



**THESE DE 3<sup>ème</sup> CYCLE**  
**en**  
**SCIENCES BIOLOGIQUES APPLIQUEES,**  
**OPTION : PHYSIOLOGIE ANIMALE**

Présentée par

**Youssouf OUATTARA**

**ETUDE DE L'ACTIVITE DES EXTRAITS AQUEUX DE PLANTES  
HEPATOTROPES SUR LE FOIE DE SOURIS SOUMISES A UNE  
INTOXICATION AIGUE AU TETRACHLORURE DE CARBONE**

Jury :

CS 3037

**Président :**

Monsieur Laya SAWADOGO, Professeur, Université de Ouagadougou

**Membres :**

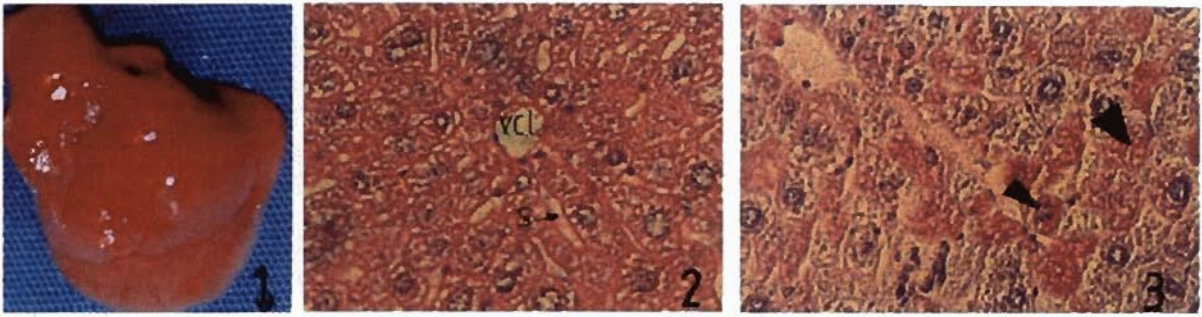
Messieurs : Pierre I. GUISSOU, Professeur, Université de Ouagadougou

Issiaka Z. KABORE, Directeur de Recherches, CNRST

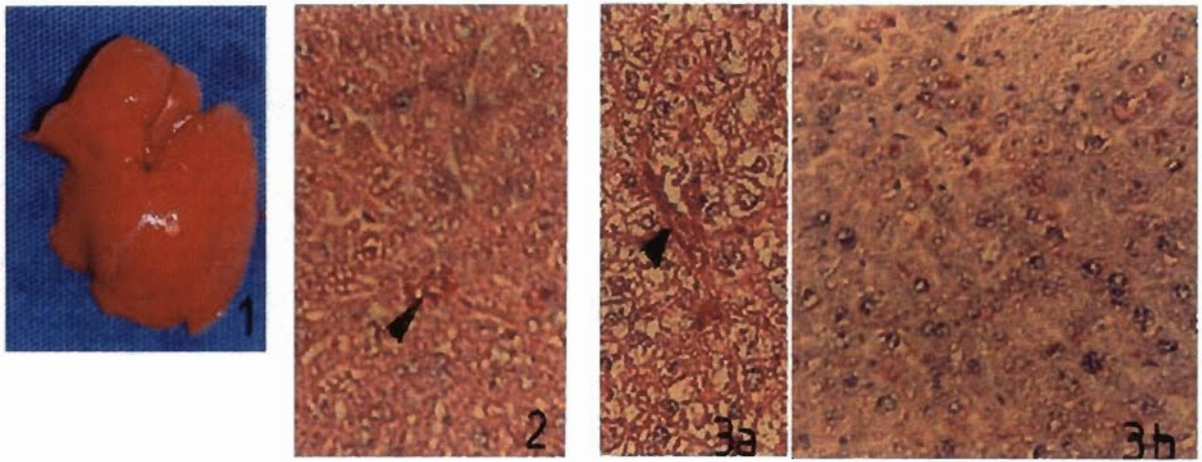
Bobléwendé SAKANDE, Maître - Assistant, Université de Ouagadougou

OUAGADOUGOU, le 21 Juin 1999

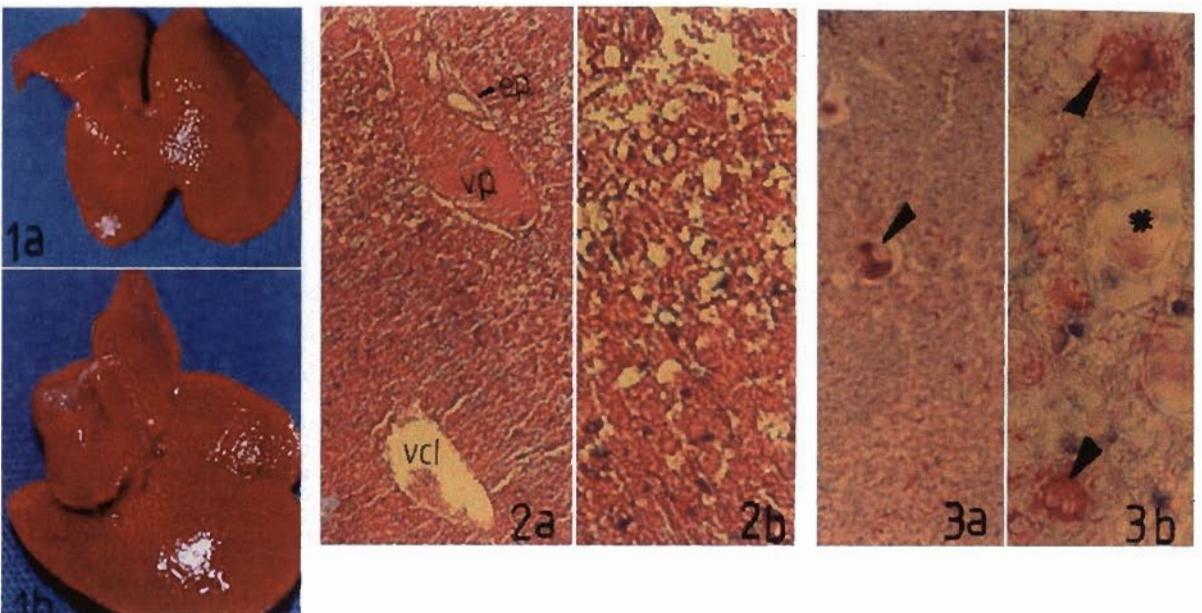
PLANCHE I



A : lot témoin normal (non intoxiqué, non traité)



B : lot témoin traité avec l'huile d'olive



C : lot témoin intoxiqué avec le tétrachlorure de carbone

# REMERCIEMENTS

---

*Au Professeur Laya SAWADOGO, Directeur du laboratoire de Physiologie Animale.*

*C'est à l'homme de Sciences et de cœur que j'adresse mes remerciements. Vous avez initié et dirigé le présent travail avec la rigueur scientifique, l'enthousiasme et la persévérance amicale qui sont les vôtres. Soyez assuré que j'ai bénéficié de vous de l'éducation qui doit animer un chercheur : l'ingéniosité et la persévérance, car en recherches scientifiques "il n'existe pas d'escalier en verre". Ce que vous nous avez toujours fait savoir. Aux tribulations diverses qui auraient pu compromettre la réalisation de ce travail, vous avez toujours trouvé les solutions qui s'imposaient. Aussi grande que puisse être ma gratitude, soyez assuré qu'elle ne sera jamais à la hauteur de tous les efforts que vous avez déployés.*

*Au Professeur Robert B. SOUDRE, Directeur du laboratoire d'Anatomie-pathologie du Centre Hospitalier National Yalgado OUEDRAOGO, à tout le personnel du laboratoire et particulièrement au Docteur Bobléwendé SAKANDE qui n'a ménagé aucun effort pour nous assister dans l'exécution des travaux d'histologie hépatique malgré ses multiples occupations professionnelles et académiques. Recevez l'expression de toute ma reconnaissance. Soyez assuré que vous me faites un honneur en acceptant de prendre part au présent jury.*

*Au Père Jacques SIMPORE, Directeur des laboratoires d'analyses médicales de Saint Camille et à tout le personnel du laboratoire de Biochimie. Vous avez suivi les dosages des paramètres biochimiques avec toute la rigueur et la persévérance amicale qui sont les vôtres. Je vous exprime ici toute ma reconnaissance.*

*Aux Professeurs Issiaka Z. KABORE et Pierre I. GUISSOU. Vous avez marqué un intérêt certain pour le présent travail dès son initiation. Disponibles à chaque fois que je me référais à vous, vous avez toujours fait des remarques pertinentes et des observations constructives lors de sa réalisation. Je vous suis d'autant plus reconnaissant que vous me faites un honneur en acceptant de le juger.*



*Au Directeur, aux Chercheurs, au personnel du CIRDES et particulièrement au Docteur SIDIBE Issa pour m'avoir assisté lors de mes séjours de recherches dans ce centre. Je vous suis reconnaissant.*

*Aux enseignants du département de Biologie et Physiologie Animales pour les remarques pertinentes que vous avez faites lors de la réalisation de ce travail. Soyez en remerciés.*

*A Monsieur Alain BAMBARA, Technicien de laboratoire qui m'a été d'une assistance remarquable lors de la réalisation de ce travail. Je vous remercie.*

*A mon père, à ma mère pour tous les sacrifices consentis. Ce travail est le témoignage de ma reconnaissance. A mes oncles et tantes, pour les conseils et encouragements.*

*A mes frères et sœurs, à mes cousin(e)s ; Que ce travail vous serve d'exemple pour vous surpasser.*

*A toi Haoua Kam, pour ton soutien tant combien inestimable.*

*A mes collègues, à mes amis, à mes compagnons du PMK, Promotion 1980.*

# TABLE DES MATIERES

AVANT PROPOS.....	1
-------------------	---

INTRODUCTION GENERALE.....	3
----------------------------	---

## PREMIERE PARTIE : GENERALITES ET RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

<b>CHAPITRE I : RAPPELS SUR LE FOIE.....</b>	<b>6</b>
--	----------

I - / RAPPELS EMBRYOLOGIQUES.....	6
-----------------------------------	---

II - / HISTOLOGIE DU FOIE.....	7
--------------------------------	---

<i>II - A - LES ELEMENTS DE LA STRUCTURE HEPATIQUE.....</i>	<i>7</i>
---	----------

II - A - 1 - Les cellules hépatiques.....	7
---	---

II - A - 2 - Les sinusoides hépatiques.....	7
---	---

II - A - 3 - Les artères portes hépatiques.....	8
---	---

II - A - 4 - Les veines portes hépatiques.....	8
--	---

II - A - 5 - Les canaux biliaires.....	8
--	---

<i>II - B - DESCRIPTION DE L'ORGANISATION HISTOLOGIQUE DU FOIE.....</i>	<i>8</i>
---	----------

II - B - 1- Le lobule hépatique.....	8
--------------------------------------	---

II - B - 2 - Les acini.....	9
-----------------------------	---

II - B - 2 - a - L'acinus simple.....	9
---------------------------------------	---

II - B - 2 - b - L'acinus complexe.....	10
---	----

III - / L'INNERVATION HEPATIQUE.....	11
--------------------------------------	----

IV - / LES GRANDES FONCTIONS HEPATIQUES.....	11
--	----

<i>IV - A - LA SECRETION BILIAIRE.....</i>	<i>12</i>
--	-----------

IV - A - 1 - La composition de la bile.....	12
---	----

IV - A - 1 - a - Les sels biliaires.....	12
--	----

IV - A - 1 - b - Les pigments biliaires.....	13
--	----

<i>IV - B - LA REGULATION DU METABOLISME ET LA ZONATION METABOLIQUE DU FOIE.....</i>	<i>14</i>
--	-----------

<i>IV - C - LA DETOXICATION DE L'ORGANISME : BIOTRANSFORMATION DES XENOBIOTIQUES...16</i>	
---	--

<i>IV - D - LES FONCTIONS DE SYNTHESE, D'HEMOSTASE, DE RESERVOIR ET D'HEMATOPOIESE.17</i>	
---	--

<i>IV - E - ROLE DU FOIE DANS LA REGULATION DU METABOLISME HORMONAL, L'HEMOLYSE ET LA DEFENSE DE L'ORGANISME.....17</i>	
---	--

V - / LES ALTERATIONS DE LA STRUCTURE ET DES FONCTIONS HEPATIQUES :	
---	--

LES HEPATITES.....	18
--------------------	----

VI - / LES CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES D'UNE ATTEINTE HEPATIQUE.....	18
---	----

VII - / L'EXPLORATION DE LA FONCTION HEPATIQUE.....	19
---	----

<i>VII - A - L'EXPLORATION BIOLOGIQUE HEPATIQUE.....</i>	<i>19</i>
--	-----------

VII - A - 1 - Les transaminases .....	19
VII - B - L'ETUDE HISTOLOGIQUE .....	21
VIII - / LES METHODES UTILISEES PAR LES TRADIPRATICIENS POUR LE DIAGNOSTIC DES AFFECTIONS HEPATIQUES .....	21

## **CHAPITRE II - RAPPELS SUR LE TETRACHLORURE DE CARBONE.....22**

I - / LES EFFETS TOXIQUES DU TETRACHLORURE DE CARBONE .....	22
II - LES LESIONS D'INTOXICATION AIGUE ET CHRONIQUE DU FOIE PAR LE TETRACHLORURE DE CARBONE.....	23
III - / LES MECANISMES DE TOXICITE DU TETRACHLORURE DE CARBONE EN CE QUI CONCERNE LE FOIE.....	24
IV/ LA TOXICITE DU TETRACHLORURE DE CARBONE ET LA TOPOGRAPHIE DES LESIONS DE NECROSE HEPATOCYTAIRE .....	25

