumis à un jeûne pendant 12h et le sang a été prélevé par la technique de la ponction cardiaque. Le sang recueilli est conservé dans des tubes de prélèvement à bouchons rouges préalablement étiquetés pour le dosage des transaminases (ASAT et ALAT). C'est une méthode de routine qui nécessite une anesthésie, pour cela nous avons

utilisé l'éther. L'animal anesthésié est placé en décubitus dorsal, une identification précise de l'endroit où les battements cardiaques sont les plus perceptibles à la palpation est faite. L'aiguille a été introduite dans la paroi thoracique au niveau du cœur pour le prélèvement sanguin (figure 12). Le sang afflue en jet dans la seringue lorsque la ponction est bonne. Après que les animaux ait été sacrifiés, leurs foies ont été excisés, lavés avec une solution saline froide et éponnés avec du papier-filtre, pesés et fixés dans une solution de formol à 10% pour l'analyse histologique (figure 13). Le poids relatif du foie est déterminé selon la formule suivante :

$$(\%) \text{ Poids relatif du foie} = \frac{\text{Poids du foie}}{\text{Poids du rat}} \times 100$$



**Figure 12 : Prélèvement sanguin par ponction cardiaque**



**Figure 13 : Foies des rats conservés dans les flacons 2, 3, 4, 5 contenant le formol à 10%**

#### **4.4. Analyse des paramètres biochimiques (ASAT, ALAT)**

Le dosage des transaminases a été effectué selon les techniques spectrophotométriques de détermination des activités enzymatiques.

##### **➤ Principe du dosage**

L'activité catalytique des enzymes est mesurée dans les conditions optimales définies (pH, température, force ionique, concentrations en substrats, cosubstrats, coenzymes et effecteurs) par la détermination de la vitesse d'oxydation ou de réduction d'un coenzyme à pyridine-nucléotide tel que la nicotinamide-adénine-dinucléotide (NAD) ou la nicotinamide-adénine-dinucléotide phosphate (NADP) :



A l'état réduit, la propriété essentielle de ces deux coenzymes est de fournir une bande d'absorption caractéristique dans le proche ultraviolet à la longueur d'onde

de 340 nm. Cette bande d'absorption disparaît à l'état oxydé. Des réactions d'oxydation et de réduction catalysées par une déshydrogénase à NAD ou à NADP peuvent alors être suivies quantitativement à l'aide d'un spectrophotomètre réglé sur 340 nm ou sur une longueur d'onde assez proche (334 nm).

- Aspartate amino transférase (**ASAT**) :

ASAT catalyse le transfert réversible du groupe alpha-aminé de l'acide L-aspartique sur l'acide alpha-cétoglutarique avec production d'acide oxaloacétique et d'acide L-glutamique. A pH 7,4 et en présence de malate-déshydrogénase (MDH) et de NADH2 ajoutés au milieu réactionnel, l'acide oxaloacétique est transformé en acide L-malique avec oxydation du NADH2 en NAD<sup>+</sup>

- Alanine amino transférase (**ALAT**) :

ALAT catalyse le transfert réversible du groupe alpha-aminé de l'acide L-alanine sur l'acide alpha-cétoglutarique avec production d'acide pyruvique et d'acide L-glutamique. A pH 7,4 et en présence de lactate-déshydrogénase et de NADH2 ajoutés au milieu réactionnel, l'acide pyruvique est transformé en acide L-lactique avec oxydation du NADH2 en NAD<sup>+</sup>.



### ➤ Mode opératoire

Après la constitution des milieux réactionnels tels que décrits par les Kits de dosage utilisés, la lecture est effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre réglé en mode automatique à 334 nm. Après trois lectures à 30 secondes, 45 secondes et 1 minute le résultat est affiché en unités internationales.

On détermine ensuite le pourcentage de protection selon la formule suivante :

$$\% \text{ de protection} = \frac{\text{Transaminases lot témoin positif} - \text{Transaminases lot traité}}{\text{Transaminases lot témoin positif}}$$

*Lot témoin positif : lot traité par les antituberculeux RHZ.*

### **5. Analyse statistique**

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS v18.0, Excel (office 2013). La comparaison de la moyenne des mesures au lot témoin et au produit de référence a été faite à l'aide du test non paramétrique de Wilcoxon au risque 5%. Lorsque le p calculé est inférieur à 0,05 la différence est considérée comme significative.

# RESULTATS



## **I. RENDEMENT**

### **1. Rendement de séchage de *Alchornea cordifolia***

$$\text{Rendement} = \frac{\text{Poids des feuilles sèches}}{\text{Poids des feuilles fraîches}} \times 100$$

Poids des feuilles sèches = 1703g

Poids des feuilles fraîches = 4204g

Le rendement du séchage est de 40,5%

### **2. Rendement d'extraction de *Alchornea cordifolia***

$$\text{Rendement} = \frac{\text{Poids du résidu sec}}{\text{Poids de poudre de feuilles sèches}} \times 100$$

#### **➤ Extrait méthanolique**

Poids du résidu sec = 27,32g

Poids de poudre de feuilles sèches = 150g

Le rendement de l'extraction par le méthanol est de 18,21%.

#### **➤ Extrait aqueux**

Poids du résidu sec = 42,56

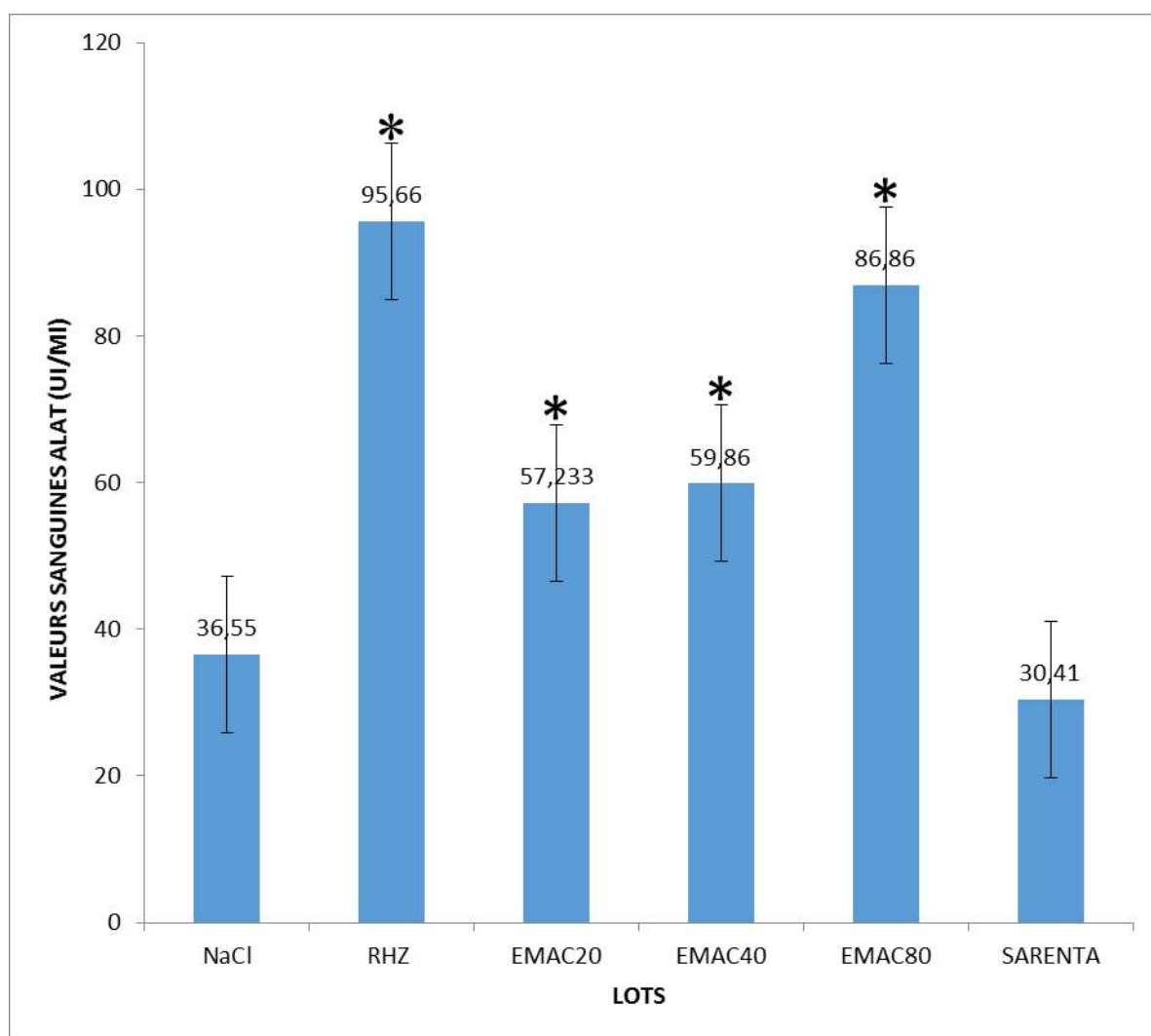
Poids de poudre de feuilles sèches = 150g

Le rendement de l'extraction par le méthanol est de 28,37%.

## II. TRANSAMINASES SANGUINES

### 1. Effets de *Alchornea cordifolia* et du remède « SARENTA » sur les transaminases sanguines (ALAT et ASAT).

Les résultats du dosage des transaminases sériques (moyennes +/- écart types) sont présentés sous forme d'histogrammes.



**Figure 14 :** Effet d'un extrait méthanolique des feuilles *A. cordifolia* et de « SARENTA » sur les transaminases ALAT

Les données indiquent la moyenne  $\pm$  écart type ;  $n=6$  pour chaque groupe ;

\* $p < 0,05$  = différence significative (Test de wilcoxon).