## **CHAPITRE III - RAPPELS SUR LES PLANTES UTILISEES .....27**

I - / NAUCLEA LATIFOLIA Sm (RUBIACEAE).....	27
I - A - ETUDE BOTANIQUE.....	27
I - A - 1 - Systématique.....	27
I - A - 2 - Description de la plante.....	29
I - B - LES USAGES DE NAUCLEA LATIFOLIA Sm (RUBIACEAE ) EN MEDECINE TRADITIONNELLE.....	29
I - C - DONNEES EXPERIMENTALES SUR NAUCLEA LATIFOLIA Sm (RUBIACEAE).....	30
I - C - 1 - Eléments d'étude chimique sur <i>N. latifolia</i> .....	30
I - C - 2 - Données pharmacologiques sur <i>N. latifolia</i> .....	31
II - / COMBRETUM GLUTINOSUM PERR. (COMBRETACEAE).....	33
II - A - ETUDE BOTANIQUE.....	33
II - A - 1 - Systématique.....	33
II - A - 2 - Description de la plante .....	35
II - B - LES USAGES DE COMBRETUM GLUTINOSUM Perr. (COMBRETACEAE) EN MEDECINE TRADITIONNELLE.....	35
II - C - DONNEES EXPERIMENTALES SUR COMBRETUM GLUTINOSUM Perr.....	36
II - C - 1 - Eléments d'étude chimique sur <i>C. glutinosum</i> .....	36
II - C - 2 - Données pharmacologiques sur <i>C. glutinosum</i> .....	36
III - / TINOSPORA BAKIS (A. RICH.) MIERS. (MENISPERMACEAE) .....	37
III - A - ETUDES BOTANIQUES .....	37
III - A - 1 - Systématique .....	37
III - A - 2 - Description de la plante .....	38
III - B - LES USAGES DE TINOSPORA BAKIS (A. Rich.) Miers. EN MEDECINE TRADITIONNELLE...38	
III - C - DONNEES EXPERIMENTALES SUR TINOSPORA BAKIS (A. RICH.) MIERS. (MENISPERMACEAE).....	38

III - C - 1 - Eléments d'étude chimique .....	38
II - C - 2 - Données pharmacologiques sur <i>T. bakis</i> .....	39

## **DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES**

### **CHAPITRE I : MATERIEL .....40**

I - / LE MATERIEL VEGETAL .....	40
II - / LE MATERIEL ANIMAL .....	40

### **CHAPITRE II : METHODES ET TECHNIQUES.....41**

I - / LE TRAITEMENT ET LE CONDITIONNEMENT DU MATERIEL VEGETAL .....	41
II - / OBTENTION DES EXTRAITS DE PLANTES A TESTER .....	41
II - A - OBTENTION DES DECOCTES DE <i>N. LATIFOLIA</i> ET DE <i>C. GLUTINOSUM</i> .....	41
II - B - OBTENTION DU MACERE DE <i>T. BAKIS</i> .....	42
III - / EVALUATION DES DOSES D'ADMINISTRATION EXPERIMENTALE.....	43
IV - / NATURE DES TESTS A REALISER ET REPARTITION DES ANIMAUX.....	43
IV - A - LES TESTS A REALISER.....	43
IV - B - REPARTITION DES ANIMAUX SELON LES TESTS A REALISER.....	44
IV - B - 1 - Le test d'action protectrice des extraits de plante face à une intoxication massive d'ordre létal .....	44
IV - B - 2 - Le test d'activité préventive et curative réalisé en 24 heures avec une seule administration d'extraits de plantes.....	45
IV - B - 3 - Le test d'activité curative d'une semaine de traitements avec les extraits de plantes.....	45
V - / METHODE D'OBTENTION DE L'HEPATOPATHIE EXPERIMENTALE.....	45
VI - / METHODE D'ADMINISTRATION DES EXTRAITS DE PLANTES .....	46
VII - L'ABATTAGE DES ANIMAUX ET LES PRELEVEMENTS DE SANG ET DE TISSU HEPATIQUE .....	47
VIII - / LES PARAMETRES D'ETUDES .....	47
VIII - A - L'EXAMEN MACROSCOPIQUE.....	47
VIII - B - LE DOSAGE DES TRANSAMINASES.....	47
VIII - B - 1 - Principe du dosage.....	47
VIII - B - 2 - Mode opératoire.....	48
VIII - C - L'ETUDE HISTOLOGIQUE DU FOIE.....	49
VIII - D - EVALUATION DU TAUX DE SURVIE APRES UNE INTOXICATION D'ORDRE LETAL .....	49
IX - / EXPRESSION ET ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS.....	50

## **TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSIONS**

### **CHAPITRE I - LE TEST D'ACTION PROTECTRICE FACE A UNE INTOXICATION MASSIVE D'ORDRE LETAL.....51**

I - VARIATION DU TAUX DE MORTALITE DES ANIMAUX TRAITES AVEC LES EXTRAITS DE PLANTES FACE A UNE INTOXICATION MASSIVE AU CCL <sub>4</sub> .....	51
I - A - RESULTATS.....	51
I - B - DISCUSSION :.....	52
II - OBSERVATIONS MACROSCOPIQUES ET ETUDE HISTOLOGIQUE DU FOIE DES ANIMAUX ..	53
II - A - RESULTATS.....	53
II - B - DISCUSSION.....	63

### **CHAPITRE II - LE TEST D'ACTION PREVENTIVE ET CURATIVE DES DIFFERENTS EXTRAITS DE PLANTES FACE A UNE INTOXICATION AIGUE AU CCL<sub>4</sub> .....64**

I - VARIATIONS DU TAUX DES TRANSAMINASES SERIQUES.....	64
I - A - RESULTATS.....	64
I - B - DISCUSSION.....	68
II - OBSERVATIONS MACROSCOPIQUES ET ETUDE HISTOLOGIQUE DU FOIE DES ANIMAUX ..	71
II - A - RESULTATS.....	71
II - B - DISCUSSION.....	80

### **CHAPITRE III - LE TEST D'ACTION CURATIVE DES TRAITEMENTS CHRONIQUES AUX EXTRAITS DE PLANTES FACE A UNE INTOXICATION AIGUE AU CCL<sub>4</sub>.....81**

I - VARIATIONS DU TAUX DES TRANSAMINASES SERIQUES.....	81
I - A - RESULTATS.....	81
I - B - DISCUSSION :.....	84
II - OBSERVATIONS MACROSCOPIQUES ET ETUDE HISTOLOGIQUE DU FOIE DES ANIMAUX ..	85
II - A - RESULTATS.....	85
II - B - DISCUSSION.....	94

### **CONCLUSION .....96**



## AVANT PROPOS

La médecine conventionnelle ou moderne est trop onéreuse pour les pays en développement. Elle l'est davantage pour ceux d'Afrique, compte tenu des récessions économiques qu'ils vivent en cette fin de millénaire. Bien qu'on assiste à une introduction massive des spécialités pharmaceutiques dans la plupart de ces pays, la majorité de leurs populations (plus de 80%) n'a accès à la santé qu'à travers l'usage des ressources de leurs pharmacopées et leurs pratiques médicinales traditionnelles. Cela est non seulement lié au coût prohibitif que leur impose l'usage de la médecine moderne, mais aussi, à la déception qu'ont certains de son échec bien que relatif face à certaines maladies (hépatites, cancers, etc.). Au Burkina Faso, la place qu'occupe la médecine traditionnelle dans la satisfaction des besoins de santé de la population est très importante. Ceci justifie les efforts déployés à travers l'organisation des tradipraticiens burkinabè en Cellules Régionales de Pharmacopée, et le vote de la loi N°23/ADP du 19 mai 1994 qui rend légale la pratique de la médecine traditionnelle.

Il est par ailleurs remarquable de nos jours, que l'utilisation des ressources de la médecine traditionnelle ne s'observe pas uniquement dans les pays économiquement faibles. Depuis deux décennies, on observe dans les pays développés d'Europe, un phénomène de retour massif à la phytothérapie. A titre d'exemple, ROQUIER-CHARLES (1990) rapporte que les besoins français en plantes aromatiques et médicinales sont passés de 1970 à 1988, de 11 000 tonnes à 30 000, dont 6 000 tonnes pour l'herboristerie.

Selon MOORE et al. (1985), le regain d'intérêt des populations des pays développés en la médecine traditionnelle serait surtout imputable à la déception qu'ont de nombreux patients des résultats de la médecine moderne et à l'inquiétude qu'ils ont des risques d'effets secondaires des drogues pharmaceutiques. Cela ne saurait être qualifié de phénomène de "mode", même si les mouvements écologiques y ont joué un certain rôle à travers une médiatisation de la nécessité pour l'homme de s'intégrer dans la nature (PELICIER, 1992). Cet engouement pour l'utilisation des ressources de la pharmacopée traditionnelle n'est cependant pas sans danger. Des investigations scientifiques ont mis à nu l'effet pervers de certaines préparations à base de plantes médicinales qui bénéficient pourtant d'une bonne

renommée thérapeutique. Ainsi peuvent être évoqués les cas rapportés par PAUWELS et MOSTEFA-KARA en 1993 :

- exagérément consommés, les extraits de feuilles et les préparations à base de fruits de *Cassia angustifolia* indiqués pour les cas de constipation entraîneraient une hépatite aiguë cytolytique. Leur toxicité serait due aux sennosides qui sont transformés par les bactéries intestinales en anthrone, substance dont la structure est voisine de la dantrone qui est hépatotoxique.
- *Azadirachta indica* (neem) dont l'écorce est réputée être tonique et antipalustre, les parties aériennes (feuilles et huile des graines) antihelminthiques, antiseptiques et antiparasitaires (BRUNETON, 1993) est suspecté dans la survenue de syndromes de Reye, à cause d'une huile contenue dans ses graines.
- *Teucrium chamaedrys* (germandrée petit-chêne) abondamment utilisé depuis l'antiquité comme tonique amer, fébrifuge, vulnéraire et ensuite comme aide aux régimes amaigrissants, a été inscrit sur la liste des drogues végétales par le Ministère français de la Santé en 1986. Les fréquents cas d'hépatites aiguës cytolytiques parfois accompagnées d'ascite et d'hépatites fulminantes à évolution mortelle, constatées à la suite de traitements par cette drogue ont amené le même ministère à supprimer son utilisation médicale en Mai 1992.
- des prises de préparations végétales contenant entre autres du *Valeriana officinalis* (valériane) et peut-être du *Stercularia sp* (le sterculaire) ont provoqué des hépatites aiguës cytolytiques et des ictères.

Ces observations imposent aux Etats africains, la nécessité de se redéfinir une politique de santé restée trop longtemps et exclusivement basée sur l'importation des spécialités pharmaceutiques, en recomposant autant que possible avec les pratiques médicinales ancestrales de leurs terroirs. Néanmoins, les plantes médicinales recensées auprès des populations et bénéficiant de bonnes renommées thérapeutiques devront être mises à l'épreuve d'investigations sérieuses de décryptage chimique et biologique qui rendront leurs utilisations beaucoup plus efficaces.

C'est dans cette optique que nous envisageons dans le présent travail, l'étude de l'activité biologique d'extraits de plantes jugées hépatotropes par la pharmacopée traditionnelle burkinabè.

## INTRODUCTION GENERALE

Le foie est un organe annexe du tube digestif. Interposé entre le système digestif et le reste de l'organisme, il remplit de nombreuses fonctions indispensables à la vie. D'une part, il participe au processus de la digestion par la sécrétion biliaire et d'autre part, il transforme l'apport discontinu des substances absorbées par le tube digestif en un flux continu de substances nutritives qui assurent une fourniture suffisante de principes nutritifs à l'organisme, même en dehors des repas. Toutes les substances introduites dans l'organisme et atteignant le torrent circulatoire, y transitent et y subissent des transformations plus ou moins complexes de leurs structures avant d'être excrétées. Le foie se trouve de ce fait exposé à diverses agressions qui ont parfois de graves répercussions sur tout l'organisme. Rien que pour les atteintes hépatiques d'origine alcoolique et virale, GUILLOUZO et al. (1989) estimaient au minimum à 800 millions, le nombre de cas à travers le monde. Cela nous donne un aperçu sur le problème de santé publique que posent les pathologies hépatiques à l'échelon mondial. De gros efforts devront alors être déployés en termes de prévention, de traitement et de recherches scientifiques. Tous les horizons concourant à la résolution d'un tel problème doivent de ce fait être explorés.

La présente étude a été initiée parce que d'une part, des investigations scientifiques ont apporté des preuves biologiques de l'action hépatotrope des extraits de plantes médicinales et que d'autre part, la pharmacopée traditionnelle burkinabè dispose d'un répertoire assez varié en de telles plantes.

A titre d'exemples, les travaux de THIOMBIANO et al. (1987) peuvent être évoqués. Ces travaux ont révélé un effet hépato-protecteur des extraits aqueux de *Cochlospermum tinctorium* contre les atteintes toxiques au tétrachlorure de carbone chez le rat. Ceux de LANHERS et al. (1986) et de FLEURENTIN et al. (1986) ont respectivement mis en évidence l'activité hypercholérétique et l'activité hépatoprotectrice de deux plantes médicinales yéménites (*Anisotes trisulcus* et *Crepis rueppelli*) contre les atteintes hépatiques au tétrachlorure de carbone et à l'alcool éthylique chez le rat et la souris. Deux études réalisées par KEITA et al. ont respectivement mis en évidence un effet antiviral des extraits aqueux de *Phyllanthus amarus* et de *Entada africana* sur le virus de l'hépatite A en culture

(KEITA, RENAUDET et al., 1994) et une activité hypercholérétique des extraits aqueux de *Acacia seyal* chez le lapin (KEITA, DJIMBE et al., 1994).

Des investigations effectuées auprès des tradipraticiens et des recherches bibliographiques nous ont permis de retenir trois (3) plantes de la pharmacopée traditionnelle burkinabè pour l'étude de leurs activités hépatoprotectrices. Il s'agit de :

- *Nauclea latifolia* Sm (Rubiaceae) : l'utilisation du décocté aqueux des écorces de racines de *Nauclea latifolia* Sm. comme médicament traditionnel des affections hépatobiliaires nous a été révélé par les structures de recherche de l'I.R.S.S./C.N.R.S.T/Ouagadougou/Burkina Faso. Il est par ailleurs reconnu que différentes parties de cette plante (écorces, bois jaune des racines et des tiges) sont utilisées dans le traitement traditionnel des affections hépatobiliaires allant des ictères avec ou sans vomissements bilieux aux hépatites paludéennes (SOME et al., 1983) ; (FERNANDEZ DE LA PRADILLA, 1982a,b) ; (AKE ASSI et GUINKO, 1991).

- *Combretum glutinosum* Perr. (Combretaceae) : les feuilles de *Combretum glutinosum* Perr. sous forme de décocté sont utilisées comme médicament anti-ictérique par un bon nombre de tradipraticiens de la province du Gourma (THIOMBIANO, 1996). La synthèse des travaux de la première semaine départementale de la santé publique tenue du 24 au 31 janvier 1982 à Fada N'gourma sous le thème de "la phytothérapie dans le Gourma" confirme également cette médication traditionnelle (SOME et al, 1983). En outre BERHAUT rapporte en 1974 que les feuilles de *Combretum glutinosum* Perr. partagent les mêmes propriétés diurétiques et cholagogues avec celles de *Combretum micranthum*. KERHARO et ADAM (1974) et POUSSET (1989) soulignent qu'elles revêtent des propriétés hépatorénales, dépuratives et anti-ictériques. Les tradipraticiens sénégalais les utilisent pour le soin de diverses affections hépatobiliaires allant des ictères à la fièvre bilieuse hématurique.

- *Tinospora bakis* (A. Rich) Miers. (Menispermaceae) : pour les guérisseurs sénégalais, les racines tubéreuses de cette plante sont par excellence le médicament de tous les troubles hépatobiliaires, de l'ictère banal aux fièvres hématuriques et même de la fièvre jaune (BERHAUT, 1979). D'ailleurs le mot "peis" signifiant jaunisse en dialecte sénégalais (sérère) désigne le végétal et la maladie pour laquelle il est employé (KERHARO et ADAM, 1974). Au Burkina Faso, cette plante pousse à l'état naturel dans le Nord du pays, dans le

bassin d'Oursi. Les populations de cette localité lui attribuent également une bonne renommée dans le soin des affections ci-dessus citées.

Les investigations scientifiques cherchant à apporter une preuve biologique mesurable de l'activité hépatoprotectrice attribuée à ces plantes seront effectuées à l'aide de tests d'action préventive et curative de leurs extraits aqueux totaux vis-à-vis d'hépatopathies toxiques expérimentales provoquées chez la souris par intoxication aiguë au tétrachlorure de carbone. Le tétrachlorure de carbone ( $\text{CCl}_4$ ) est ici utilisé pour induire l'hépatotoxicité expérimentale car il est le plus communément utilisé d'une part et d'autre part, il induit une pathologie rencontrée en clinique : lésions de stéatose, nécrose hépatocytaire et même cirrhose (MARTIN et FELDMANN, 1983 ; FLEURENTIN et JOYEUX, 1990)



**PREMIERE PARTIE :**

**GENERALITES ET RAPPELS  
BIBLIOGRAPHIQUES**

# **CHAPITRE I : RAPPELS SUR LE FOIE**

## **INTRODUCTION**

Le foie, annexe du tube digestif constitue l'interface entre le système digestif et le reste de l'organisme. A l'état normal, le foie est de couleur rouge foncé à chocolat homogène, de consistance ferme et de texture lisse au toucher. C'est un viscère plein, enveloppé dans une mince capsule fibreuse, la capsule de glisson (tunica fibrosa). Il est situé dans la région thoraco-abdominale et est maintenu fixé sous la coupole diaphragmatique droite par des ligaments, des adhérences à la veine cave inférieure, le pédicule hépatique et le petit épiploon (CASTAING et MORINO, 1989). Il représente la plus volumineuse des glandes de l'organisme des vertébrés. A titre d'exemple le rapport entre le poids du foie et celui du corps est estimé à 1/50 chez l'homme, 1/55 chez le bœuf, 1/80 chez le mouton et 1/37 chez le lapin (KOLB, 1975).

## **I - / RAPPELS EMBRYOLOGIQUES**

Le foie naît d'un bourgeonnement de l'entoblaste situé sur la face ventrale de l'extrémité distale de l'intestin antérieur. Cela survient à partir du 18ème jour de vie chez l'embryon humain. L'ébauche hépatique ainsi mise en place, prend rapidement une forme en T, reconnaissable chez l'embryon de 22 jours. Cette ébauche envahit le septum transversum selon deux directions : une direction crâniale et une direction caudale. La partie crâniale ou pars hepatica, plus volumineuse, donnera le parenchyme hépatique, les canaux biliaires intra-hépatiques et les canaux hépatiques droits et gauches. Quant à la partie caudale ou pars cystica, elle donnera la vésicule biliaire, le canal cystique et le canal hépatique commun (futur cholédoque). C'est au cours du développement de la pars hepatica dans le septum transversum que se constitue l'architecture hépatique. Elle découle de la rencontre et la réunion de la pars hepatica avec les veines vitellines puis avec les veines ombilicales.

La formation de l'architecture hépatique est interprétée selon deux théories : l'une de conception classique et l'autre de conception récente développées par Lipp et Elias.

Selon la théorie classique, la pars hepatica prolifère à la manière d'une glande exocrine sous la forme de cordons hépatiques pleins. Dans leur poussée ces cordons hépatiques rencontrent le plexus vasculaire composé des veines vitellines qu'ils fragmentent

en petits vaisseaux qui constitueront les sinusoides. Les cordons se vacuolisent par la suite et donnent les tubes précurseurs des voies biliaires intra-hépatiques.

Quant à la théorie de Lipp et Elias, elle stipule que la pars hepatica envahit le mésenchyme du septum transversum sous la forme d'une masse d'hépatoblastes et le fragmente en petites formations isolées qui donneront les sinusoides. Ce n'est qu'après la mise en place du réseau vasculaire que les hépatoblastes se transformeront en vésicules biliaires précurseurs des voies biliaires intra-hépatiques (MARTIN et FELDMANN, 1983).

## **II - / HISTOLOGIE DU FOIE**

Le foie est un organe compact dont les cellules (hépatocytes) sont arrangées en lames plus ou moins complexes uni ou bistratifiées. On dit que cet organe constitue une "éponge" épithéliale et vasculaire car le réseau de sinusoides qui circulent entre les lames de cellules (travées de Remak ou muralium) représente 40% de son volume (MARTIN et FELDMANN, 1983).

### **II - A - LES ELEMENTS DE LA STRUCTURE HEPATIQUE**

#### **II - A - 1 - LES CELLULES HEPATIQUES**

Observés à fort grossissement au microscope optique, les hépatocytes se présentent sous forme de volumineuses cellules penta ou hexagonales dont certaines sont binucléées. Leur diamètre varie entre 25 et 30  $\mu\text{m}$ . Les noyaux, ronds ou ovales occupent une position centrale. Le cytoplasme abondant, finement granité, contient de nombreux grains de glycogène. Chaque cellule a au moins deux faces opposées qui sont en rapport avec les sinusoides. Les autres faces qui sont directement en contact avec celles des cellules adjacentes de la même travée forment les parois des canalicules biliaires (DANGUY, TOUBEAU et HEUSON-STIENNON, 1979).

#### **II - A - 2 - LES SINUSOIDES HEPATIQUES**

Les sinusoides épousent complètement la forme des espaces ménagés entre les lames de cellules parenchymateuses. De ce fait ils ont un calibre plus large et plus irrégulier que celui des capillaires ordinaires. Leur paroi discontinue dépourvue de lame basale est faite

d'une seule couche de cellules endothéliales soutenue par une lame réticulinique fenestrée. La paroi sinusoïdale comprend trois types de cellules :

- les cellules endothéliales,
- les cellules de Kupffer, véritables cellules macrophagiques,
- les cellules périsinusoïdales ou cellules de Ito ou "fat storing cells".

L'espace de Disse correspond à un espace quasi virtuel situé entre la lame endothéliale et la face sinusoïdale de l'hépatocyte.

#### II - A - 3 - LES ARTERES PORTES HEPATIQUES

Ce sont des vaisseaux dont la lumière est assez étroite. Leur paroi est constituée d'une épaisse couche musculaire entourée par un fin feutrage de fibres élastiques.

#### II - A - 4 - LES VEINES PORTES HEPATIQUES

Elles sont caractérisées par leur mince paroi. Leur lumière est cependant plus large que celle des artères portes.

#### II - A - 5 - LES CANAUX BILIAIRES

Leur paroi est constituée par un épithélium cubique régulier reposant sur une lame basale réticulinique et sur un réseau élastique.

### II - B - DESCRIPTION DE L'ORGANISATION HISTOLOGIQUE DU FOIE

#### II - B - 1- LE LOBULE HEPATIQUE

La description histologique classique du foie repose sur le concept d'un regroupement des hépatocytes au sein d'unités anatomiques que sont les lobules hépatiques.

Un lobule hépatique représente une portion du parenchyme hépatique dont la forme est celle d'un prisme polyédrique aux limites constituées par le tissu conjonctif accompagnant les axes vasculaires et biliaires. Au sein d'un lobule, les lames d'hépatocytes (travées de Remak) sont disposées de façon radiaire autour d'une veine centrolobulaire vers laquelle convergent les sinusoïdes pour s'y aboucher par de larges fenêtres. Les angles des lobules constituent les espaces portes ou espaces de Kiernan limités par une lame parenchymateuse

bordante unicellulaire, régulière et percée d'orifices. Ces espaces, de forme arrondie ou triangulaire contiennent la triade porte préterminale (une artère porte, une veine porte et un canal biliaire). Les cotés des lobules forment les septa périlobulaires dans lesquels cheminent les structures biliaires avec les branches de divisions terminales des vaisseaux portes.

Le lobule hépatique peut être divisé en trois territoires :

- le territoire centrolobulaire correspond aux zones les plus proches de la veine centrolobulaire;
- le territoire périlobulaire longent les limites périphériques du lobule, et
- le territoire médiolobulaire est situé entre les territoires centro et périlobulaire.

Il existe une discrète hétérogénéité entre les hépatocytes du lobule. Les cellules centrolobulaires sont plus petites et plus claires tandis que celles du territoire périlobulaire sont plus denses et plus basophiles. (MARTIN et FELDMANN, 1983).

Chez l'homme, les lobules hépatiques ne forment pas des entités nettement individualisées comme ci-dessus décrites. Les lames parenchymateuses sont en continuité d'un lobule à l'autre et les limites entre les lobules n'apparaissent que dans des situations pathologiques telles que la cirrhose. On dit de ce fait que chez l'homme les lobules constituent des unités anatomiques virtuelles (DUBROCA et al., 1986).

## II - B - 2 - LES ACINI

C'est à Rappaport que l'on doit le concept de l'organisation histologique du foie en unité fonctionnelle que sont les acini. On distingue les acini simples et les acini complexes. (voir figure 1)

### II - B - 2 - a - L'acinus simple

Il est centré par l'axe vasculo-biliaire septal et correspond à la masse parenchymateuse occupant les deux zones situées sur deux lobules adjacents, de part et d'autre du septum vasculo-biliaire terminal.

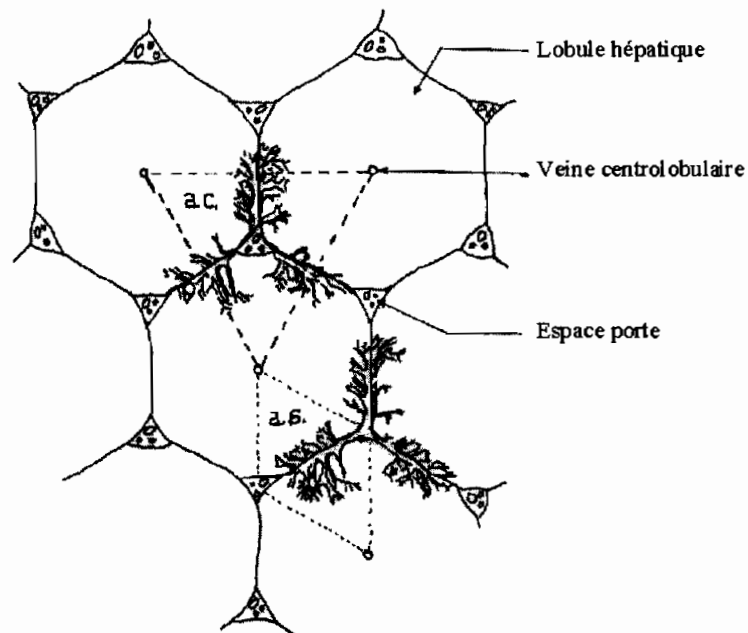
La zone parenchymateuse, la plus proche de l'axe vasculaire est la mieux irriguée et la mieux oxygénée. Elle représente le secteur 1 de l'acinus simple de Rappaport et correspond aux territoires périlobulaires de l'organisation histologique du foie en lobules. Les zones les plus distales de l'axe vasculaire sont les plus fragiles et les moins oxygénées. Elles représentent le secteur 3 de l'acinus simple. Elles correspondent aux territoires



centrolobulaires. Le secteur 2 occupe l'espace compris entre le secteur 1 et le secteur 3. Il correspond aux territoires médiolobulaires (MARTIN et FELDMANN, 1983).

#### II - B - 2 - b - L'acinus complexe

L'acinus complexe ou unité complexe a pour centre l'axe vasculo-biliaire préterminale. Composé de trois acini simples agencés autour des trois branches de division de l'axe porte. Il a une forme théorique en étoile. Il correspond au secteur parenchymateux dont la sécrétion est drainée par le même axe canalaire central et dont la vascularisation est assurée par le même axe sanguin portal.



**Figure 1:** Schéma de l'organisation du foie en acini

Légende :

a.c. : acinus complexe

a.s. : acinus simple

### **III - / L'INNERVATION HEPATIQUE**

Le foie possède une double innervation sympathique et parasympathique. Les fibres sympathiques proviennent du nerf splanchnique et prennent relais dans le ganglion cœliaques. Quant aux fibres parasympathiques elles proviennent du nerf vague. Tout comme la cholécystokinase, l'excitation du nerf vague entraîne une stimulation du vidange de la vésicule biliaire tandis que l'excitation du nerf splanchnique entraîne une inhibition des mouvements vésiculaires et une accélération de la dégradation du glycogène hépatique. Ceci induit une hyperglycémie, même en l'absence des glandes surrénales (KOLB, 1975).