*NaCl : lot témoin traité avec le sérum physiologique*

*RHZ : lot témoin positif traité avec antituberculeux a 200mg/kg*

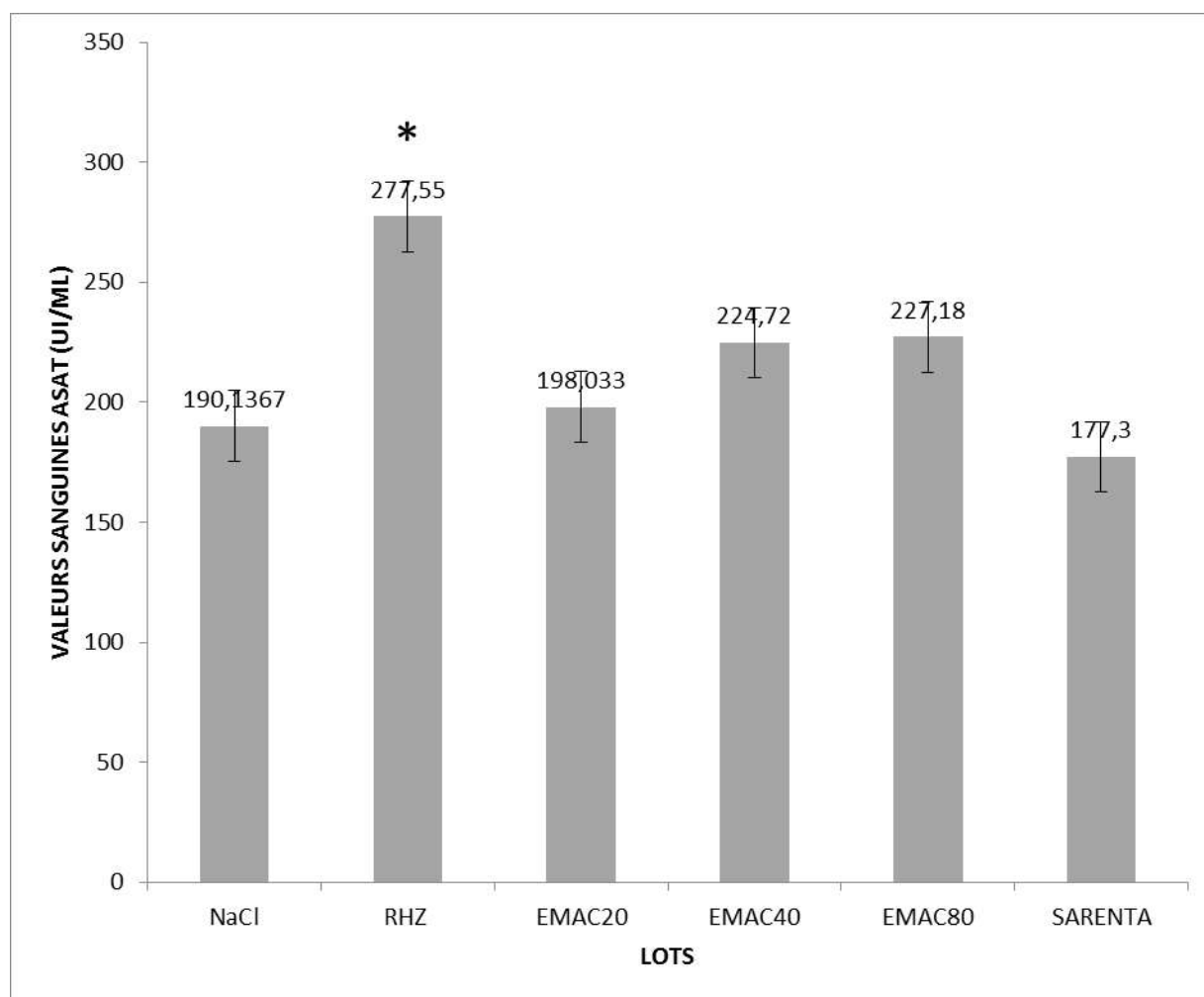
*EMAC 20 : lot traité avec l'extrait méthanolique A. cordifolia à 200mg/kg*

*EMAC 40 : lot traité avec l'extrait méthanolique A. cordifolia à 400mg/kg*

*EMAC 80 : lot traité avec l'extrait méthanolique A. cordifolia à 800mg/kg*

*SARENTA : lot traité avec sarenta à 9mg/kg*

- Les antituberculeux RHZ ont induit une élévation significative des transaminases ALAT dans le sérum des rats par rapport aux rats témoins traités avec le NaCl ( $p=0,028$ ).
- L'extrait méthanolique de *Alchornea cordifolia* à 200mg/kg ; 400mg/kg ; 800mg/kg augmente significativement l'activité des ALAT comparativement au lot témoin traité avec le NaCl ( $p=0,04$ ).
- La différence observée, comparativement au témoin traité avec RHZ est significative au doses de 200mg/kg ; 400mg/kg et 800mg/kg ( $p=0,02$  ;  $p=0,04$  ;  $p=0,04$ ).
- Le remède « SARENTA » n'a montré aucune différence statistique par rapport au témoin normal.



**Figure 15 : Effet d'un extrait méthanolique des feuilles *A.cordifolia* et du remède « SARENTA » sur les transaminases ASAT**

Les données indiquent la moyenne  $\pm$  écart type ;  $n=6$  pour chaque groupe ;

\* $p < 0,05$  = différence significative (Test de wilcoxon).

NaCl : lot témoin traité avec le sérum physiologique

RHZ : lot témoin positif traité avec antituberculeux à 200mg/kg

EMAC 20 : lot traité avec l'extrait méthanolique *A. cordifolia* à 200mg/kg

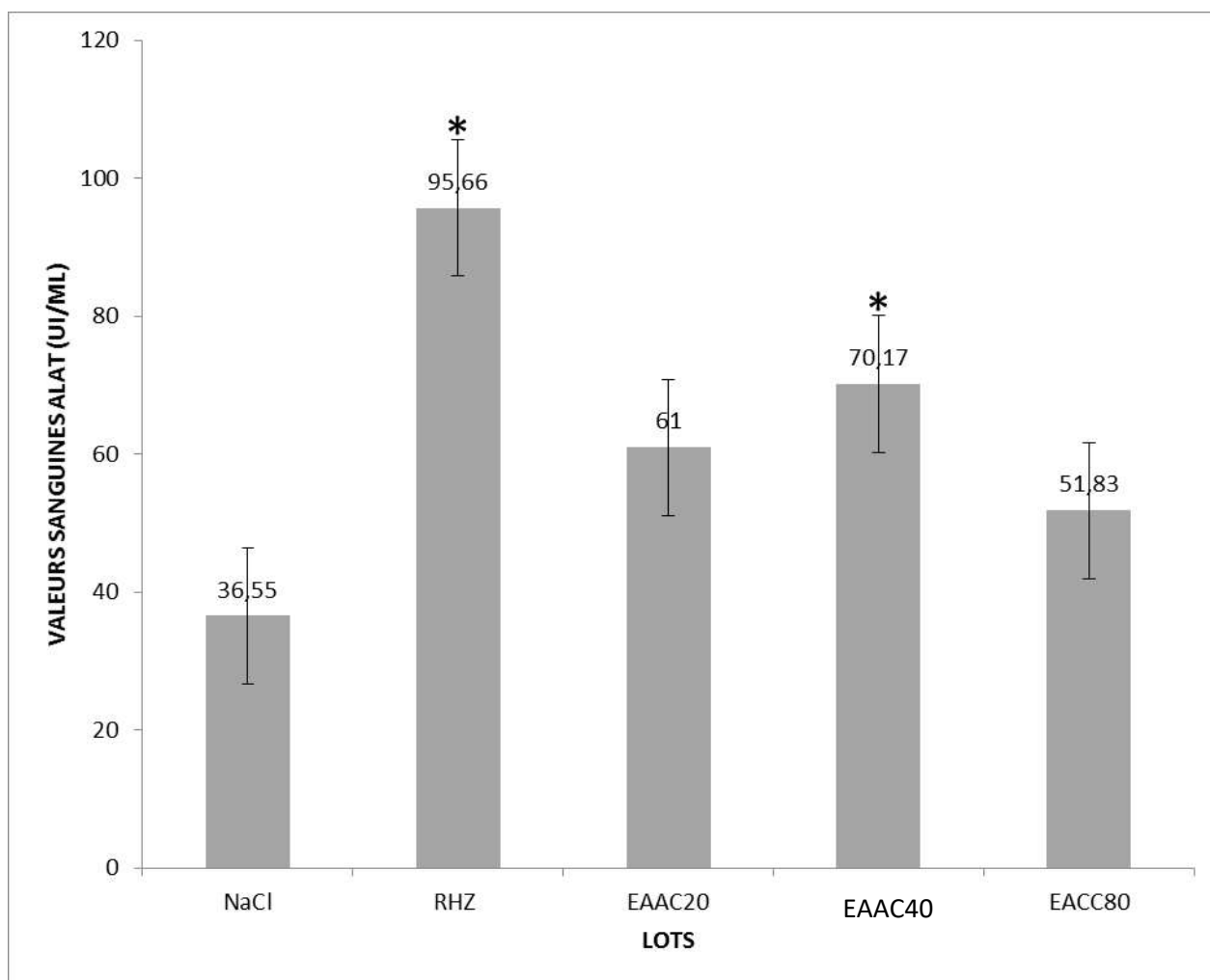
EMAC 40 : lot traité avec l'extrait méthanolique *A. cordifolia* à 400mg/kg

EMAC 80 : lot traité avec l'extrait méthanolique *A. cordifolia* à 800mg/kg

SARENTA : lot traité avec puis sarenta.à 9mg/kg

- L'activité des enzymes ASAT dans le sérum des animaux traités avec les antituberculeux RHZ est significativement élevée par rapport au témoin traité avec le NaCl ( $p=0,028$ ).

- L'augmentation des transaminases ASAT observées est non significative ( $p=0,753$  ;  $p=0,345$  ;  $p=0,225$ ) entre le lot traité respectivement avec les doses de l'extrait méthanolique de *Alchornea cordifolia* à 200mg/kg ; 400mg/kg ; 800mg/kg et le lot témoin traité par le NaCl.
- Le remède « SARENTA » n'a pas montré de différence statistique par rapport au témoin normal.



**Figure 16 : Effet d'un extrait aqueux des feuilles *A. cordifolia* sur les transaminases ALAT**

*Les données indiquent la moyenne  $\pm$  écart type ;  $n= 6$  pour chaque groupe ;*

*\* $p < 0,05$  = différence significative (Test de wilcoxon).*

*NaCl : lot témoin traité avec le sérum physiologique*

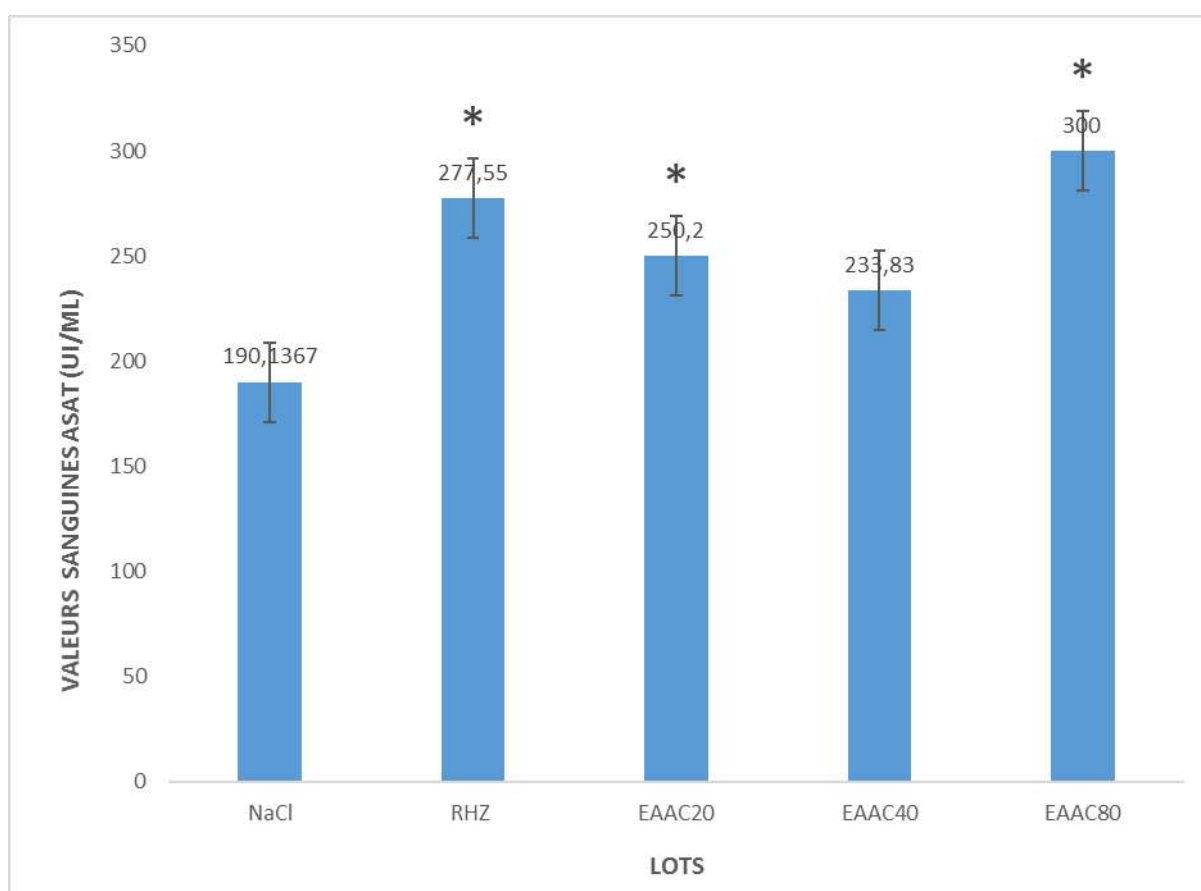
*RHZ : lot témoin positif traité avec antituberculeux à 200mg/kg*