Il faut noter que l'innervation du parenchyme hépatique est uniquement assurée par des fibres adrénergiques. Entourées de fibres de collagène, elles circulent dans les espaces de Kiernan le plus souvent associées aux artères portes. Elles émettent de petits filets nerveux qui pénètrent dans les espaces de Disse. A côté des terminaisons nerveuses libres, la plupart des axones établissent des contacts étroits sans spécialisation synaptique avec la membrane sinusoidale des hépatocytes ou avec les cellules sinusoidales (cellules de Kupffer, cellules endothéliales et cellules périsinusoidales) (DUBROCA et al., 1986).

### **IV - / LES GRANDES FONCTIONS HEPATIQUES**

Les principales fonctions du foie sont digestives (sécrétion biliaire) et métaboliques. Grâce à un équipement enzymatique très important, le foie est le siège de multiples réactions biochimiques. Toute substance qui y transite voit sa structure modifiée dans un sens qui permettrait à l'organisme de l'utiliser immédiatement ou de le stocker, ou encore dans un autre sens qui favoriserait son excrétion hors de l'organisme ou son intégration dans des réactions de synthèse d'autres substances. C'est à juste titre que le foie est qualifié de "laboratoire central" de l'organisme animal.

Le foie participe également à la régulation du métabolisme hormonal, à la défense de l'organisme, à l'hématopoïèse, à l'hémolyse. Il sert même de réservoir pour le sang (WRIGHT, 1980).

## IV - A - LA SECRETION BILIAIRE

La sécrétion biliaire constitue l'une des fonctions les plus importantes du foie. La bile, sécrétée de manière continue par les hépatocytes, est stockée dans la vésicule biliaire où elle est concentrée. Cependant le foie de certains animaux tels que le rat ou le cheval est dépourvu de vésicule biliaire.

De saveur amère, la bile est un liquide filant au pH légèrement alcalin compris entre 7,3 et 7,7 (SAMSON, 1980). Sa composition et sa couleur varie selon l'espèce animale. Brun verdâtre chez le cheval et la souris, vert émeraude chez les bovins et le lapin, elle est brun jaunâtre chez les carnivores, l'homme et le porc (KOLB, 1975). Déversée dans l'intestin au niveau du duodénum sous l'effet d'excitations spécifiques, la bile est nécessaire à l'absorption des graisses et des vitamines liposolubles grâce à l'action des sels biliaires. Elle renforce l'action de la trypsine et de l'amylase pancréatique, augmente le péristaltisme intestinal et modère la contractilité du colon. Elle joue aussi un rôle antiputride par action sur les bactéries intestinales.

La bile représente également la voie d'élimination de nombreuses substances dont les plus importantes sont le cholestérol et les pigments biliaires.

### IV - A - 1 - LA COMPOSITION DE LA BILE

La bile contient de l'eau en grande quantité, des électrolytes non organiques ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ), des sels, des pigments, des protéines, du cholestérol et des phospholipides (GEROLAMI, 1990). Parmi ces composés, il conviendrait de revenir sur les sels et les pigments biliaires dont les perturbations du métabolisme ou de l'excrétion sont sources de troubles plus ou moins sévères.

#### IV - A - 1 - a - Les sels biliaires

Ils représentent la fraction active de la bile. Après avoir été déversée dans l'intestin, la majeure partie des sels biliaires (98%) subissent le cycle entéro-hépatique : ils retournent au foie en empruntant la voie de la circulation porte hépatique pour être de nouveau excrétés.

Les sels biliaires sont synthétisés à partir du cholestérol. Les réactions d'hydroxylation et d'oxydation opérées sur le cycle phénanthrénique et la chaîne latérale du cholestérol aboutissent d'abord à la formation d'acide cholique et d'acide chénodésoxycholique.

La réaction de synthèse est terminée, juste avant le processus d'excrétion par la conjugaison de ces acides avec la glycine ou la taurine pour donner des sels d'acides glycocholiques ou d'acides taurocholiques appelés sels d'acides primaires. Dans l'intestin, une partie de ces sels subira une réaction de déconjugaison suivie dans une moindre mesure par une réaction de déshydroxylation pour donner les sels biliaires secondaires. Ces réactions sont l'œuvre des bactéries de l'iléon et du colon. L'acide cholique est transformé en acide désoxycholique, et l'acide chénodésoxycholique en acide lithocholique. L'acide désoxycholique suit le cycle entéro-hépatique tandis que l'acide lithocholique est éliminé dans les fèces (GEROLAMI,1990).

#### IV - A - 1 - b - Les pigments biliaires

Les pigments biliaires sont des substances auxquelles la bile doit sa couleur. Ils proviennent de la dégradation de l'hémoglobine et de dérivés porphyriques (enzymes héminiques). Le premier élément de la chaîne de synthèse des pigments biliaires est la biliverdine. Il constitue le seul pigment que contient la bile des herbivores. Chez les autres mammifères, la biliverdine subit une transformation pour donner la bilirubine (KOLB, 1975).

La bilirubine nouvellement formée dans les hépatocytes est appelée bilirubine libre, bilirubine indirecte ou bilirubine non conjuguée. Elle est insoluble dans l'eau, mais soluble en milieu lipidique. Elle passe dans le plasma où elle forme un complexe avec l'albumine. Cette forme de bilirubine sera recaptée par les hépatocytes et subira une glycuruno-conjugaison pour donner la bilirubine conjuguée encore appelée bilirubine directe; soluble dans l'eau et passant dans les canaux biliaires par transport actif. Excrétée dans l'intestin avec la bile, la bilirubine conjuguée est soumise à l'action des bactéries intestinales qui lui font subir une série de réactions de réduction pour donner de la stercobilinogène, de la mésobilinogène et de l'urobilinogène. Ces pigments subissent une oxydation spontanée et donnent à leur tour de la stercobiline, de la mésobiline et de l'urobiline qui sont éliminées dans les selles. Cependant une petite partie d'urobiline peut être ramenée au niveau du foie par le cycle entéro-hépatique et réexcrétée dans l'intestin ou éliminée dans les urines (ODIEVRE, 1986). C'est elle qui donne à l'urine sa teinte jaune plus ou moins foncée en fonction de la diurèse ou de l'état du sujet.

## IV - B - LA REGULATION DU METABOLISME ET LA ZONATION METABOLIQUE DU FOIE

Les matériaux issus de la digestion des aliments et qui parviennent au foie, y subissent des remaniements plus ou moins profonds de leurs structures avant d'être déversés dans le milieu intérieur par l'intermédiaire du torrent circulatoire.

Toutes les voies du métabolisme intermédiaire des principes nutritifs (glucides, lipides et protéines) y sont représentées. C'est par le truchement de ces voies métaboliques que le foie joue un rôle majeur dans les équilibres nutritionnels et leurs régulations. Les principales voies métaboliques utilisées à cet effet sont les suivantes :

- la glycogénogenèse ou fonction glycogénique : c'est la voie de synthèse du glycogène à partir de glucose-6-phosphate ;
- la glycogénolyse : voie de dégradation du glycogène en glucose-6-phosphate ;
- la glycolyse : elle conduit à la dégradation du glucose en acide pyruvique. En aérobose, le pyruvate est transformé en acétyl-CoA (glycolyse aérobie) tandis qu'en anaérobose, il est transformé en lactate (glycolyse anaérobie) ;
- la gluconéogenèse ou néogluconéogenèse : c'est principalement la voie de synthèse de glucose-6-phosphate à partir de composés en C<sub>3</sub> tel que le pyruvate ou en C<sub>4</sub> tel que l'oxalo-acétate. On attribue également à cette voie, la synthèse de glucose ou de glycogène à partir des acides aminés ;
- la lipolyse : par cette voie, les triglycérides sont dégradés en glycérol et en acides gras qui sont par la suite dégradés en acétyl-CoA ;
- la lipogenèse : c'est la voie de synthèse des triglycérides à partir de glycérol-phosphate et d'acides gras, eux-mêmes synthétisés à partir de l'acétyl-CoA. Cette voie est essentiellement alimentée par la glycolyse ;
- la céto-genèse : c'est la synthèse de composés en C<sub>4</sub> du type hydroxybutyrate à partir de l'acétyl-CoA.



Selon les deux états nutritionnels (l'état de jeûne et l'état de satiété) dans lesquels peut se trouver l'organisme, certaines voies se trouvent favorisées. Dans l'état de jeûne ou d'alimentation uniquement protéique, les voies métaboliques privilégiées sont celles de la gluconéogénèse et de la lipolyse tandis que dans l'état postprandial (état de satiété), ce sont les voies de la glycolyse et de la lipogénèse (HANOUNE, 1990). Le jeûne et la satiété sont des états nutritionnels opposés et non symétriques, car la glycolyse conduit à la lipogénèse tandis que la gluconéogénèse provient du catabolisme protéique et non de la lipolyse puisque les acides gras ne peuvent jamais être convertis en glucose.

De nos jours, ce qui est important de noter est le fait que le parenchyme hépatique ne doit plus être considéré comme un ensemble cellulaire homogène où les voies métaboliques classiques se déroulent en même temps et au même endroit. Il existe une zonation métabolique basée sur une hétérogénéité des hépatocytes. C'est d'une telle compartimentation des voies métaboliques que relèvent les différences constatées dans l'altération des différentes voies métaboliques pendant les affections hépatiques. On comprend ainsi que les différents flux métaboliques dépendent des interactions assez fines qui existent entre les cellules du tissu hépatique. Ceci explique le fait qu'ils ne puissent pas être tous reproduits par des systèmes de cultures de cellules isolées. Le modèle de zonation métabolique du foie proposé par HANOUNE (1990) est le suivant :

### **Zone périportale**

#### Métabolisme énergétique

- oxydation des acides gras
- cycle de Krebs
- chaîne respiratoire

#### Libération de glucose

- glucogénèse
- glycogénogénèse à partir  
du pyruvate
- glycogénolyse en glucose

### **Zone périveineuse**

#### Captation de glucose

- glycolyse
- glycogénogénèse à partir  
du glucose
- glycogénolyse en pyruvate

Utilisation des acides aminés

- conversion en glucose
- dégradation
- uréogénèse

Synthèse du cholestérol

Métabolisme du glutathion

- peroxydation
- conjugaison

Cétogénèse

Métabolisme des Xénobiotiques

- mono-oxygénation
- glucuronidation
- formation d'acide percapturique

Détoxication de l'ammoniaque

- formation de l'urée
- utilisation de la glutamine
- formation de glutamine

IV - C - LA DETOXICATION DE L'ORGANISME : BIOTRANSFORMATION DES XENOBIOTIQUES

Par deux grandes séries de réactions enzymatiques, le foie modifie la structure de la plupart des xénobiotiques en vue de leur excrétion par les différents émonctoires de l'organisme. Les transformations que peuvent subir un xénobiotique dépendent d'une part de sa structure chimique et d'autre part de l'espèce animale (WRIGHT, 1980).

Dans certains cas tels que ceux rencontrés avec l'acide acétyl salicylique, le mercure ou les sulfamides, l'action des réactions hépatiques aboutissent à l'exacerbation de l'action de la substance étrangère. Les réactions intervenant dans les processus de biotransformation hépatiques des xénobiotiques peuvent être réparties en deux phases I et II.

- Les enzymes des réactions de la phase I regroupent les oxydo-réductases, les hydrolases et les transférases.
- Celles de la phase II, catalysent des étapes de conjugaison des composés renfermant des fonctions alcooliques et phénoliques avec l'acide glucuronique ou le sulfate et des réactions de conjugaison des acides aromatiques non catabolisables par l'organisme avec la glycine ou la glutamine, l'acide acétique et le glutathion.

Bien qu'il ne semble pas exister une répartition préférentielle de ces réactions dans le parenchyme hépatique, la zone périveineuse semble être la plus favorisée. Les raisons d'une telle zonation seraient attribuées d'une part au gradient de densité nerveuse du lobule, et, d'autre part aux gradients d'oxygène, de substrats et d'hormones qui est observé pendant la circulation du sang à travers l'acinus (HANOUNE, 1990).

#### IV - D - LES FONCTIONS DE SYNTHÈSE, D'HEMOSTASE, DE RESERVOIR ET D'HEMATOPOÏESE

Le foie réalise de nombreuses synthèses. A partir des acides aminés provenant de la digestion des protéines et du catabolisme des protides, il procède à la synthèse des protéines cellulaires, des enzymes, des protéines plasmatiques, des protéines de la coagulation et de la fibrinolyse, ainsi que l'érythropoétine inactive. C'est dans le foie que les vitamines liposolubles (A et E), la vitamine B12, les folates et certains oligo-éléments tels que le fer, le manganèse et le cuivre sont stockés. Il sert également de réservoir pour le sang. Par l'entremise de certaines des fonctions déjà citées, le foie joue un rôle important dans la fonction hématopoïétique et le contrôle de l'hémostase (GUILLIN, 1990).

#### IV - E - RÔLE DU FOIE DANS LA RÉGULATION DU MÉTABOLISME HORMONAL, L'HEMOLYSE ET LA DÉFENSE DE L'ORGANISME

Le foie revêt un certain rôle dans la régulation du métabolisme hormonal car il est le lieu où sont inactivées les hormones sexuelles et la thyroxine. En outre l'angiotensinogène I y est transformé en angiotensine I nécessaire à la régulation du métabolisme hydrominéral du rein (vasoconstriction et sécrétion d'aldostérone).

Grâce aux cellules de Kupffer qui sont de véritables cellules macrophagiques, le foie participe à la lutte de l'organisme contre les micro-organismes. Il participe également à la fonction hémolytique, qu'il partage avec les cellules endothéliales de la rate et de la moelle osseuse.

## **V - / LES ALTERATIONS DE LA STRUCTURE ET DES FONCTIONS HEPATIQUES : LES HEPATITES.**

La structure et les fonctions du foie font l'objet d'altération dont l'ampleur dépend de la nature et de l'intensité de l'agression. Ces états d'agression sont parfois réversibles et l'utilisation du terme "hépatite" pour les désigner se réfère surtout à la dénaturation des structures parenchymateuses associée aux réactions mésenchymateuses qu'on observe pendant les hépatopathies. Selon les différentes causes des affections hépatiques, on distingue :

- les hépatites infectieuses liées aux agents infectieux tels que les virus, les bactéries et les parasites ;
- les hépatites toxiques et iatrogènes : elles sont provoquées par les intoxications aux toxiques naturels tels que la phalloïdine et l'aflatoxine, les toxiques industriels tels que le tétrachlorure de carbone, l'alcool éthylique, le plomb et les médicaments ;
- les hépatites par anoxie : celles-ci sont liées à un défaut d'oxygénation des structures hépatiques ;
- les hépatites métaboliques : elles surviennent pendant les troubles du métabolisme hépatique ou pendant les états de déficits et de surcharges nutritionnelles. (MARTIN et FELDMANN, 1983).

## **VI - / LES CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES D'UNE ATTEINTE HEPATIQUE**

Etant donné la multiplicité des fonctions que remplit le foie, un tableau univoque des conséquences liées à une atteinte hépatique ne peut être dressé. Celles-ci sont d'ailleurs multiples et diversifiées. Sur la base d'un recoupement des principaux signes d'insuffisance hépatocellulaire on peut retenir l'ictère, les troubles de l'hémostase et l'intoxication de l'organisme. Ceux-ci peuvent être accompagnés d'asthénie, de chute de la pression artérielle, de tachycardie, d'atrophie musculaire, d'ataxie, de dyspnée, de fièvre, d'agitation, de modification de la personnalité, de détérioration intellectuelle avec confusion et trouble de la parole et de coma (WRIGHT, 1980).

## VII - / L'EXPLORATION DE LA FONCTION HEPATIQUE.

### VII - A - L'EXPLORATION BIOLOGIQUE HEPATIQUE

Les maladies du foie se caractérisent par la perturbation ou la perte d'un bon nombre de ses fonctions. Les méthodes d'évaluation de la fonction hépatique incluent des méthodes dites d'exploration biologique qui se résument en un ensemble de tests biochimiques. Encore appelé " bilan biologique hépatique", l'exploration biologique hépatique comporte un nombre pléthorique d'examens. Selon DIAZ et al. (1990), on pourrait se limiter à six examens qu'on qualifie d'examens "utiles". Ce sont : le dosage de la bilirubine, des phosphatases alcalines, du gamma-glutamyl-transférase, de la prothrombine et l'électrophorèse des protéines plasmatiques.

Ces examens servent à diagnostiquer les pathologies hépatiques même asymptomatiques, et à apprécier de l'efficacité d'un traitement apporté.

Le regroupement de ces tests permet d'isoler plusieurs syndromes de l'affection hépatique. Ce sont :

- le syndrome de cholestase avec le dosage de la bilirubine, des phosphatases alcalines et du gamma-glutamyl-transpeptidase,
- le syndrome de la cytolysé hépatocellulaire avec le dosage des transaminases sériques ou plasmatiques,
- le syndrome de l'insuffisance hépatocellulaire avec la détermination du taux de prothrombine et le dosage des éléments du complexe prothrombinique, et
- le syndrome inflammatoire avec l'électrophorèse des protéines sériques.

#### VII - A - 1 - LES TRANSAMINASES

Les transaminases sont des enzymes qui catalysent le transfert réversible du groupement aminé d'un amino-acide à un  $\alpha$ -cétoacide (WEIL, 1987).



Dans le règne animal et végétal, il existe un très grand nombre de transaminases spécifiques à divers amino-acides, mais deux sont particulièrement abondantes dans les tissus animaux. Ce sont :

- la transaminase glutamique-oxaloacétique (TGO) ou aspartate amino-transaminase (AsaT)
- la transaminase glutamique-pyruvique (TGP) ou Alanine amino-transaminase (AlaT).

La répartition de ces enzymes est très variable d'un organe à l'autre. Le cœur, le foie et les muscles squelettiques sont riches en TGO tandis le foie et les reins le sont en TGP. Il existe un réel parallélisme entre la lésion (nécrose en particulier) d'un de ces organes et l'élévation de l'activité de l'un ou de l'autre de ces enzymes dans le sérum. Le résultat de la détermination de l'activité transaminasique du sérum est donné en unités internationales (UI).

Une unité internationale est la quantité d'enzyme capable de transformer à 25°C, une micromole de substrat par minute. En pratique, il est souvent exprimé en milli-unités par millilitre de sérum (mU/ml). Chez l'homme, un sérum normal a une activité TGO et TGP toutes inférieures à 20 mU/ml (HARTMANN, 1971).

L'activité du sérum pour la TGO augmente au cours de l'infarctus du myocarde (30 à 150 mU/ml) et des hépatites aiguës. Elle atteint des valeurs très élevées au cours des hépatites infectieuses ou toxiques (500 à 700 mU/ml). Chez les brûlés et les grands blessés, au cours des myopathies et dans certaines pancréatites on observe qu'une légère élévation de l'activité de la TGO. Cette élévation modérée d'activité transaminasique portant sur la TGO s'observe également pour les ictères par obstruction et la plupart des ictères des cirrhotiques. Quant à l'augmentation de l'activité du sérum pour la TGP, elle s'observe surtout au cours des hépatites aiguës, infectieuses ou toxiques. Elle peut atteindre des valeurs très élevées (500 à 800 mU/ml) qui sont généralement supérieures à celle de la TGO.

Le dosage des transaminases demeure alors une méthode de diagnostic assez précise pour les hépatites aiguës infectieuses ou toxiques car elles s'accompagnent d'une nette élévation de l'activité transaminasique du sérum (HATMANN, 1971).

## VII - B - L'ETUDE HISTOLOGIQUE

Elle est réalisée à partir de pièces issues de ponctions-biopsies-hépatiques, de tranches chirurgicales et de prélèvements nécroscopiques. L'histologie de la glande hépatique demeure une importante méthode d'investigation pour le diagnostic des hépatopathies malgré le développement et la précision des méthodes biologiques et physiques (MARTIN et FELDMANN, 1983). Il est d'ailleurs conseillé que l'utilisation de termes consacrés tels qu'hépatite, nécrose hépatique, hépatite chronique ou cirrhose ne doit pas être faite en l'absence de données histologiques, même si des anomalies sont observées dans les tests biochimiques (DANAN, 1993).

## VIII - / LES METHODES UTILISEES PAR LES TRADIPRATICIENS POUR LE DIAGNOSTIC DES AFFECTIONS HEPATIQUES

Les tradipraticiens établissent essentiellement le diagnostic des hépatopathies à partir de facteurs subjectifs et cliniques qui sont :

- l'état général du malade (asthénie, fièvre, céphalées, insomnie, cauchemar, délire nocturne, cachexie progressive) et surtout l'ictère dont l'expression constituerait le facteur déterminant. Celui-ci se caractérise par une coloration jaune à jaune- foncé des yeux, des téguments et des urines.

Selon ces critères, les tradipraticiens burkinabè distinguent des états d'affection hépatique qu'ils identifient à des formes spécifiques d'ictères désignées par les termes vernaculaires suivants :

- "*wed-rud-roondo*" en moré, "*diokadio*" ou encore "*souma-ba*" en dioula pour les états d'affections qui se caractérisent par un ictère intense et persistant.
- "*wed-rud-pelga*" en moré, "*souma-gwè*" en dioula qui signifie "jaunisse blanche" pour les états d'affections qui ne se manifestent pas par un ictère franc et durable.

## **CHAPITRE II - RAPPELS SUR LE TETRACHLORURE DE CARBONE**

Le tétrachlorure de carbone ou tétrachlorométhane, de formule chimique  $\text{CCl}_4$  est un alcane polyhalogéné de poids moléculaire égale à 82 grammes. Il est utilisé comme solvant ou comme réactif dans les laboratoires et les industries chimiques (MERCK INDEX, 1989). En thérapeutique animale le tétrachlorure de carbone a été utilisé comme un antihelminthique principalement actif contre la grande douve du foie (*Fasciola hepatica*). Sous le nom commercial de Didakol<sup>®</sup>, il a même connu une certaine utilisation chez l'homme (THIOMBIANO, 1984). Son utilisation médicale a été abandonnée à cause de sa très grande toxicité.

### **I - / LES EFFETS TOXIQUES DU TETRACHLORURE DE CARBONE**

Le tétrachlorure de carbone manifeste sa toxicité sur l'organisme animal en provoquant d'importantes lésions sur plusieurs organes. Sur le foie, le  $\text{CCl}_4$  provoque des lésions de nécrose qui à long terme peuvent évoluer en cirrhoses hépatiques. Cette cytotoxicité du  $\text{CCl}_4$  est obligatoire et prévisible chez tous les individus d'une même espèce animale. Elle est de type indirecte, car c'est une toxicité qui se manifeste après la conversion hépatique du  $\text{CCl}_4$  en des métabolites réactifs toxiques (MARTIN et FELDMANN, 1983).

Le  $\text{CCl}_4$  présente également une toxicité pour la peau, les yeux, le cœur, et même pour les embryons et les fœtus d'animaux. Le  $\text{CCl}_4$  est cancérigène chez les animaux, mais les preuves d'une telle action carcinogénésique ne sont pas encore nettement établies chez l'homme. Par mesure de prudence, le Centre International de Recherche sur le Cancer recommande de le considérer comme un produit potentiellement carcinogène pour l'espace humaine.

Tous les effets nocifs ci-dessus cités font du  $\text{CCl}_4$  un produit chimique présentant une très grande toxicité générale. Il doit alors être manipulé avec précaution et en cas de besoin, le remplacer autant que possible par le 1,1,1 trichloroéthane qui possède à peu près les mêmes propriétés chimiques. (PICOT et GRENOUILLET, 1992).

## II - LES LESIONS D'INTOXICATION AIGUE ET CHRONIQUE DU FOIE PAR LE TETRACHLORURE DE CARBONE

L'intoxication aiguë au  $\text{CCl}_4$  survient en cas d'absorption massive ou d'inhalation prolongée. Les lésions d'intoxication hépatique apparaissent dès la deuxième heure qui suit l'absorption du toxique et sont maximales 24 ou 36 heures après (ZIMMERMANN, 1982). Ce sont des lésions de nécrose parenchymateuse accompagnées d'infiltrats inflammatoires à mono ou polynucléaires et de changements des substances graisseuses.

Dès l'administration du  $\text{CCl}_4$  à l'animal, la toxicité se manifeste par une ballonisation cellulaire qui en certaines circonstances entraîne un ralentissement de la circulation sanguine intrahépatique. A partir de la troisième heure, une clarification et une microvacuolisation cellulaires s'installent. Dix-huit heures après l'intoxication, le foie présente des zones centrolobulaires dont la grande majorité des hépatocytes est nécrosée. Autour de ces zones de nécrose, le parenchyme hépatique présente des cellules ballonnées ou stéatosiques et des régions périportales qui sont le plus souvent intactes. La nécrose hépatique massive constitue de ce fait un phénomène assez rare (MARTIN et FELDMANN, 1983).

En microscopie électronique, il apparaît immédiatement après la prise du toxique, une désorganisation et une dégranulation du réticulum endoplasmique rugueux. Ceci est associé à une raréfaction du glycogène et à de grandes altérations et ballonnisations mitochondriales. L'importance des lésions dépend toujours de la gravité de l'intoxication. Une réparation ad integrum s'avère possible même si des cicatrices de fibroses subsistent souvent chez l'animal.

Les intoxications chroniques obtenues expérimentalement chez l'animal par répétition des doses administrées permettent d'aboutir à des cirrhoses hépatiques associées à une hypertension portale (MION et al., 1996) pouvant évoluer en hépatomes. (MARTIN et FELDMANN, 1983).

### III - / LES MECANISMES DE TOXICITE DU TETRACHLORURE DE CARBONE EN CE QUI CONCERNE LE FOIE

Lors de son passage hépatique, le  $\text{CCl}_4$  subit une réaction de conversion métabolique catalysée par le système enzymatique du cytochrome P-450 microsomial et donne des radicaux libres  $\text{CCl}_3^-$ . Les radicaux libres  $\text{CCl}_3^-$  issus de cette réaction de déshalogénéation réductive du  $\text{CCl}_4$  sont des radicaux libres réactifs car ils ont la capacité de réagir avec les macromolécules hépatiques pour déclencher des lésions ou des perturbations de la fonction hépatique. Comme la toxicité du  $\text{CCl}_4$  est secondaire à sa transformation en radicaux libres réactifs  $\text{CCl}_3^-$ , on dit qu'il possède une toxicité indirecte.

En présence d'oxygène dans le milieu de catalyse du  $\text{CCl}_4$ , les radicaux libres  $\text{CCl}_3^-$  fournissent d'autres types de radicaux nettement plus réactifs après réaction avec l'oxygène moléculaire : les radicaux  $\text{CCl}_3\text{OO}^-$ . Les actions de ces deux types de radicaux libres conduisent à la nécrose hépatocytaire suite à des réactions de peroxydation des lipides des membranes cellulaires, des réactions d'inhibition enzymatique et des réactions de liaison covalente avec les macromolécules cellulaires.

De tous ces événements, les réactions de peroxydation lipidique sont celles qui interviennent le plus dans les processus de la mort des hépatocytes en cas d'intoxication aiguë au  $\text{CCl}_4$ . Elles s'observent immédiatement après la prise du toxique et se caractérisent par une dilatation du réticulum endoplasmique et un gonflement des mitochondries (STACHURA et al., 1981). La capacité de captation du calcium par les vésicules du réticulum endoplasmique diminue (RECKNAGEL, 1983) tout comme celle des mitochondries à le stocker (ALBANO et al., 1985). Il en résulte une perturbation de l'homéostasie intracellulaire du calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) dans les hépatocytes : les cellules devenant incapables de stocker le  $\text{Ca}^{++}$  dans leurs compartiments intracytoplasmiques présenteront des concentrations de  $\text{Ca}^{++}$  cytosolique de plus en plus élevées. La conséquence immédiate de cette augmentation prolongée de concentration de  $\text{Ca}^{++}$  cytosolique est l'activation des phospholipases dépendant du  $\text{Ca}^{++}$  (les phospholipases  $\text{A}_2$ ). L'activation de ces phospholipases entraîne une diminution drastique des phospholipides membranaires. Ceci a pour effet une élévation de la perméabilité de la membrane plasmique des hépatocytes. Il s'ensuit un débordement des

cytosols en  $\text{Ca}^{++}$  suite aux influx de  $\text{Ca}^{++}$  extracellulaire. A partir de cet instant, il se produit une activation et une augmentation des endonucléases et des protéases intracytoplasmiques dont les actions combinées aboutissent à la mort hépatocytaire par caryolyse ou par nécrose de coagulation.