*EAAC 20 : lot traité avec l'extrait aqueux *A. cordifolia* à 200mg/kg*

*EAAC 40 : lot traité avec l'extrait aqueux *A. cordifolia* à 400mg/kg*

*EAAC 80 : lot traité avec l'extrait aqueux *A. cordifolia* à 800mg/kg*

- La différence observée entre le lot témoin traité avec NaCl et celui traité avec l'extrait aqueux de *Alchornea cordifolia* aux doses de 200 mg/kg et 800 mg/kg n'est pas significative avec p-value respective  $p=0,17$  et  $p=0,7$ . Cependant à la dose de 400 mg/kg on a une augmentation significative des transaminases ALAT par rapport au lot témoin NaCl ( $p=0,02$ ).



**Figure 17 : Effet d'un extrait aqueux des feuilles *A. cordifolia* sur les transaminases ASAT**

*Les données indiquent la moyenne  $\pm$  écart type ;  $n= 6$  pour chaque groupe ;*

\* $p < 0,05$  = différence significative (Test de wilcoxon).

NaCl : lot témoin négatif traité avec le sérum physiologique

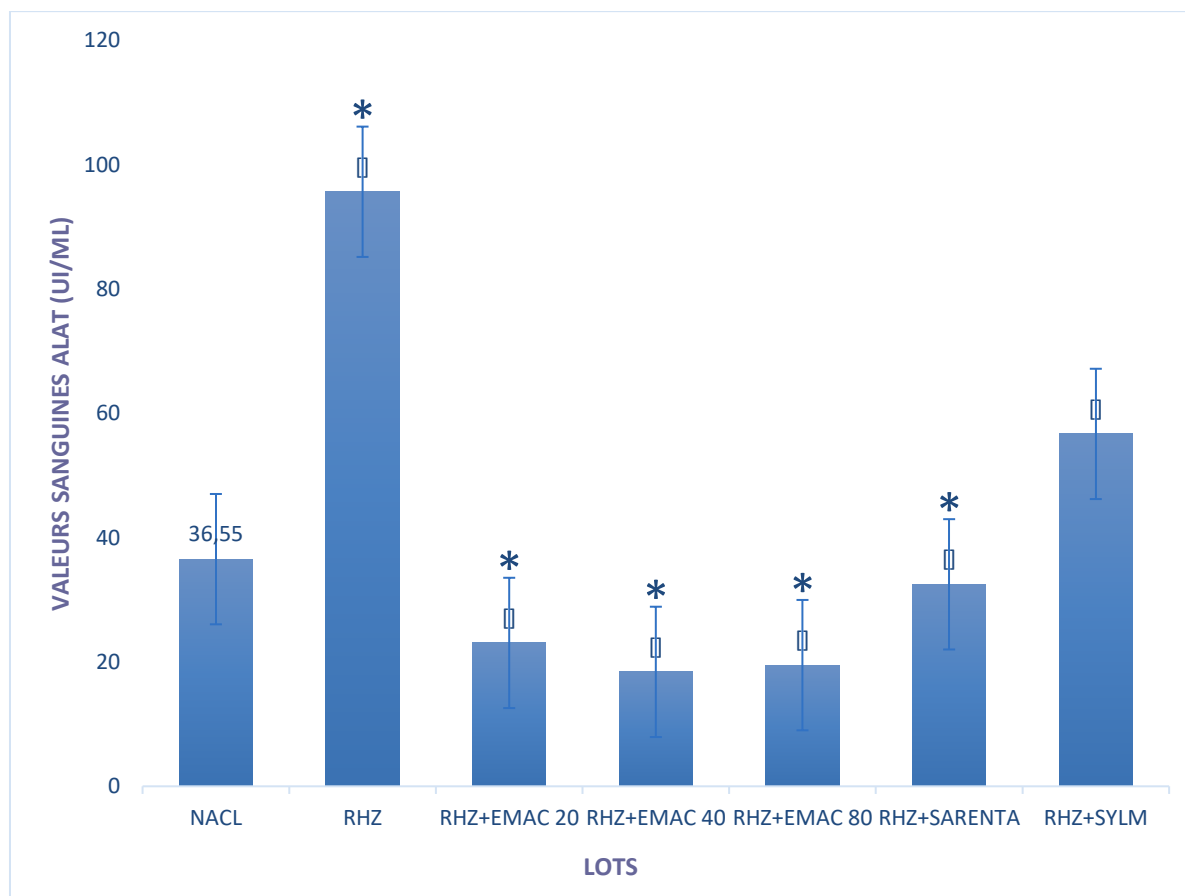
RHZ : lot témoin positif traité avec antituberculeux à 200mg/kg

EAAC 20 : lot traité avec l'extrait aqueux *A. cordifolia* à 200mg/kg

EAAC 40 : lot traité avec l'extrait aqueux *A. cordifolia* à 400mg/kg

EAAC 80 : lot traité avec l'extrait aqueux *A. cordifolia* à 800mg/kg

- *Alchornea cordifolia* aux doses de 200mg/kg et 800mg/kg montre une augmentation significative par rapport au lot témoin NaCl ( $p=0,028$  ;  $p=0,028$ ), mais aucune différence significative n'est observée à la dose de 400mg/kg ( $p=0,138$ ).



**Figure 18 :** Effet d'un extrait méthanolique des feuilles de *A. cordifolia* et du remède SARENTA en présence des antituberculeux sur les transaminases ALAT

Les données indiquent la moyenne  $\pm$  écart type ;  $n= 6$  pour chaque groupe ;

*\* $p < 0,05$  = différence significative (Test de wilcoxon).*

*NaCl : lot témoin négatif traité avec le sérum physiologique.*

*RHZ : lot témoin positif traité avec antituberculeux à 200mg/kg*

*RHZ+EMAC 20 : lot traité avec antituberculeux puis avec extrait méthanolique  
A. cordifolia à 200mg/kg*

*RHZ+EMAC 40 : lot traité avec antituberculeux puis avec extrait méthanolique  
A. cordifolia à 400mg/kg*

*RHZ+EMAC 80 : lot traité avec antituberculeux puis avec extrait méthanolique  
A. cordifolia à 800mg/kg*

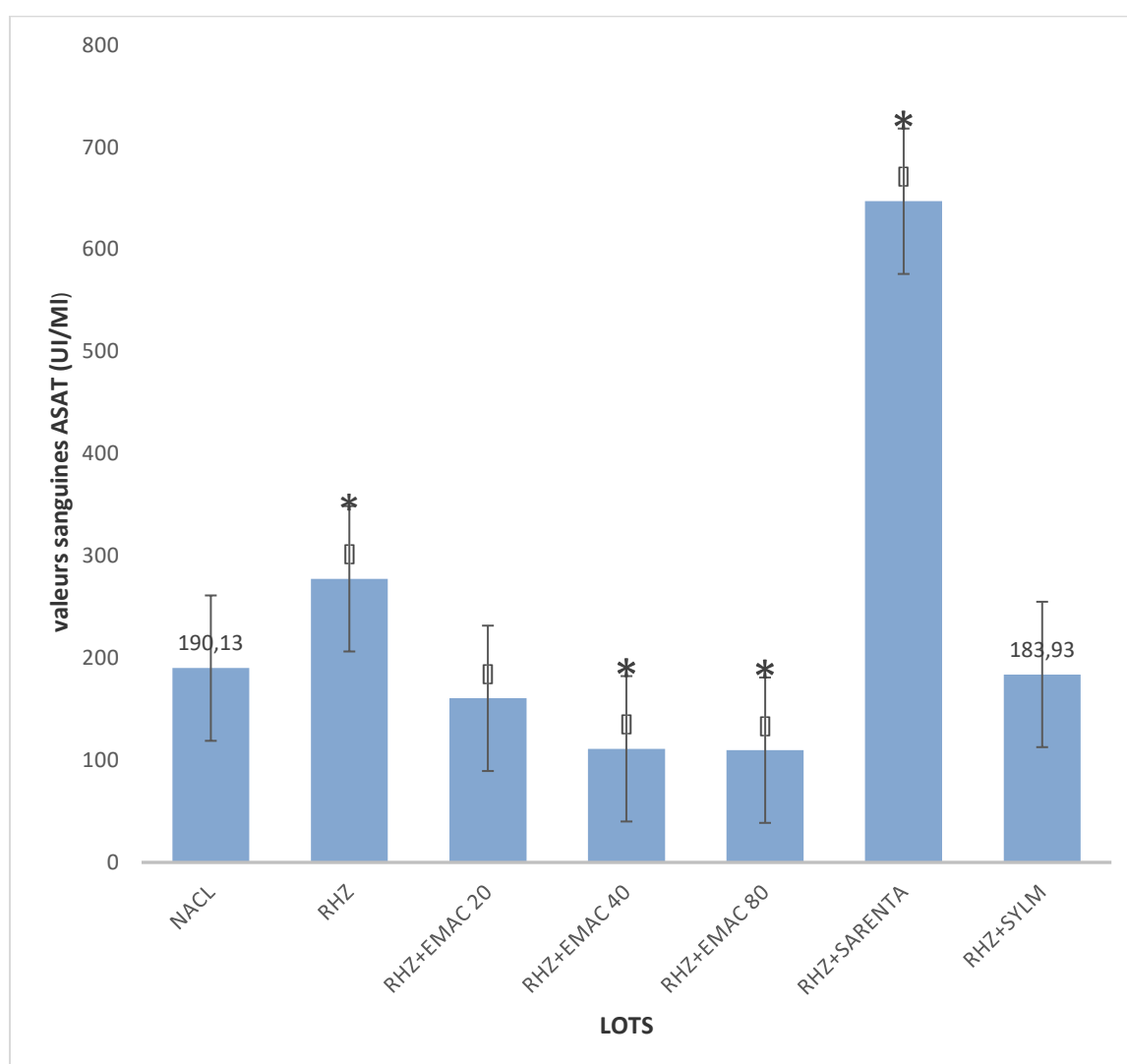
*RHZ+SARENTA : lot traité avec antituberculeux puis sarenta à 9mg/kg*

*RHZ+SYLM : lot traité avec antituberculeux puis substance de référence la  
sylimarine*

- Les antituberculeux RHZ ont induit une élévation significative des transaminases ALAT dans le sérum des rats par rapport aux rats témoins traités avec le NaCl ( $p=0,028$ )
- L'extrait méthanolique de *A. cordifolia* aux doses de 400mg/kg ; 800mg/kg en présence des antituberculeux a entraîné une baisse significative des transaminases ALAT comparativement au lot témoin traité avec le NaCl ( $p=0,02$  ;  $p=0,043$ ). Par contre à la dose de 200mg/kg, l'extrait méthanolique des feuilles de *A. cordifolia* n'a pas montré de diminution significative comparativement au lot témoin NaCl ( $p=0,14$ ).
- L'extrait méthanolique de *A. cordifolia* à 200mg/kg ; 400mg/kg et 800mg/kg en présence des antituberculeux a réduit de façon significative les ALAT par rapport au lot traité avec les antituberculeux ( $p=0,04$  ;  $p=0,02$  ;  $p=0,04$ ).
- *A. cordifolia* aux doses de 200, 400, et 800mg/kg a réduit de manière significative les transaminases ALAT de façon plus importante que la substance de référence la sylimarine ( $p=0,04$  ;  $p=0,04$  ;  $p=0,01$ ).