L'élévation prolongée du calcium cytosolique est à la base de la mort cellulaire lors de l'intoxication hépatique au  $\text{CCl}_4$  et l'influx de calcium extracellulaire semble être l'étape irréversible. Ceci s'observe également lors de la mort hépatocytaire par anoxie cellulaire, par stress oxydatif ou par intoxication à la phalloïdine et aux acides biliaires. (PAVOINE et al., 1989). L'application d'anticalciques a alors été proposée pour la protection hépatique en cas d'hépatotoxicité. La bépridil, la vérapamil et la nifédépine sont des antagonistes des canaux calciques lents voltage-dépendants du système cardio-vasculaire (canaux L). L'application de ces anticalciques sur des modèles de foie perfusé isolé prévenait ou réduisait la nécrose hépatique provoquée par différents agents hépatotoxiques (LEFER, 1984 ; LANDON et al., 1986). Selon MAUGER et CLARET (1988), les antagonistes des canaux calciques lents du système cardio-vasculaire ne sont pas les mêmes que les antagonistes des canaux calciques de l'hépatocyte.

#### **IV/ LA TOXICITE DU TETRACHLORURE DE CARBONE ET LA TOPOGRAPHIE DES LESIONS DE NECROSE HEPATOCYTAIRE**

Si le milieu de catalyse du  $\text{CCl}_4$  par le cytochrome P-450 est bien oxygéné (forte pression partielle d'oxygène), les radicaux libres  $\text{CCl}_3^-$ , réagissent de façon spontanée et fulgurante avec l'oxygène moléculaire pour donner les radicaux libres  $\text{CCl}_3\text{OO}^-$ . Aussi paradoxal que cela puisse paraître, il ne se produira pas de lésions de nécrose dans ces milieux car la toxicité des radicaux  $\text{CCl}_3\text{OO}^-$  y est inhibée par leur propre formation et par les réactions de conjugaison qu'ils effectuent avec le glutathion hépatique qui les transforment en métabolites stables non toxiques.

La très forte réactivité des radicaux  $\text{CCl}_3\text{OO}^-$  leur permet également de réagir in situ et d'inactiver le cytochrome P450 qui est à la base de leur production. Une déplétion en cytochrome P450 se produit ainsi dans ces milieux. Ceci a pour effet une inhibition de la production de radicaux libres  $\text{CCl}_3^-$  en amont et par conséquent l'inhibition de celle des

radicaux  $\text{CCl}_3\text{OO}^-$ . C'est par l'intermédiaire d'un tel mécanisme que les zones 1 des acini de Rappaport demeurent intactes au cours des attaques toxiques au  $\text{CCl}_4$  (BURK et LANE, 1984).

Dans les conditions de faibles concentrations en oxygène, comme le présentent les zones centrolobulaires, il se produit très peu de réactions de conjugaison avec le glutathion. Les radicaux  $\text{CCl}_3^-$  peuvent alors quitter leur point de formation avant de donner des radicaux  $\text{CCl}_3\text{OO}^-$ . Il n'y a donc pas d'inactivation du cytochrome P450. Tout comme la catalyse du  $\text{CCl}_4$ , la nécrose cellulaire y est alors maximale. (BURK et LANE, 1984).

## CHAPITRE III - RAPPELS SUR LES PLANTES UTILISEES

### I - / NAUCLEA LATIFOLIA Sm (RUBIACEAE)

#### I - A - ETUDE BOTANIQUE

##### I - A - 1 - SYSTEMATIQUE

- Embranchement : Spermaphytes,
- Sous-embranchement : Angiospermes,
- Classe : Dicotylédones,
- Ordre : Rubiales,
- Famille : Rubiaceae,
- Genre : Nauclea,
- Espèce : *Nauclea latifolia* Sm.

Synonymes : *Sarcocephalus esculentus* Afzel. ex Sabine, *Sarcocephalus russeggeri* Kotschy ex Schweinf., *Sarcocephalus sambucinus* K.Schum., *Nauclea esculenta* (Afzel. ex Sabine) Merrill, *Sarcocephalus sassandrae* A. Chev. (KERHARO et ADAM, 1974).

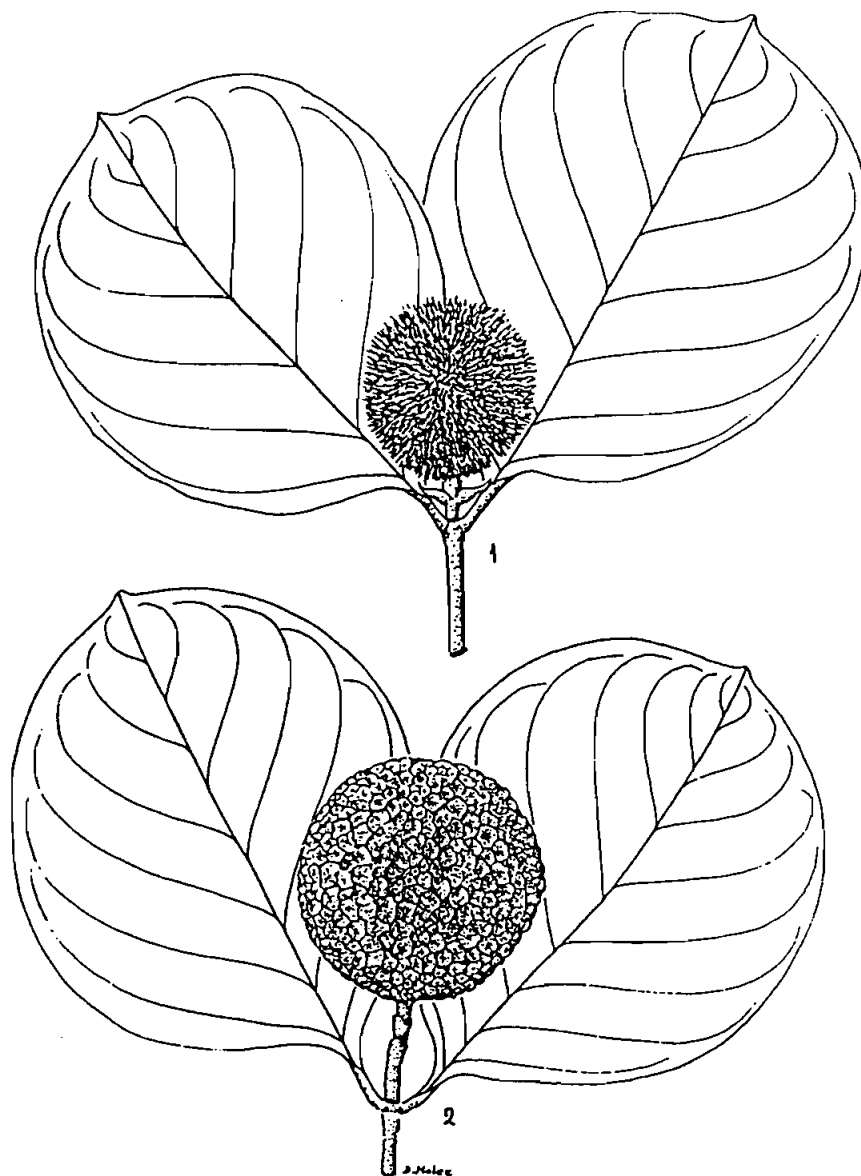
##### Noms communs en français :

- Pêcher africain,
- Liane à fraise (BERHAUT, 1967)

##### Noms vernaculaires :

- bambara : *bati, bari, bara*
- bissa : *doudou*
- gourmantchéma : *bou-nahiimbou, bou-nanyiimbou*
- moré : *gwinga*
- peul : *baku-léri*
- haoussa : *tafashyiya, igiya*
- agni et baoulé : *trèle*
- wolof : *doundaké*





**Figure 2 : Schéma de rameaux de *Nauclea latifolia* Sm**  
(source ADJANOHOUN & al., 1981)  
1. rameau fleuri      2. rameau fructifère

## I - A - 2 - DESCRIPTION DE LA PLANTE

C'est un arbuste sarmenteux pouvant atteindre 9 mètres de haut. Les branches flexibles, lianescentes, entremêlées sont dressées puis retombantes. Les feuilles, grandes, elliptiques ou suborbiculaires possèdent un limbe de couleur vert foncé, brillant et glabre au toucher en dessus. Leurs faces inférieures présentent des touffes de poils à l'aisselle des nervures latérales. Les inflorescences en gros glomérules terminaux sont constituées de petites fleurs odoriférantes de couleur blanche ou blanc jaunâtre. Les fruits composés de nombreuses petites baies soudées les unes aux autres sont globuleux et sont à surface alvéolée. Ils sont rouges à maturité et possèdent une chair de couleur rosée.

*Nauclea latifolia* est une espèce de savane répandue dans toute l'Afrique intertropicale allant du Sénégal à la Centrafrique au Nord et du Soudan en Ouganda à l'Est.

Au Burkina Faso, on la rencontre surtout au Nord-est dans les provinces du Gourma et de la Tapoa, au Sud et au Sud-ouest dans les provinces de la Sissili, de la Bougouriba, du Poni, du Houet, de la Comoé, du Kéné Dougou et des Balé.

## I - B - LES USAGES DE NAUCLEA LATIFOLIA Sm (RUBIACEAE ) EN MEDECINE TRADITIONNELLE.

Partout où il pousse, *N. latifolia* est utilisé par les populations pour soigner diverses maladies. La plante est utilisée dans sa quasi-totalité puisque écorces de racines ou de tiges, racines entières, bois jaune des racines et des tiges, feuilles et fruits sont exploitées pour préparer divers remèdes. Seul ou en association avec d'autres plantes, *N. latifolia* est utilisé comme médicament pour un très grand nombre de maladies. On cite :

les accès palustres, la jaunisse, les hépatites paludéennes, les gastro-entérites, les entéralgies, la dysenterie, les vomissements, la diarrhée, les dyspepsies atoniques, les hémorroïdes, la bilharziose, le syphilis, la blennorragie, les orchites, la filariose, les parasites intestinaux, les œdèmes, les crises nerveuses, les aménorrhées, la stérilité féminine, les courbatures fébriles, les fibromes utérins, les contusions, les ecchymoses, les plaies, les hémorragies, les maux de dents, les affections broncho-pulmonaires, les ulcères, la varicelle, la rougeole, les ascites, l'insomnie, les conjonctivites, l'ascaridiose, les menaces d'avortement, les douleurs péri-ombilicales infantiles. (BERHAUT, 1967) ; (KERHARO et ADAM, 1974) ; (BOUQUET et DEBRAY, 1974) ; (AKE ASSI et al., 1978) ; (HOTELLIER, 1981) ; (FERNANDEZ DE LA

PRADILLA, 1982 a, b); (SOME et al. , 1983) ; (ADJANOHOOUN et al., 1985) ; (ADJANOHOOUN et al., 1986) ; (ROBINEAU et al., 1986) ; (ADJANOHOOUN et al., 1989) ; (AKE ASSI et GUINKO, 1991) ; (NACOUлма/OUEDRAOGO, 1996).

Etant donné la multiplicité des affections dont les soins le font intervenir, *N. latifolia* constituerait une véritable panacée pour les tradithérapeutes. A ce titre, il pourrait être inséré dans la catégorie des "grands médicaments traditionnels" bien que son utilisation sous forme de décocté ou de macéré pose parfois des problèmes d'intoxication chez le nourrisson (KABORE, 1986).

## I - C - DONNEES EXPERIMENTALES SUR NAUCLEA LATIFOLIA Sm (RUBIACEAE)

### I - C - 1 - ELEMENTS D'ETUDE CHIMIQUE SUR *N. LATIFOLIA*

L'analyse chimique qualitative des extraits d'écorces de racines exécutée par SOURABIE (1993) révèle la présence des principes suivants :

- Acides gras, stérols et triterpènes, alcaloïdes, coumarines, tanins, saponosides, composés réducteurs, et glucides.

HOTELLIER (1981) identifie au total treize (13) alcaloïdes dans la plante. Ce sont :

- les alcaloïdes indolo-pyridino-quinolizidinique qui sont au nombre de 8 (angustoline, angustine, naucléfine, naufoline, naulafine, naucléidinal, descarbométhoxynauléchine et épinauléidinal),
- 1 alcaloïde indolo-dihydro-pyridinique (naucléfoline)
- 1 alcaloïde indolo-pyridinique (naucléfoline)
- 3 gluco-alcaloïdes (strictosamide, cadambine et 3- $\alpha$ -dihydrocadambine).

Dans les feuilles, les écorces de tronc et de racines de *N. latifolia*, DUEZ (1984) a mis en évidence de la strictosamide (un lactame de strictosidine ou d'incovincoside) précurseur des alcaloïdes indoloquinolizidinique et des glucoalcaloïdes contenus dans cette plante.

Diverses investigations réalisées avec des extraits aqueux ou organiques ont montré que cette plante est douée d'activités biologiques. Certains résultats constitueraient même la preuve de son usage traditionnel pour un bon nombre d'affections. KERHARO et ADAM (1974) rapportent :

- un effet hypothermisant des extraits aqueux de feuilles et d'écorces qui se manifeste chez le cobaye par un abaissement de la température rectale de l'ordre de 2°C pendant plusieurs heures après une injection intrapéritonéale d'une dose de 6 g/Kg p.c.
- des propriétés anticancéreuses obtenues expérimentalement vis-à-vis des tumeurs transplantables du sarcome 180 et du carcinome de poumon de Lewis.
- un effet inhibiteur du tonus de la musculature lisse et un effet anti-acétylcholinergique sur le duodénum isolé de cobaye.

En utilisant des extraits aqueux de racines entières ou d'écorces de racines, LOMPO (1987) a également apporté la preuve d'un effet antispasmodique nette de cette plante sur le duodénum isolé de rat. Il a également mis en évidence :

- une activité anti-inflammatoire des extraits aqueux de racines vis-à-vis d'une inflammation provoquée par la carrhagénine 1% chez le rat.
- Sur le cœur isolé de grenouille maintenu en survie par la solution de ringer, il a obtenu à forte dose (30 à 60 mg/ml) avec des extraits aqueux et organiques de racines entières et d'écorces de racines un effet cardiotonique et cardiotoxique. A faible dose, des effets inotrope et chronotrope positif ont été obtenus.

GUISSOU et al. (1991) ont montré que le support pharmacodynamique explicatif de l'utilisation de *N. latifolia* dans le traitement des manifestations gastro-intestinales relèverait d'interactions entre les principes chimiques la plante et les neuromédiateurs impliqués dans le fonctionnement (sécrétion et motricité) du tractus digestif. Les études menées par ces auteurs ont en effet montré que les extraits (macéré - décocté - extrait organique) de *N. latifolia* présentaient un antagonisme avec l'Acétylcholine, la Nicotine, la Sérotonine et la Prostaglandine E. Ils suggèrent en outre que lors de certaines maladies diarrhéiques avec douleurs, les extraits pourraient agir par effet anti-spasmodique et anti-sécrétoire de type anticholinergique et antinicotinique. L'effet anti-prostaglandine au niveau du tractus digestif

se traduit parfois par une hypermotricité à l'origine de diarrhée et vomissements bien que les prostaglandines puissent être des protecteurs de la muqueuse digestive.

Selon les mêmes auteurs, le macéré est plus actif et plus toxique que le décocté. L'étude de la toxicité générale aiguë du macéré donne une DL 50 de 460 mg/Kg p.c. contre une DL50 de 1 600 mg/Kg p.c. avec le lyophilisat du décocté aqueux total (SOURABIE; 1993).

A partir d'un sirop réalisé avec les écorces de cette plante, YANGNI-ANGATE (1993) a effectué des tests cliniques sur des cas de fièvre en Guinée. Il a obtenu un pourcentage d'efficacité de 83,33 % sans qu'un cas d'effet secondaire ait été signalé.

*N. latifolia* possède un effet anti-plasmodique vis-à-vis du *Plasmodium falciparum* isolé de malades. Cela a été mis en évidence avec des extraits aqueux de racines (GBEASSOR et al.1989) et des extraits hydro-alcooliques et alcaloïdiques (COULIBALY 1996).

KAMBU et al. (1989), DEENI et HUSSAIN (1991), SOURABIE et al. (1992), et KABORE et al. (1995) ont mis en évidence des activités anti-bactérienne et antifongique de différents extraits de feuilles et de racines de la plante (extraits aqueux totaux de feuilles, extraits hydro-alcooliques de macéré de poudre d'écorces et de totums alcaloïdiques). Il ressort de ces travaux que la plante est douée d'activités contre *Corynebacterium diphtheriae*, *Lactobacillus sp*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp*, *klebsiella sp*, *Neisseria sp*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Streptobacillus sp*, *Shigella flexneri*, *Aspergillus niger*, *Mucor sp* et de nombreuses bactéries Gram<sup>+</sup> et Gram<sup>-</sup> responsables de gastro-entérites.

## II - / COMBRETUM GLUTINOSUM Perr. (COMBRETACEAE)

### II - A - ETUDE BOTANIQUE

#### II - A - 1 - SYSTEMATIQUE

- Embranchement : Spermaphytes,
- Sous-embranchement : Angiospermes,
- Classe : Dicotylédones
- Ordre : Myrtales,
- Famille : Combretaceae,
- Genre : Combretum,
- Espèce : *Combretum glutinosum* Perr.

Synonymes : *Combretum passargei* Engl. et Diels., *Combretum Leonense* Engl. et Diels (KERHARO et ADAM, 1974).

Nom commun en français :

- chigommier

Noms vernaculaires :

- bambara : *tangara*
- gourmantchéma : *li fapébli, li pepebli*
- moré : *kwilenga, kwigenga*
- peul : *dôki, dôko, ndôki, dôkigori, dôgè*
- wolof : *ratt*
- sérère : *yay*



**Figure 3 : Schéma d'un rameau fruitier de *Combretum glutinosum* Perr.**  
(source THIOMBIANO, 1996)  
1 rameau fructifère    2. fleurs

## II - A - 2 - DESCRIPTION DE LA PLANTE

Sous forme d'arbuste ou de petit arbre, cette plante peut atteindre 12 mètres de haut. Son écorce est rugueuse et claire. Les feuilles, grandes, verticillées ou opposées sont rarement alternes. Le revêtement tomenteux des rameaux, visibles à la loupe est caractéristique de l'espèce. Elle se distingue également des autres Combretum par ses feuilles blanchâtres et des nervures saillantes en dessous. Les inflorescences sont faites de petites fleurs jaunâtres groupées en épis axillaires. Lorsqu'ils sont immatures, les fruits tétra-aillés sont de couleur verte et légèrement collants. Ils sont rouge vif ou jaune paille à maturité (BERHAUT, 1967); (VON MAYDELL, 1985).

C'est une espèce soudano-guinéenne et soudano-sahélienne qui ne semble pas présenter une exigence édaphique. On la rencontre dans toute la zone allant du Sénégal au Cameroun et même au Soudan. Elle colonise facilement les jachères et pousse généralement sur les dunes fixées, les sols pierreux et latéritiques et les bordures des mares. L'étude menée par THIOMBIANO (1996) sur la phénologie de cette espèce montre que la feuillaison qui commence normalement en mars ou avril pour atteindre son optimum en mai est très influencée par les feux de brousse. Elle intervient généralement au Burkina Faso pendant le mois de janvier, un mois après le passage des feux.

## II - B - LES USAGES DE COMBRETUM GLUTINOSUM Perr. (COMBRETACEAE) EN MEDECINE TRADITIONNELLE

Du genre Combretum, *Combretum glutinosum* Perr. est l'une des espèces les plus citées dans les pratiques médicinales traditionnelles. Parmi les différentes parties utilisées, les feuilles occupent une place de choix (ADJANOHOON, 1980).

Les indications thérapeutiques traditionnelles de *Combretum glutinosum* Perr. sont nombreuses. La plante est citée pour le soin des syndromes ictériques, des troubles urinaires, des affections hépatiques et rénales, de la fièvre, du paludisme, des œdèmes, du coryza, des céphalées, de la toux, des bronchites, de la pneumonie, de la constipation, des coliques, de la dysenterie, de la diarrhée, des vomissements, des hémorroïdes, des vers intestinaux, de l'anémie, de l'asthénie, de l'anorexie, du chancre syphilitique, de la blennorragie, des plaies, des hémorragies (KERHARO et ADAM, 1974) ; (BERHAUT, 1974) ; (ADJANOHOON et



al., 1980); (SOME et al., 1983) ; (VON MAYDELL, 1985) ; (BURKILL, 1985) ; (ADJANOHOOUN et al., 1986) ; (ADJANOHOOUN et al.,1989) ; (POUSSET, 1989) ; (THIOMBIANO, 1996).

## II - C – DONNEES EXPERIMENTALES SUR COMBRETUM GLUTINOSUM Perr.

### II – C – 1 – ELEMENTS D'ETUDE CHIMIQUE SUR C. GLUTINOSUM

Les données chimiques sur *Combretum glutinosum* Perr. sont rarissimes.

La gomme contenue dans les graines est de type uronique. Cette gomme étudiée à partir de graines de l'espèce nigériane est très variable d'un échantillon à l'autre (KERHARO et ADAM, 1974).

Les feuilles contiennent des hétérosides flavoniques, du leucocyanidol, du leucodelphinidol et des acides organiques (acides galliques, ellagiques et féruliques) (FORTIN et al., 1990).

### II – C – 2 – DONNEES PHARMACOLOGIQUES SUR C. GLUTINOSUM

Les seules données recueillies sont celles que relatent KERHARO et ADAM (1974). A Dakar, des expérimentations cliniques ont été réalisées par le Docteur Blatt avec le décocté aqueux de feuilles. Selon ces expérimentations, le décocté de feuilles de *C. glutinosum* présente une action très appréciable comme diurétique et hypotenseur d'appoint. Ils possèdent également une activité remarquable contre les lithiases rénales et contre les ictères par hépatite.

### III - / TINOSPORA BAKIS (A. Rich.) Miers. (MENISPERMACEAE)

#### III - A - ETUDES BOTANIQUES

##### III - A- 1 - SYSTEMATIQUE

- Embranchement : Spermaphytes
- Sous-embranchement : Angiospermes
- Classe : Dicotylédones,
- Ordre : Ranunculales,
- Famille : Menispermaceae,
- Genre : *Tinospora*,
- Espèce : *Tinospora bakis* (A. Rich) Miers.

Synonyme : *Cocculus bakis* A. Rich.

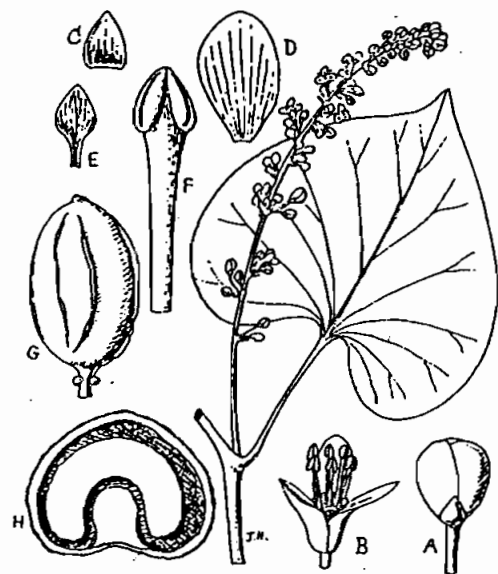
Nom commun en français : bakis

Noms vernaculaires :

- moré : bésindé, bésanna, wob sandé
- peul : filfilondé, peguuye buudi
- sonrhāï : tindéria
- wolof : bakis
- sérère : peis
- toucouleur : bakaŋi, bakaŋe

##### Légende

- A : bouton floral
- B : fleur mâle
- C : sépale externe
- D : sépale interne
- E : Pétale
- F : Etamine
- G : fruit
- H : section transversale du fruit



**Figure 4** : Schéma de *Tinospora bakis* A. Rich. Miers.  
(Source KHERARO & ADAM, 1974)

### III - A - 2 - DESCRIPTION DE LA PLANTE

C'est une plante herbacée volubile, vivace et à feuilles alternes. La tige sarmenteuse, lianescente et glabre atteint 10 m. L'écorce gris claire est garnie de grosses lenticelles blanchâtres et saillantes. Les feuilles alternes et cordiformes possèdent 5 nervures translucides. Les fleurs mâles, petites et jaunâtres sont disposées en racèmes axillaires. Les fruits sont de petites baies verdâtres. Les racines tubéreuses à cassure jaune sont recouvertes d'une peau brune facilement détachable qui laisse voir une surface irrégulière pigmentée d'un jaune orangé (KERHARO et ADAM, 1974) ; (BERHAUT, 1979).

### III - B - LES USAGES DE TINOSPORA BAKIS (A. Rich.) Miers. EN MEDECINE TRADITIONNELLE

Les racines employées sous forme de poudre, de pâte, de décocté ou de macéré constituent les seules parties utilisées par les tradithérapeutes. Elles sont indiquées pour traiter plusieurs troubles dont les états pyrétiques graves, les retours de fièvre, les paludismes aiguës, les ictères, la fièvre bilieuse, la bilharziose, les maladies vénériennes, les dermatoses, les oligoménorrhées, les gastralgies, les algies inflammatoires et les états d'envenimation ophidienne (KERHARO et ADAM, 1974) ; (BERHAUT, 1979) ; (NACOULMA / OUEDRAOGO, 1996) ; (SOME, 1992).

### III - C – DONNEES EXPERIMENTALES SUR TINOSPORA BAKIS (A. RICH.) MIERS. (MENISPERMACEAE)

#### III – C – 1 – ELEMENTS D'ETUDE CHIMIQUE

KERHARO et ADAM (1974) rapportent que les racines de *T. bakis* renferment de la colombine, des alcaloïdes dont la majeure partie serait constituée par la palmatine et parfois de la pélosine. NACOULMA/OUEDRAOGO (1996) rapporte également que les principaux principes des racines de *T. bakis* seraient la palmatine, la colombine, les glycosides et les principes amers représentés par des alcaloïdes berbériques et des hétérosides amers (picrocrétine, tinosporine, cordifoline).

Le screening phytochimique élargi effectué par SOME (1992) sur la poudre de racines de l'espèce burkinabè de cette plante révèle les principes suivants : acides gras à haut poids moléculaire, stérols et triterpènes, polyoses, composés réducteurs, caroténoïdes, alcaloïdes bases et sels, stéroïdes, hétérosides, saponosides, tanins catéchiques, coumarines et anthocyanosides.

## II – C – 2 – DONNEES PHARMACOLOGIQUES SUR *T. BAKIS*

Les extraits de racines exercent un effet atropine-like sur les contractions de base du duodénum isolé de rat. Cet effet s'exerce également sur des contractions provoquées par l'acétylcholine. Ceci peut justifier l'utilisation de la plante pour soigner certaines gastralgies tels que les coliques spasmodiques. La DL50 des extraits aqueux (macérés) de racines chez la souris albinos est de 650 mg/Kg de poids corporel de souris par voie sous-cutanée et de 360 mg/Kg de poids corporel de souris par voie intrapéritonéale (SOME, 1992).

KERHARO et ADAM (1974) rapportent que les alcaloïdes totaux et la palmatine isolés de *T. bakis* bien que toxiques pour le cobaye possèdent un effet hypothermisant. Chez cet animal, cet effet est moins marqué avec les alcaloïdes mais demeure toujours supérieur à celui du sulfate de quinine. Sur les protozoaires, ces deux substances ne donnent pas de résultats appréciables et l'emploi de la plante dans les cas de fièvre serait plutôt justifiable par son effet anti-thermique que par sa toxicité à l'égard des micro-organismes. Ces substances possèdent également une action hypotensive chez les mammifères et la grenouille.

La colombine revêt quant à elle une action favorable sur la vésicule biliaire, l'estomac et l'intestin. Elle est cependant toxique pour la poule et le cobaye. A forte dose, elle ferait subir au foie une dégénérescence graisseuse. L'emploi de la plante pour les propriétés anti-ictérique signalées par les tradipraticiens serait surtout attribuable aux alcaloïdes présents dans les racines (FORTIN et al., 1990).