- SARENTA en présence des antituberculeux a induit une diminution significative des transaminases ALAT ( $p=0,04$ ) par rapport au témoin intoxiqué avec le RHZ, mais la comparativement au témoin normal NaCl on n'observe pas de différence significative ( $p=0,24$ ).
- Il n'y a pas de différence significative entre le remède SARENTA et la substance de référence la sylimarine vis-à-vis de la réduction des transaminases ALAT.



**Figure 19 : Effet d'un extrait méthanolique des feuilles de *A. cordifolia* et du remède « SARENTA » en présence des antituberculeux sur les transaminases (ASAT)**

*Les données indiquent la moyenne  $\pm$  écart type ; n= 6 pour chaque groupe ;*

*\* $p < 0,05$  = différence significative (Test de wilcoxon).*

*NaCl : lot témoin négatif traité avec le sérum physiologique*

*RHZ : lot témoin positif traité avec antituberculeux à 200mg/kg*

*RHZ+EMAC 20 : lot traité avec antituberculeux puis avec extrait méthanolique  
A. cordifolia à 200mg/kg*

*RHZ+EMAC 40 : lot traité avec antituberculeux puis avec extrait méthanolique  
A. cordifolia à 400mg/kg*

*RHZ+EMAC 80 : lot traité avec antituberculeux puis avec extrait méthanolique  
A. cordifolia à 800mg/kg*

*RHZ+SARENTA : lot traité avec antituberculeux puis sarenta à 9mg/kg.*

*RHZ+SYLM : lot traité avec antituberculeux puis substance de référence la  
sylimarine.*

- On observe une augmentation significative ( $p=0,028$ ) de l'activité des enzymes ASAT dans le sérum des animaux traités avec les antituberculeux RHZ par rapport au témoin traité avec le NaCl.
- La comparaison faite entre le lot témoin NaCl et l'extrait méthanolique de *A. cordifolia* en présence des antituberculeux montre que *A. cordifolia* aux doses de 400mg/kg ; 800mg/kg en présence des antituberculeux a entraîné une baisse significative des transaminases ASAT ( $p=0,028$  ;  $p=0,043$ ). A la dose de 200mg/kg aucune différence significative n'est observée ( $p=0,715$ ).
- *A. cordifolia* à 400mg/kg et à 800mg/kg en présence des antituberculeux a baissé de façon significative les ASAT par rapport au lot traité avec les antituberculeux ( $p=0,028$  ;  $p=0,043$ ), mais à 200mg/kg aucune différence significative n'est observée ( $p=0,144$ ).

- *A. cordifolia* aux doses de 200, 400, et 800mg/kg ne montre pas de différence significative par rapport à la substance de référence la sylimarine ( $p=0,465$  ;  $p=0,116$  ;  $p=0,225$ ).
- L'activité des transaminases ASAT observée avec le remède SARENTA en présence des antituberculeux est significativement augmentée par rapport au lot témoin normal NaCl ( $p=0,028$ ), mais la comparaison faite avec le témoin positif RHZ ne montre aucune différence statistiquement significative avec  $p=0,075$ .

## 2. Pourcentage de protection de l'extrait méthanolique des feuilles de *Alchornea cordifolia* et du remède « SARENTA » contre l'hépatotoxite induite par les antituberculeux.

**Tableau IV : Pourcentage de protection de *Alchornea cordifolia* et SARENTA contre l'hépatotoxité provoquée par les antituberculeux**

Traitements	ALAT %	ASAT %
RHZ + AC 20	<b>+75.88</b>	+42.14
RHZ + AC 40	<b>+80.74</b>	<b>+59.94</b>
RHZ + AC 80	<b>+79.62</b>	<b>+60.43</b>
RHZ + SARENTA	<b>+41.28</b>	-133.11
RHZ+ SYLIMARINE (substance témoin)	<b>+66.03</b>	+33.73

*RHZ+EMAC 20 : lot traité avec antituberculeux puis avec extrait méthanolique A. cordifolia à 200mg/kg*

*RHZ+EMAC 40 : lot traité avec antituberculeux puis avec extrait méthanolique A. cordifolia à 400mg/kg*

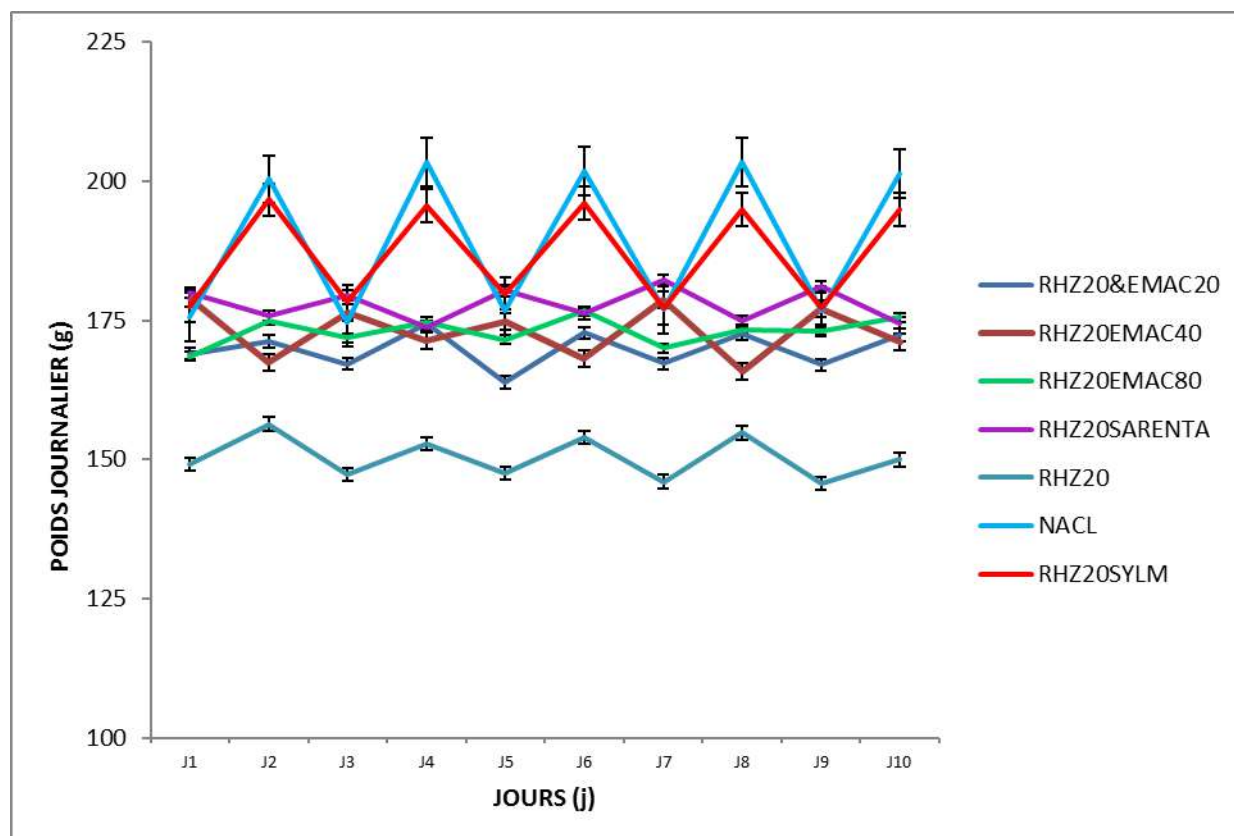
*RHZ+EMAC 80 : lot traité avec antituberculeux puis avec extrait méthanolique A. cordifolia à 800mg/kg*

*RHZ+SARENTA : lot traité avec antituberculeux puis sarenta à 9mg/kg.*

*RHZ+SYLM : lot traité avec antituberculeux puis substance de référence la sylimarine.*

- L'extrait méthanolique des feuilles de *A. cordifolia* aux doses de 200mg/kg ; 400mg/kg ; 800mg/kg administré en même temps que les antituberculeux, a réduit de plus de 50% l'élévation des transaminases sériques ALAT et ASAT, sauf à la dose de 200mg/kg ou on observe une réduction de moins de 50% (42,14%) de l'élévation des transaminases ASAT.
- L'extrait méthanolique des feuilles de *A. cordifolia* a entraîné une diminution de l'effet hépatotoxique des antituberculeux, et cette régression est supérieure à celle observée avec la substance de référence la sylimarine (66,03% ; 33,03%)
- Le remède « SARENTA » en présence des antituberculeux une réduction de 41,28% de l'élévation des transaminases ALAT mais pour les ASAT on observe plutôt un manque de protection de plus de 100%.
- Le remède SARENTA réduit les transaminases ALAT lors l'hépatotoxicité provoquée par les antituberculeux moins que la substance de référence la sylimarine, par contre elle augmente ceux des transaminases ASAT (-133,11%).

### III. EFFET DES FEUILLES DE *A. CORDIFOLIA* ET DU REMEDE « SARENTA » SUR L'EVOLUTION JOURNALIER DU POIDS DES RATS SUR 10JOURS



**Figure 20** : Effet d'un extrait méthanolique des feuilles de *A. cordifolia* et du remède « SARENTA » lors de l'administration des antituberculeux sur l'évolution journalier du poids des rats

Les données indiquent la moyenne  $\pm$  écart type ;  $n = 6$  pour chaque groupe ;

$p < 0,05$  = différence significative (Test de wilcoxon).

NaCl : lot témoin négatif traité avec le sérum physiologique

RHZ : lot témoin positif traité avec antituberculeux à 200mg/kg

RHZ+EMAC 20 : lot traité avec antituberculeux puis avec extrait méthanolique *A. cordifolia* à 200mg/kg

RHZ+EMAC 40 : lot traité avec antituberculeux puis avec extrait méthanolique *A. cordifolia* à 400mg/kg

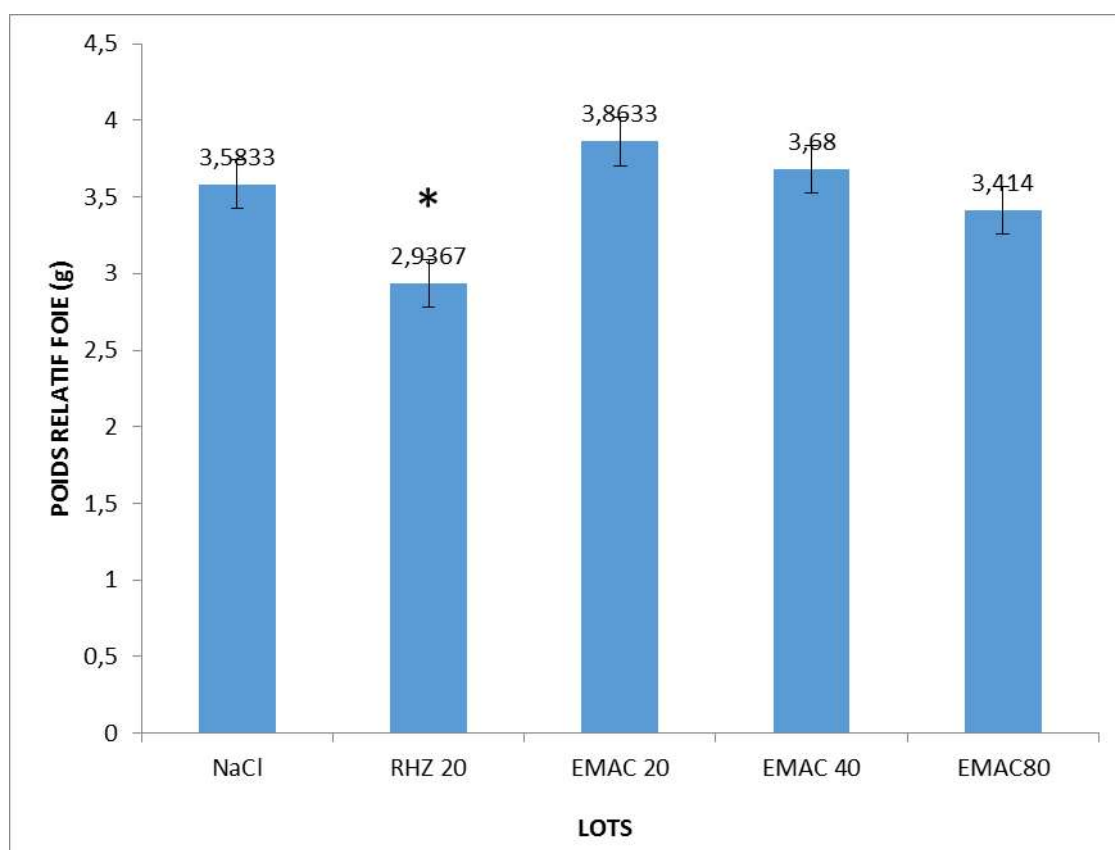
*RHZ+EMAC 80 : lot traité avec antituberculeux puis avec extrait méthanolique A. cordifolia à 800mg/kg*

*RHZ+SARENTA : lot traité avec antituberculeux puis sarenta à 9mg/kg*

*RHZ+SYLM : lot traité avec antituberculeux puis substance de référence la sylimarine.*

Dans tous les lots de rats constitués, l'évolution du poids lors des 10 jours de traitement n'a pas montré de gain ou de perte de poids chez les animaux.

#### IV. EFFET DES FEUILLES DE *A. CORDIFOLIA* ET DU REMEDE « SARENTA » SUR LE POIDS RELATIF DU FOIE DES RATS



**Figure 21 : Effet d'un extrait méthanolique des feuilles de *A. cordifolia* sur le poids relatif du foie**

*Les données indiquent la moyenne  $\pm$  écart type ; n= 6 pour chaque groupe ;*

*\* $p < 0,05$  = différence significative (Test de wilcoxon).*

*NaCl : lot témoin négatif traité avec le sérum physiologique*

*RHZ : lot témoin positif traité avec antituberculeux a 200mg/kg*

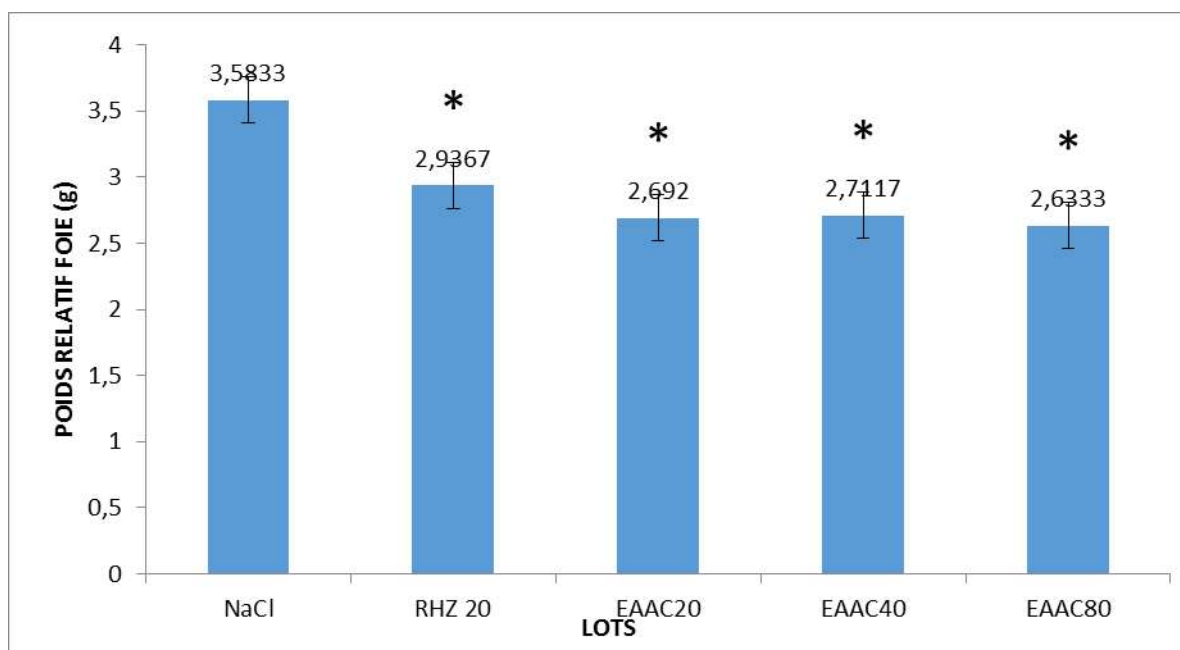
*EMAC 20 : lot traité avec l'extrait méthanolique A. cordifolia à 200mg/kg*

*EMAC 40 : lot traité avec l'extrait méthanolique A. cordifolia à 400mg/kg*

*EMAC 80 : lot traité avec l'extrait méthanolique A. cordifolia à 800mg/kg*

*SARENTA : lot traité avec puis sarenta à 9mg/kg.*

- Les antituberculeux ont baissé de manière significative le poids relatif du foie des rats par rapport au lot témoin NaCl ( $p=0,028$ ).
- L'extrait méthanolique de feuilles *Alchornea cordifolia* ne présente pas de différence significative comparativement au témoin NaCl ( $p=0,173$  ;  $p=0,500$  ;  $p=0,345$ ) respectivement pour les doses de 200mg/kg ; 400mg/kg ; 800mg/kg. La différence observée au contraire avec le lot traité par les antituberculeux est significative avec respectivement  $p=0,028$  ;  $0,043$  ;  $0,043$ .



**Figure 22 : Effet d'un extrait aqueux des feuilles de *A. cordifolia* sur le poids relatif du foie**

*Les données indiquent la moyenne  $\pm$  écart type ;  $n=6$  pour chaque groupe ;  $p < 0,05$  = différence significative (Test de wilcoxon).*

*NaCl : lot témoin négatif traité avec le sérum physiologique*

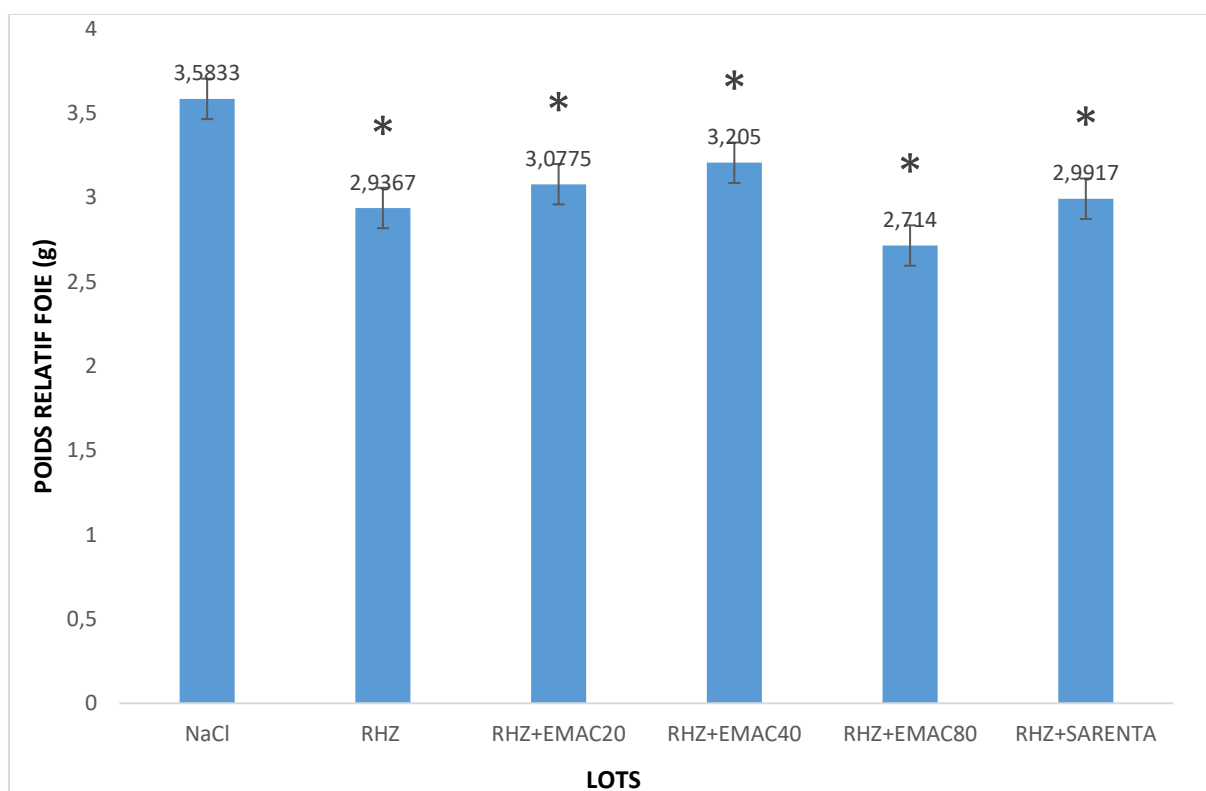
*RHZ : lot témoin positif traité avec antituberculeux à 200mg/kg*

*EAAC 20 : lot traité avec l'extrait aqueux *A. cordifolia* à 200mg/kg*

*EAAC 40 : lot traité avec l'extrait aqueux *A. cordifolia* à 400mg/kg*

*EAAC 80 : lot traité avec l'extrait aqueux *A. cordifolia* à 800mg/kg*

- Les antituberculeux ont baissé de manière significative le poids relatif du foie des rats par rapport au lot témoin NaCl ( $p=0,028$ ).
- L'extrait aqueux de *A. cordifolia* aux doses de 200mg/kg, 400mg/kg, et 800mg/kg a montré une différence significative par rapport au témoin NaCl ( $p=0,043$  ;  $p=0,028$  ;  $p=0,028$ ). Par contre aucune différence significative n'est observée comparativement au lot traité avec les antituberculeux RHZ.



**Figure 23 : Effet d'un extrait méthanolique des feuilles de *A.cordifolia* en présence des antituberculeux sur le poids relatif du foie**

*Les données indiquent la moyenne  $\pm$  écart type ;  $n= 6$  pour chaque groupe ;  $p < 0,05$  = différence significative (Test de wilcoxon).*



*NaCl : lot témoin négatif traité avec le sérum physiologique*

*RHZ : lot témoin positif traité avec antituberculeux à 200mg/kg*

*RHZ+EMAC 20 : lot traité avec antituberculeux puis avec extrait méthanolique  
A. cordifolia à 200mg/kg*

*RHZ+EMAC 40 : lot traité avec antituberculeux puis avec extrait méthanolique  
A. cordifolia à 400mg/kg*

*RHZ+EMAC 80 : lot traité avec antituberculeux puis avec extrait méthanolique  
A. cordifolia à 800mg/kg*

*RHZ+SARENTA : lot traité avec antituberculeux puis sarenta*

- On observe une régression significative entre le poids relatif du foie des rats témoins traités par NaCl et ceux traités avec les antituberculeux ( $p=0,028$ ).
- La baisse observée entre le poids relatif du foie chez le lot témoin NaCl et celui traité avec *Alchornea* en présence d'antituberculeux aux doses de 200mg/kg ; 400mg/kg ; 800mg/kg est significative ( $p= 0,048$  ;  $p= 0,028$  ;  $p=0,043$ ). Il n'existe pas de différence significative lorsque la comparaison est faite avec le lot traité par les antituberculeux RHZ ( $p=0,465$  ;  $p=0,249$  ;  $p=0,588$ ).
- SARENTA associé aux antituberculeux entraine une baisse significative du poids relatif du foie par rapport au lot traité avec le NaCl ( $p=0,028$ ), néanmoins la différence n'est pas significative lorsque la comparaison est faite avec le lot traité avec le RHZ ( $p=0,917$ )

# DISCUSSION

L'objectif principal de notre travail était d'évaluer l'activité hépatoprotectrice d'un extrait méthanolique des feuilles de *Alchornea cordifolia* et du remède traditionnel nommé « SARENTA » vis à vis de la toxicité hépatique induite par les médicaments antituberculeux. De façon spécifique nous avons recherché l'effet de ces préparations sur les transaminases sériques chez les rats. Par ailleurs, nous avons entrepris évaluer l'évolution du poids journalier ainsi que le poids relatif du foie des rats après les dix jours d'expérimentations.

### **1. Effets de *Alchornea cordifolia* et du remède « SARENTA » sur les transaminases (ALAT et ASAT).**

Le constat qui a été fait est que l'extrait méthanolique des feuilles de *A. cordifolia* aux doses de 200 mg/kg ; 400 mg/kg et 800 mg/kg après 10 jours d'administration consécutive a entraîné une augmentation significative des ALAT par rapport au témoin normal traité avec le NaCl. Par ailleurs les ASAT n'avaient montré aucune différence significative. En ce qui concerne l'extrait aqueux de *A. cordifolia*, une élévation significative des ALAT a été observée à la dose de 400 mg/kg ; quant aux transaminases ASAT ce sont les doses de 200 mg/kg et 800mg/kg qui se sont montrées les plus perturbatrices. Dans la recherche des effets indésirables de *A. cordifolia* **Ajibade et al 2015** rapportent le potentiel toxique de cette plante aux doses de 800 et 1600 mg / kg par l'augmentation des dommages hépatiques (ASAT et ALAT) et rénaux (créatinine et urée)(37). C'est dans ce même sens que **Akanmu et Al 2010** ont évalué la toxicité de cette plante et ont montré que bien vrai que l'extrait végétal n'a pas induit de mortalité chez les souris traitées, il y avait une augmentation des marqueurs hépatiques de toxicité à des doses plus élevées.

L'ALAT est essentiellement trouvée dans le foie (où elle est exclusivement cytoplasmique), mais elle se rencontre aussi, par ordre de concentration décroissante, dans le rein, le cœur, le muscle squelettique, le pancréas, la rate, le poumon et le sérum. L'ASAT est trouvée dans le cœur et le foie, puis, par ordre

de concentration décroissante, dans le muscle squelettique, le rein, le pancréas, la rate, les poumons, les globules rouges et le sérum. 80% de son activité est intramitochondriale, mais 90 % de l'activité sérique normale est d'origine cytoplasmique en l'absence d'atteinte cellulaire(66). Les transaminases étant des enzymes ayant une activité métabolique importante à l'intérieur des cellules, leur augmentation reflète une lésion cellulaire ; en particulier au niveau hépatique, cardiaque, rénal ou musculaire.(67)

Les médicaments antituberculeux peuvent provoquer une toxicité hépatique à type de syndrome de cytolyse hépatique (68). Cette atteinte toxique se traduit par une élévation significative des marqueurs biochimiques ( les transaminases sériques) caractéristiques de ce syndrome au-dessus de la normale (8) . Dans le présent cas, l'élévation très significative ( $p < 0,05$ ) du taux des transaminases sériques du lot témoin intoxiqué (RHZ) par rapport aux lots témoins normal (NaCl) montre bien une cytolyse hépatique engendrée par les médicaments antituberculeux.

L'administration des extraits de *A. cordifolia* aux doses de 200mg/kg ; 400mg/kg ; et 800mg/kg en mode curatif sur 10 jours a abouti à une inhibition significative des transaminases ALAT avec comme pourcentage de protection respectif **75,88%** ; **80,74%** et **79,62%**. Dans le cas des transaminases ASAT à la dose de 200 mg/kg on observe une diminution de **42,14%** non significative mais la dose de 400 mg/kg et 800 mg/kg la diminution observée est significative (soit **59,94%** et **60,43%** respectivement).

*A. cordifolia* a réduit les transaminases de manière plus importante que la substance de référence qui est la sylimarine avec un pourcentage de protection supérieur à celle-ci (**66,03%**). Cela permettrait d'affirmer le pouvoir hépatoprotecteur de cette plante. Ces résultats se rapprochent de ceux de **Osabede et al 2012** qui ont montré que l'extrait méthanolique des feuilles de *A. cordifolia* corrigerait les transaminases et les lésions hépatiques induites par le

tétrachlorure de carbone chez le rat (52). Dans une autre enquête, *A. cordifolia* s'est montré protecteur contre les dommages du foie chez la souris causés par le paracétamol. L'équipe de **Jacob et al 2014** a montré également que l'extrait éthanolique des feuilles cette plante pouvait abriter le foie contre la nécrose hépatocytaire, l'infiltration cellulaire et l'inflammation provoquée par le paracétamol chez les rats(51).

*A. cordifolia* en présence des antituberculeux s'est montré hépatoprotectrice aux doses de 200mg/kg ; 400mg/kg ; 800mg/kg. Parallèlement ces mêmes doses ont provoquées une augmentation des transaminases en l'absence des antituberculeux, révélant ainsi une hépatotoxicité. Cela pourrait s'expliquer par le fait que *A. cordifolia* possèderait en même temps dans sa composition des principes actifs hépatotoxiques et hépatoprotecteurs. Il y aurait prédominance des substances actives hépatotoxiques et leur association aux antituberculeux inducteurs enzymatiques (rifampicine) les rendrait inactives car probablement dégradées par l'activité métabolique du foie. Il pourrait exister également une interaction d'ordre chimique ou pharmacodynamique.

Le remède « SARENTA » administré pendant 10 jours à la dose de 9 mg/kg n'a pas perturbé les transaminases sériques ALAT et ASAT. Ces résultats rejoignent ceux de **Meneas 2017** qui a montré que ce remède à la dose de 9 mg/kg pendant 28 jours serait sans dommage pour les hépatocytes.

L'administration du remède « SARENTA » en présence des antituberculeux à fortes doses pendant 10 jours a abouti à une diminution significative des transaminases ALAT mais à une élévation significative des transaminases ASAT. Le remède « SARENTA » pourrait donc avoir un pouvoir hépatoprotecteur vu que l'une des plantes présente dans sa composition notamment *Cassia occidentalis* serait dotée d'activité hépatoprotectrice. Cette plante a selon les travaux de **Usha et al 1990** (69) baissé les niveaux accrus des transaminases sériques après les dommages au foie causés par le tétrachlorure de carbone.

L'élévation isolée d'une des deux transaminases est rare. Lorsqu'il s'agit de l'ASAT, l'existence d'une macro-ASAT peut être évoquée. Cette élévation de l'ASAT est alors liée à la formation de complexes ASAT/immunoglobuline G (ou ASAT/lipoprotéine). L'élévation isolée des ASAT peut s'expliquer aussi par le fait d'une possible interaction entre les antituberculeux précisément la rifampicine qui est un puissant inducteur enzymatique et le remède « SARENTA »(66). Cette interaction peut engendrer une potentialisation de l'activité de cette enzyme. C'est le cas du *Teucrium chamaedrys* qui augmente les transaminases ASAT de 9 à 10 fois par rapport à la normale lorsqu'il est associé à la rifampicine(70). Certaines plantes ont entraîné également une élévation des transaminases, c'est le cas de *Atractylis gummifera* L dont le mécanisme de survenue serait un mécanisme immuno allergique ou serait dû la toxicité directe d'une molécule de la plante(70).

Les médicaments antituberculeux, subissent une biotransformation dans le foie catalysé par des enzymes. La Rifampicine agit comme inducteur du cytochrome P450. L'isoenzyme majeur du cytochrome P450 est le CYP2E1 qui est également impliqué dans la toxicité hépatique du tétrachlorure de carbone, de l'éthanol et du paracétamol (71). Le stress oxydatif est également l'un des mécanismes avec un rôle central impliqué dans la pathogenèse d'une hépatite induite par des médicaments antituberculeux. Les dommages induits par l'isoniazide et la rifampicine peuvent impliquer le stress oxydatif (72), la peroxydation lipidique (LPO)(73) la carence en choline conduisant à l'abaissement des phospholipides, la synthèse des protéines d'altération de la configuration de la paroi cellulaire(74) et la réduction du niveau de glutathion (75). Les effets du stress oxydatif peuvent être mis en évidence par l'accumulation de peroxydes lipidiques causés par les médicaments antituberculeux avec baisse concomitante du taux de glutathion réduit (GSH), des activités de enzymes antioxydantes dépendantes du glutathion peroxydase (GPx), la glutathion-S-transférase (GST), les enzymes antiperoxydatives catalases

(CAT) et la superoxyde dismutase (SOD) dans les mitochondries du foie (76,77). Le manque d'antioxydant peut avoir entraîné une augmentation de la peroxydation lipidique et les effets néfastes postérieurs sur la membrane de l'hépatocellule dans l'hépatite. Il est donc important de noter que inhibition du CYP450E1 et les actions antioxydantes semblent être le mécanisme d'action commun des médicaments à base de plantes (78,79). *A. cordifolia* agirait donc par son pouvoir antioxydant en inhibant la peroxydation lipidique renforçant ainsi la SOD, CAT, GST, GPx, GSH, ce qui aboutit à l'amélioration de fonctions hépatiques et à la synthèse des protéines du foie.

## **2. Effet de l'extrait méthanolique des feuilles de *A. cordifolia* et du remède « SARENTA » sur l'évolution journalier du poids des rats sur 10 jours**

Il n'existe pas une variation significative entre le poids initial du rat et celui du poids du rat après 10 jours d'expérimentations. L'extrait méthanolique de *A. cordifolia* et le remède « SARENTA » en présence des antituberculeux n'auraient pas d'influence notoire sur l'évolution du poids des rats vue qu'elle est restée quasiment constante durant les 10 jours d'expérimentations.

## **3. Effet de l'extrait méthanolique des feuilles de *A. cordifolia* et du remède « SARENTA » sur le poids relatif du foie des rats**

Les antituberculeux ont diminué de manière significative le poids relatif du foie des rats. *A. cordifolia* en présence des antituberculeux à forte doses a également entraîné une baisse significative du poids relatif du foie des rats, mais elle n'est pas différente de celle observée avec les antituberculeux. On pourrait donc dire que *A. cordifolia* n'aurait pas pu corriger cette baisse du poids relatif du foie.

Quant au remède « SARENTA » il en est de même, le poids relatif du foie n'est pas différent de celui des rats traités avec les antituberculeux. Le remède ne

protègerait donc pas de la baisse de poids relatif du foie entraîné par les antituberculeux.

*A. cordifolia* administré aux doses de 200mg/kg ; 400mg/kg ; 800mg/kg n'influence aucunement le poids relatif du foie des rats, et cela rejoint les conclusions de l'étude de **Ansah et al 2009**) qui ont évalué la toxicité de l'extrait éthanolique des feuilles de *A. cordifolia* après 2 semaines d'administration (250-2000 mg / kg) ; et ils ont montré que l'extrait n'a pas affecté de façon significative les poids relatifs du foie (80).



# CONCLUSION

Nous avons entrepris dans notre étude d'évaluer le pouvoir hépatoprotecteur de l'extrait méthanolique des feuilles de *A. cordifolia* et de la préparation traditionnelle nommée « SARENTA » contre l'hépatotoxicité provoquée par les antituberculeux à fortes doses.

L'extrait méthanolique des feuilles de *A. cordifolia* aux doses de 200mg/kg ; 400mg/kg et 800mg/kg s'est montré protecteur du foie vis-à-vis de la cytolysé hépatique engendrés par les antituberculeux administrés à fortes doses sur une durée de 10 jours. Cependant administrés seuls ils induisent une augmentation significative des transaminases.

Le remède « SARENTA », pourrait protéger le foie contre la toxicité des antituberculeux, cependant il induit une élévation des ASAT montrant ainsi que ce remède n'est pas dénué de toxicité lorsqu'il est administré de façon concomitante aux médicaments antituberculeux.

La baisse du poids relatif du foie entraîné par les antituberculeux n'a pu être corrigé par le remède « SARENTA » et par l'extrait méthanoïque de *A. cordifolia*. Aucune différence significative sur l'évolution journalière du poids des rats des différents lots traités n'a été observée.

*Alchornea cordifolia* et « SARENTA », bien que présentant de probables effets hépatotoxiques, seraient dotés d'activité hépatoprotectrice contre la cytolysé hépatique induit par les antituberculeux et pourraient donc être explorés en vue de constituer une possible solution aux problèmes des hépatites médicamenteuses.

# RECOMMANDATIONS

➤ **Aux autorités universitaires et académiques.**

Un encouragement des étudiants à travailler sur la médecine traditionnelle et l'évaluation des médicaments traditionnels améliorés par la subvention des recherches et des thèses.

➤ **Aux autorités sanitaires**

Une subvention financière pour faciliter l'évaluation des activités des médicaments traditionnels afin de les introduire sur la liste des médicaments essentiels.

# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. **OMS.** Stratégies de l'OMS pour la médecine traditionnelle. Genève : OMS, 2002 ; 74p.
2. **Adjanohoun É.** Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Togo. Rapport présenté à l'ACCT: Agence de coopération culturelle et technique. 1986.
3. **Sandberg F, Perera-Ivarsson P, El-Seedi HR.** A Swedish collection of medicinal plants from Cameroon. J Ethnopharmacol. 2005; 102(3): p336-343.
4. **Steele MA, Burk RF, DesPrez RM.** Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. CHEST J. 1991; 99(2): p465–471.
5. **Pesewu GA, Cutler RR, Humber DP.** Antibacterial activity of plants used in traditional medicines of Ghana with particular reference to MRSA. J Ethnopharmacol. 2008; 116(1): p102–111.
6. **Kumar V.** Beneficial role of herbal hepatoprotectants: a Novel approach to prevent hepatotoxicity due to antituberculosis treatment. J Biomed Pharm. [Internet]: 2013. [cité le 18 mars 2017]; 2 (3). Disponible sur: <http://www.jbpr.in/index.php/jbpr/article/view/169>
7. **Burkill HM, Dalziel JM, Hutchinson J.** Loganiaceae, The useful plants of west tropical Africa: families JL. R Bot Gard Kew. 1995.
8. **Nguefack et al.** Action synergique entre les fractions d'huiles essentielles de *Cymbopogon citratus*, *Ocimum gratissimum* et *Thymus vulgaris* contre *Penicillium expansum*. Contole de l'alimentation. 2012. 23(2): p377-83.
9. **Fleurentin J et al.** Ethnopharmacologie: sources, methodes, objectifs. Actes. 1990 [cité le 17 mars 2017]; Disponible sur: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do>

- 10. Koua EJ.** Efficacité, qualité et tolérance d'un remède traditionnel indiqué comme analgésique. 2014.
- 11. OMS.** Rapport de situation sur la décennie de la médecine traditionnelle dans la région africaine 2001-2010. Yamoussoukro, Côte d'Ivoire. 2011 ; 17p.
- 12. OMS.** Stratégies de l'OMS pour la médecine traditionnelle. Nagoya: OMS Genève. 2013 ; 76p.
- 13. OMS.** Situation réglementaire dans le monde. Beijing, Chine : OMS Genève. 2008 ; 2p.
- 14. OMS.** Stratégies de l'OMS pour la médecine traditionnelle. OMS, Genève. 2000 ; 87p.
- 15. OMS.** Médecine traditionnelle [Internet]. WHO [cité le 17 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs134/fr/>
- 16. Bode M.** Taking traditional knowledge to the market: the commoditization of Indian medicine. *Anthropol Med.* 2006;13(3): p225–236.
- 17. Scidev.** Place de la médecine traditionnelle dans le système de santé : Faits et chiffre [En ligne]. [Consulté le 4 Février2014]. Disponible sur : « <http://www.scidev.net/afrique-sub-saharienne/maladie/article-de-fond/place-de-la-m-decine-tradition>.
- 18. Crété P.** Précis de botanique: Systématique des angiospermes. Tome. Masson; 1965.
- 19. Google.** <http://www.ethnopharmacologia.org/recherche-dansprelude/plant>. 2017.

20. **Arbonnier M.** Arbres, arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest. [Internet]. 2002 [cité le 10 mars 2017]. Disponible sur: <http://agritrop.cirad.fr/508642/>
21. **Muller A J.** Linnaea. 1865 (2), 336p.
22. **Kerharo J, Adam J-G.** La pharmacopée sénégalaise traditionnelle: plantes médicinales et toxiques. 1974 [cité 17 mars 2017]; Disponible sur: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?record>
23. **Marva M H et al.** *Alchornea cordifolia*. Record from Protabase. Schmelzer, G.H. and Gurib-Fakim, A. PROTA (Plant Resources of Tropical Africa) Ressources végéta. 2007.
24. **Adewunmi CO et al.** Ethno-veterinary medicine: screening of Nigerian medicinal plants for trypanocidal properties. J Ethnopharmacol. 2001; 77(1): p19–24.
25. **Osadebe PO, Okoye FBC.** Anti-inflammatory effects of crude methanolic extract and fractions of *Alchornea cordifolia leaves*. J Ethnopharmacol. 2003; 89(1): p19–24.
26. **Noundou XS et al.** Antibacterial effects of *Alchornea cordifolia* (Schumach. and Thonn.) Müll. Arg extracts and compounds on gastrointestinal, skin, respiratory and urinary tract pathogens. J Ethnopharmacol. 2016; 179: p76–82.
27. **Ajibesin K, Bala DN, Umoh UF.** The use of medicinal plants to treat sexually transmitted diseases in Nigeria: Ethnomedicinal survey of Niger Delta Region. Int J Green Pharm IJGP [Internet]. 2011 [cité le 18 mars 2017];5(3). Disponible sur: <http://www.brnsspublicationhub.org>



28. **Adeneye A et al.** Evaluation of the anti-arthritic activity of the hydroethanolic leaf extract of *Alchornea cordifolia* in rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2014;11(2): p402–410.
29. **Kerharo J, Bouquet A.** Plantes médicinales et toxiques de la Côte d'Ivoire-Haute-Volta: mission d'étude de la pharmacopée indigène en AOF. 1950 [cité le 17 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.documentation.ird.fr>
30. **Idu M et al.** Ethnobotanical Plants Used for Oral Healthcare Among the Esan Tribe of Edo State, Nigeria. *Ethnobot Leaflet.* 2009; (4): 15p.
31. **Ishola IO, Ashorobi RB, Adeoluwa O.** Evaluation of the antinociceptive activities of the aqueous root extract of *Alchornea cordifolia* (Schumacher and Thonn) Müll. Arg.(Euphorbiaceae). *Int J Appl Res Nat Prod.* 2012;5(3): p37–42.
32. **Kapnang-Jepang JR.** Etude de l'effet anti-anémique d'*Alchornea cordifolia*. Mémoire de Maîtrise en Biochimie, Université de Yaoundé, Département de Biochimie, Yaoundé, Cameroon; 1997.
33. **Betti JL et al.** Ethno-botanical study of plants used for treating malaria in a forest: Savanna Margin area, East region, Cameroon. *Glob J Res Med Plants Indig Med.* 2013; 2(10): 692p.
34. **Emmanuel N.** Ethno medicines used for treatment of prostatic disease in Fouban, Cameroon. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2010;4(11): p793–805.
35. **Neuwinger H et al.** African traditional medicine: a dictionary of plant use and applications. With supplement: search system for diseases. [Internet]. Medpharm; 2000 [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.cabdirect.org>

36. **Abbiw DK.** Useful plants of Ghana, Intermediate Tech. Publ Lond R Bot Gard Kew. 1990; 207p.
37. **Ajibade TO, Olayemi FO.** Reproductive and toxic effects of methanol extract of *Alchornea cordifolia* leaf in male rats. *Andrologia*. 2015; 47(9): p1034–1040.
38. **Yapi AD et al.** New potential antimalarial agents: synthesis and biological activities of original diaza-analogs of phenanthrene. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2000; 48(12): p1886–1889.
39. **Ranson H et al** resistance in African anopheline mosquitoes: what are the implications for malaria control? *Trends Parasitol*. 2011;27(2): p91–98.
40. **Sibirina S et al.** Usages traditionnels de quelques espèces végétales de la forêt marécageuse classée de port Gauthier, en zone côtière au sud-ouest de la Côte D'Ivoire. *Eur Sci J [Internet]*. 2014 [cité 18 mars 2017];10(3). Disponible sur: <http://search.proquest.com/openview>
41. **Okoye FBC et al.** Topical anti-inflammatory constituents of lipophilic leaf fractions of *Alchornea floribunda* and *Alchornea cordifolia*. *Nat Prod Res*. 2011; 25(20): p1941–1949.
42. **Ogunbamila FO, Samuelsson G.** Smooth muscle relaxing flavonoids from *Alchornea cordifolia*. *Acta Pharm Nord*. 1989; 2(6): p421–422.
43. **Ajali U.** Antibacterial activity of *Alchornea cordifolia* stem bark. *Fitoterapia*. 2000; 71(4): p436–438.
44. **Mavar-Manga H et al.** Anti-inflammatory compounds from leaves and root bark of *Alchornea cordifolia* (Schumach. & Thonn.) Müll. Arg. *J Ethnopharmacol*. 2008; 115(1): p25–29.

45. **Essien E et al.** Characterization and antimicrobial activity of volatile constituents from fresh fruits of *Alchornea cordifolia* and *Canthium subcordatum*. *Medicines*. 2015; 3(1): p1.
46. **Lamikanra A, Ogundaini AO, Ogungbamila FO.** Antibacterial constituents of *Alchornea cordifolia* leaves. *Phytother Res*. 1990; 4(5): p198–200.
47. **Mambe FT et al.** Antibacterial activities of methanol extracts from *Alchornea cordifolia* and four other Cameroonian plants against MDR phenotypes. *J Taibah Univ Med Sci*. 2016; 11(2): p121–127.
48. **Enikuomihin OA, Oyedeji EO.** Fungitoxic effect of some plant extracts against tomato fruit rot pathogens. *Arch Phytopathol Plant Prot*. 2010; 43(3): p233–240.
49. **Chinsebu KC.** Plants as antimalarial agents in Sub-Saharan Africa. *Acta Trop*. 2015; 152: p32–48.
50. **Adeyemi IA et al.** Antibacterial activity of extracts of *Alchornea cordifolia* (Schum and Thonn) Mull. Arg., *Boerhavia diffusa* (L) and *Bridellia micrantha* (Hoscht) Baill. used in traditional medicine in Nigeria on *Helicobacter pylori* and four diarrhoeagenic bacterial pathoge. *Afr J Biotechnol* [Internet]. 2008 [cité 18 mars 2017];7(20). Disponible sur: <http://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/59426>
51. **Jacob JM, Olaleye MT, Olugbuyiro J.** Hepatoprotective effect of *Alchornea cordifolia* leaf on liver damage in albino rats. *Intematlional J Appl Sci Biotechnol*. 2014; 2(2): p217–221.

- 52. Osadebe P et al.** Phytochemical analysis, hepatoprotective and antioxidant activity of *Alchornea cordifolia* methanol leaf extract on carbon tetrachloride-induced hepatic damage in rats. *Asian Pac J Trop Med.* avril 2012;5(4): p289-293.
- 53. Kouakou-Siransy G, Sahpaz S, Irié Nguessan G et al.** Effects of *Alchornea cordifolia* on elastase and superoxide anion produced by human neutrophils. *Pharm Biol.* 2010; 48(2): p128–133.
- 54. Agyare C et al.** Wound healing and anti-infective properties of *Myrianthus arboreus* and *Alchornea cordifolia*. *Med Chem.* 2014; 4(7): p533–539.
- 55. Agbor GA, Léopold T, Jeanne NY.** The antidiarrhoeal activity of *Alchornea cordifolia* leaf extract. *Phytother Res.* 2004; 18(11): p873–876.
- 56. Adeneye A et al.** Evaluation of the anti-arthritic activity of the hydroethanolic leaf extract of *Alchornea cordifolia* in rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2014; 11(2): p402–410.
- 57. Mpiana PT et al.** In vitro antisickling activity of anthocyanins extracts of a Congolese plant: *Alchornea cordifolia* M. Arg. *J Med Sci.* 2007; 7(7): p1182–1186.
- 58. Ayisi NK, Nyadedzor C.** Comparative in vitro effects of AZT and extracts of *Ocimum gratissimum*, *Ficus polita*, *Clausena anisata*, *Alchornea cordifolia*, and *Elaeophorbium drupifera* against HIV-1 and HIV-2 infections. *Antiviral Res.* 2003; 58(1): p25–33.
- 59. Kamenan A, Kouakou-Siransy G, Dally I, et al.** Anxiolytic activity of an aqueous extract of *Alchornea cordifolia* (Euphorbiaceae) leaves. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2013; 7(16): p816–821.

60. **Mohammed RK et al.** Anti-diabetic and haematological effects of n-butanol fraction of *Alchornea cordifolia* leaf extract in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Sci J Biol Sci.* 2013; 2(3):45–53.
61. **OMS, Ministère de la Santé et de la Lutte contre le Sida.** Recueil des protocoles thérapeutiques nationaux des pathologies. Edition 2013. 2013.
62. **El Ftouh et al.** Médicaments antituberculeux: effets secondaires et conduite à tenir. *Médecine Maghreb.* 1998; 67: p35–38.
63. **Mahashur A, Prabhudesai P.** Hepatitis and antitubercular therapy. *J Assoc Physicians India.* 1991; 39(8): p595.
64. **Santhosh S et al.** Hepatoprotective activity of chitosan against isoniazid and rifampicin-induced toxicity in experimental rats. *Eur J Pharmacol.* 2007;572(1): p69–73.
65. **Les fiches pratiques :** Etiologies d'une augmentation des transaminases. [Internet].[cité le 21 août 2017]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/pdafichepratique/transapda.html>
66. **Effo KE et al.** Acute Toxicity and Antipyretic Activities of a Methanolic Extract of *Alchornea cordifolia* Leaves. *Pharmacol Pharm.* 2013; 4(07): p1.
67. **Akanmu MA et al.** Acute and Sub-Chronic Toxicity Potential Effects of *Alchornea cordifolia* (Euphorbiaceae) in Rats. *Niger J Nat Prod Med.* 2010;14(1): p14–20.
68. **Martin, Feldmann,** 1983, - Recherche Google [Internet]. [cité le 15 juill 2017]. Disponible sur: [https://www.google.ci/gws\\_martin+feldmann,1983](https://www.google.ci/gws_martin+feldmann,1983)
69. **Peyrin-Biroulet L et al.** Hépatotoxicité de la phytothérapie : Données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. [Internet]. 29 févr 2008 [cité le 21 août 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/99990>

- 70. Abondo A**, 1990 Ethnobotany and the medicinal plants of the Korup rainforest project area, Cameroon. In: Proceedings of International conference on traditional medicinal plants Arusha, Tanzania, Feb [Internet]. 1990 [cité 18 mars 2017]. p. 18–23. Disponible sur: <http://www.ethnopharmacologia.org/prelude/pdf/biblio-ha-47-abondo.pdf>
- 71. Yue J et al.** CYP2E1 mediated isoniazid-induced hepatotoxicity in rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2004; 25(5): p699–704.
- 72. Attri S et al.** Isoniazid–and rifampicin–induced oxidative hepatic injury–protection by N–acetylcysteine. *Hum Exp Toxicol.* 2000; 19(9): p517–522.
- 73. Richards VE et al.** Hepatic gene expression and lipid homeostasis in C57BL/6 mice exposed to hydrazine or acetylhydrazine. *Toxicol Sci.* 2004; 82(1): p318–332.
- 74. Karthikeyan S.** Isoniazid and rifampicin treatment on phospholipids and their subfractions in liver tissue of rabbits. *Drug Chem Toxicol.* 2005; 28(3): p273–280.
- 75. Chowdhury A et al.** Mitochondrial oxidative stress and permeability transition in isoniazid and rifampicin induced liver injury in mice. *J Hepatol.* 2006; 45(1): p117–126.
- 76. Sodhi CP et al.** Oxidative-hepatic injury of isoniazid-rifampicin in young rats subjected to protein and energy malnutrition. *Drug Chem Toxicol.* 1998; 21(3): p305–317
- 77. Dhuley JN.** Hepatoprotective effect of rhinax on antitubercular drug-induced hepato-toxicity in rats. *Hindustan Antibiot Bull.* 2001; 44 (1-4). p53–59.

- 78. Jeong HG.** Inhibition of cytochrome P450 2E1 expression by oleanolic acid: hepatoprotective effects against carbon tetrachloride-induced hepatic injury. *Toxicol Lett.* 1999; 105(3): p215–222.
- 79. Victorrajmohan C, Pradeep K, Karthikeyan S.** Influence of silymarin administration on hepatic glutathione-conjugating enzyme system in rats treated with antitubercular drugs. *Drugs R D.* 2005; 6(6): p395–400.
- 80. Ansah C et al.** Toxicity studies on *Alchornea cordifolia* leaf extract in mince. *J Sci Technol Ghana* [Internet]. 2009 [cité 15 juill 2017];29(1). Disponible sur: <https://www.ajol.info/index.php/just/article/view/46424>

## RESUME

**Introduction :** Les hépatites médicamenteuses constituent un problème dans la prise en charge de la tuberculose. L'objectif général était d'évaluer l'activité hépatoprotectrice de l'extrait méthanolique des feuilles de *A. cordifolia* et du remède «SARENTA» contre l'hépatotoxicité induite par les antituberculeux. De manière spécifique l'objectif était d'évaluer l'effet de l'extrait méthanolique des feuilles de *Alchornea cordifolia* et du remède « SARENTA » en présence de l'association isoniazide + rifampicine + pyrazinamide sur les transaminases sanguines (ALAT et ASAT) ; sur l'évolution journalier du poids des rats et sur le poids relatif du poids du foie des rats.

**Méthodes :** Dix lots de 6 rats homogènes en poids ont été constitués. Pendant 10 jours les extraits de *A. cordifolia* ont été administrés aux doses de 200mg/kg ; 400mg/kg et 800mg/kg et le remède « SARENTA » à 9mg/kg 2 heures après administration des antituberculeux à fortes doses (RHZ à 200mg/kg). Le foie des rats a été prélevé après les 10 jours de traitement pour la détermination du poids relatif du foie. Le dosage des transaminases s'est effectué selon les techniques spectrophotométriques de détermination des activités enzymatiques.

**Résultats :** L'extrait méthanolique des feuilles de *A. cordifolia* aux doses de 200mg/kg ; 400mg/kg et 800mg/kg en présence des antituberculeux a réduit significativement les transaminases avec comme pourcentage de protection **75,88%** ; **80,74%** et **79,62%** pour les ALAT et **42,14%** (non significatif) ; **59,94%** et **60,43%** pour les ASAT. Par contre les extrait méthanolique et aqueux de *A. cordifolia* administré aux mêmes doses entraînaient une élévation significative des transaminases ASAT et ALAT.

Le remède « SARENTA » en présence des antituberculeux a entraîné une baisse des ALAT (**41,28**) et une élévation significative des transaminases ASAT (**-133,11**).

La baisse du poids relatif du foie entraîné par les antituberculeux n'a pu être corrigé par le remède « SARENTA » et par l'extrait méthanoïque de *A. cordifolia*. Aucune différence significative sur l'évolution journalière du poids des rats des différents lots traités n'a été observée.

**Conclusion :** *Alchornea cordifolia* et « SARENTA », bien que présentant de probables effets hépatotoxiques, seraient dotés d'activité hépatoprotectrice contre la cytolyse hépatique induit par les antituberculeux et pourraient donc être explorée en vue de constituer une possible solution aux problèmes des hépatites médicamenteuses.

**Mots clés :** Remède traditionnel de santé, transaminases, activité hépatoprotectrice.