**DEUXIEME PARTIE :**

**MATERIEL ET METHODES**

## **CHAPITRE I : MATERIEL**

### **I - / LE MATERIEL VEGETAL**

Il est constitué de feuilles de *Combretum glutinosum* Perr. (COMBRETACEAE), de racines de *Tinospora bakis* (A. Rich.) Miers. (MENISPERMACEAE) et d'écorces de racines de *Nauclea latifolia* Sm (RUBIACEAE). Ces organes de plantes ont été prélevés sur des plantes poussant sur leurs sites naturels de croissance. Les feuilles de *C. glutinosum* et les écorces de racines de *N. latifolia* ont été récoltées en début mai 1995 à Dindéresso (Province du Houet) entre 7 heures et 11 heures de la journée. Les racines de *T. bakis* proviennent quant à elles d'Oursi (Province de l'Oudalan) où elles ont été récoltées en fin mai 1995 entre 6 heures et 11 heures.

### **II - / LE MATERIEL ANIMAL**

Pour les expérimentations des souris Ico : N.M.R.I. (I.O.P.S. Han) provenant du Centre International de Recherche-Développement sur l'Elevage en Zones Sub-humides (C.I.R.D.E.S. sise à Bobo-Dioulasso/Burkina Faso) sont utilisées.

Seules les souris mâles adultes âgées de 2 mois et demi pesant en moyenne 30 g ont été retenues. Elles sont maintenues dans les conditions standards d'alimentation, d'éclairage et de température de l'animalerie (Aliment pour souris provenant de l'Atelier de Fabrication d'Aliments pour Bétail de Bobo-Dioulasso dont la teneur en protéine est égale à 29% ; temps d'éclairage de 12 heures par jour ; température moyenne de 24°C pour l'animalerie).

Vingt-quatre heures avant le début des manipulations, les animaux sont mis à jeun.

## **CHAPITRE II : METHODES ET TECHNIQUES**

### **I - / LE TRAITEMENT ET LE CONDITIONNEMENT DU MATERIEL VEGETAL**

Une fois les récoltes effectuées, les différents organes de plantes sont transportés au laboratoire pour être soigneusement lavés à l'eau courante et mis à sécher sous ventilation continue. Après le séchage, ils sont réduits en poudre à l'aide d'un broyeur à marteaux.

Les poudres obtenues du broyage sont mises dans des sacs en plastiques stériles qui sont soudés et conservés à l'abri de la lumière et de l'humidité.

### **II - / OBTENTION DES EXTRAITS DE PLANTES A TESTER**

L'objectif de la présente étude est l'évaluation biologique de l'activité hépatoprotectrice attribuée par les traditions au matériel végétal retenu. Les extraits à tester sont alors obtenus selon des procédés qui demeurent le plus près possible des modes de préparation traditionnelle de ces drogues végétales. Les procédés d'extraction sont ainsi les suivantes :

- la décoction aqueuse pour les poudres d'écorces de racines de *N. latifolia* et la poudre de feuilles de *C. glutinosum*,
- La macération aqueuse pour la poudre de racines de *T. bakis*.

#### **II - A - OBTENTION DES DECOCTES DE *N. LATIFOLIA* ET DE *C. GLUTINOSUM***

Cinquante grammes de poudre d'écorces de racines de *N. latifolia* ou 100 g de poudre de feuilles de *C. glutinosum* sont homogénéisés avec 1 000 ml d'eau distillée dans un ballon à fond plat de 2 litres. Le mélange obtenu est porté à ébullition sous agitation magnétique continue pendant 45 mn. Après refroidissement à la température ambiante puis effectuer une filtration sous vide sur coton au Büchner est effectuée. Le filtrat obtenu est centrifugé à 3 000 tours par minute pendant 15 minutes et le surnageant est recueilli dans des flacons en polyéthylène stériles puis congelé à -20°C en vu des expérimentations.

Selon ce procédé 795 ml d'extrait de *N. latifolia* et 560 ml d'extrait de *C. glutinosum* sont en moyenne obtenus.

Les rendements des extractions effectuées sont évalués par extrapolation. Dix (10) ml de chaque extrait sont prélevés et déposés dans des capsules en porcelaine préalablement pesées. Ces prélèvements sont mis à dessiccation pendant 24 heures dans une étuve réglée à 100°C. A la sortie de l'étuve chaque capsule est pesée avec son contenu et les différences de poids obtenues correspondent aux masses de substances extraites contenues dans les différents prélèvements effectués. Cela permet d'obtenir la concentration de chaque extrait en mg de matières sèches extraites par millilitre d'extrait (mg m.s./ml) puis la quantité totale de matières sèches contenues dans les différents extraits. Le rendement de chaque extraction effectuée est égal au poids de la quantité totale de matières sèches contenues dans l'extrait sur le poids de poudre de plantes utilisée multipliée par 100. Les valeurs suivantes sont obtenues:

- Pour *N. latifolia* : 8,85 mg m.s./ml comme concentration, 7035,75 mg de matières sèches totales extraites et 14,071% comme rendement de l'extraction.

- Pour *C. glutinosum* : 17,43 mg m.s./ml comme concentration, 9760,8 mg de matières sèches totales extraites et 9,760% comme rendement de l'extraction.

La DL50 obtenue chez la souris N.M.R.I mâle avec le lyophilisat des extraits aqueux de cette plante est de 200 mg/Kg p.c.

## II - B - OBTENTION DU MACERE DE *T. BAKIS*

Cent grammes de poudre de racines de *T. bakis* sont homogénéisés avec 1000 ml d'eau distillée dans un ballon de 2 litres dont l'ouverture est fermée avec du parafilm. La macération est effectuée sous agitation magnétique continue pendant 15 heures. Après filtration sous vide sur coton au Büchner, le filtrat obtenu est centrifugé à 3000 tours/minute pendant 15 mn. Le surnageant est recueilli dans des flacons en polyéthylène et congelé à -20°C.

Selon ce procédé 700 ml d'extraits de *T. bakis* sont en moyenne obtenus.

Le rendement de l'extraction effectuée est calculé selon la même méthode que ceux de *N. latifolia* et de *C. glutinosum*. Les valeurs suivantes sont obtenues :

- 18,53 mg m.s./ml comme concentration de l'extrait, 12971 mg de matières sèches totales extraites et 12,971% comme rendement.



### III - / EVALUATION DES DOSES D'ADMINISTRATION EXPERIMENTALE

Les doses expérimentales utilisées sont obtenues par extrapolation des prises thérapeutiques traditionnelles. Elles sont exprimées en mg de poudre d'organes de plantes séchées par Kg de poids corporel de souris.

S'il faut considérer que pour chacune des plantes ci-dessus indiquées, un homme adulte de 70 Kg de poids corporel prendrait en moyenne un quart de litre d'extraits (250 ml) par jour en cas de médication, les doses expérimentales suivantes sont obtenues :

- Pour les extraits de *N. latifolia* :  $(8,85 \text{ mg/ml} \times 250 \text{ ml}) / (\text{rendement} \times 70 \text{ Kg}) = 224,626 \text{ mg p.éc. rac/ Kg p.c.}$

- Pour les extraits de *C. glutinosum* :  $(17,43 \text{ mg/ml} \times 250 \text{ ml}) / (\text{rendement} \times 70 \text{ Kg}) = 637,807 \text{ mg p.f./Kg p.c.}$

- Pour les extraits de *T. bakis* :  $(18,53 \text{ mg/ml} \times 250 \text{ ml}) / (\text{rendement} \times 70 \text{ kg}) = 510,204 \text{ mg p. rac./Kg p.c.}$

### IV - / NATURE DES TESTS A REALISER ET REPARTITION DES ANIMAUX

#### IV – A - LES TESTS A REALISER

Les tests suivants sont exécutés :

- deux tests d'hépatoprotection en vue d'évaluer l'activité des extraits de plante au bout d'un temps relativement court (24 heures) ; ces tests comportent des administrations préventives et curatives d'extraits de plantes.

- Un test réalisé avec des administrations uniques d'extraits de plantes face à une intoxication massive d'ordre léthal : Ce test sert à évaluer la capacité des extraits de plantes à empêcher ou à réduire la mortalité provoquée par le toxique et par conséquent, à protéger le foie.
- Un test réalisé avec des administrations uniques d'extraits de plantes face à une intoxication aiguë non mortelle : Ce test sert à évaluer la capacité des extraits de plantes à empêcher les effets pervers d'une intoxication à venir ou d'une intoxication très récente de se développer.

- Un test d'évaluation de l'activité hépatoprotectrice réalisé sur un temps plus ou moins long (7 jours) :

C'est un test d'action curative des extraits de plantes comportant plusieurs administrations d'extraits de plantes après une intoxication aiguë non létale avec le CCl<sub>4</sub>. Les administrations se font une seule fois par jour pendant les 7 jours. Ce test sert à évaluer l'action de traitements chroniques d'extraits de plantes vis-à-vis d'une hépatotoxicité provoquée par intoxication aiguë avec le CCl<sub>4</sub>. Dans ce test des lots d'animaux non intoxiqués et traités avec les différents extraits de plantes sont introduits. Ils permettent l'analyse de l'activité intrinsèque des différents extraits de plantes sur la glande hépatique en situation d'administration plus ou moins longue.

#### IV - B - REPARTITION DES ANIMAUX SELON LES TESTS A REALISER

Les animaux sont repartis en lots de 6 souris chacun. A chaque lot correspond un traitement bien déterminé.

##### IV - B - 1 - LE TEST D'ACTION PROTECTRICE DES EXTRAITS DE PLANTE FACE A UNE INTOXICATION MASSIVE D'ORDRE LETAL

- Lot I : lot témoin non intoxiqué non traité
- Lot II : lot témoin traité avec l'excipient de dilution du CCl<sub>4</sub>,
- Lot III : lot témoin intoxiqué avec une dose létale de CCl<sub>4</sub>,

##### **administrations préventives des extraits de plantes**

- Lot IV : lot traité avec les extraits de *N. latifolia* puis intoxiqué au CCl<sub>4</sub>,
- Lot V : lot témoin traité avec les extraits de *C. glutinosum* puis intoxiqué au CCl<sub>4</sub>,
- Lot VI : lot traité avec les extraits de *T. bakis* puis intoxiqué au CCl<sub>4</sub>

##### **administrations curatives des extraits de plantes**

- Lot VII : lot intoxiqué au CCl<sub>4</sub> puis traité avec les extraits de *N. latifolia*,
- Lot VIII : lot intoxiqué au CCl<sub>4</sub> puis traité avec les extraits de *C. glutinosum*,
- Lot IX : lot intoxiqué au CCl<sub>4</sub> puis traité avec les extraits de *T. bakis*.

IV - B - 2 - LE TEST D'ACTIVITE PREVENTIVE ET CURATIVE REALISE EN 24 HEURES AVEC UNE SEULE ADMINISTRATION D'EXTRAITS DE PLANTES

- Lot I : lot témoin non intoxiqué non traité,
- Lot II : lot témoin traité à l'excipient de dilution du CCl<sub>4</sub>,
- Lot III : lot témoin intoxiqué au CCl<sub>4</sub>,

**administrations préventives des extraits de plantes**

- Lot IV : lot traité avec les extraits de *N. latifolia* puis intoxiqué au CCl<sub>4</sub>,
- Lot V : lot témoin traité avec les extraits de *C. glutinosum* puis intoxiqué au CCl<sub>4</sub>,
- Lot VI : lot traité avec les extraits de *T. bakis* puis intoxiqué au CCl<sub>4</sub>

**administrations curatives des extraits de plantes**

- Lot VII : lot intoxiqué au CCl<sub>4</sub> puis traité avec les extraits de *N. latifolia*,
- Lot VIII : lot intoxiqué au CCl<sub>4</sub> puis traité avec les extraits de *C. glutinosum*,
- Lot IX : lot intoxiqué au CCl<sub>4</sub> puis traité avec les extraits de *T. bakis*.

IV - B - 3 - LE TEST D'ACTIVITE CURATIVE D'UNE SEMAINE DE TRAITEMENTS AVEC LES EXTRAITS DE PLANTES

- Lot I : lot témoin non intoxiqué non traité,
- Lot II : lot témoin traité à l'excipient de dilution du CCl<sub>4</sub>,
- Lot III : lot témoin intoxiqué au CCl<sub>4</sub>,
- Lot IV : lot intoxiqué au CCl<sub>4</sub> puis traité avec les extraits de *N. latifolia*,
- Lot V : lot intoxiqué au CCl<sub>4</sub> puis traité avec les extraits de *C. glutinosum*,
- Lot VI : lot intoxiqué au CCl<sub>4</sub> puis traité avec les extraits de *T. bakis*.
- Lot VII : lot témoin traité avec les extraits de *N. latifolia*,
- Lot VIII : lot témoin traité avec les extraits de *C. glutinosum*,
- Lot IX : lot témoin traité avec les extraits de *T. bakis*

**V - / METHODE D'OBTENTION DE L'HEPATOPATHIE EXPERIMENTALE**

L'hépatopathie est obtenue chez la souris par intoxication aiguë au CCl<sub>4</sub>. La voie d'administration utilisée est la voie intrapéritonéale. Sauf pour le test d'action protectrice qui se définit à travers l'utilisation d'une dose létale de toxique, les intoxications sont réalisées avec des doses qui induisent une hépatopathie significative chez les animaux sans pour autant entraîner leur mort pendant l'expérimentation.

Après plusieurs essais, les doses d'intoxication suivantes ont été fixées à :

- 0,1 ml de CCl<sub>4</sub> pur/Kg p.c.souris comme dose létale pour le test d'action protectrice des extraits de plantes,
- 0,025 ml de CCl<sub>4</sub> pur/Kg p.c.souris comme dose d'intoxication pour les autres tests.

Une heure après les intoxications les animaux sont mis en présence d'eau et deux heures après, les aliments sont apportés.

Pour des commodités d'ordre expérimental, le CCl<sub>4</sub> est dissous 1/30<sup>ème</sup> ou 1/120<sup>ème</sup> dans de l'huile d'olive achetée sur place au commerce (huile d'olive extra pure Lesieur 14, Bd du Général Leclerc 92572 Neuilly-sur-Seine CEDEX, France). Des solutions d'intoxication de 3 ml/Kg p.c.souris sont ainsi obtenues.

L'utilisation du CCl<sub>4</sub>, tient compte du fait qu'il est le plus communément utilisé d'une part et d'autre part qu'il induit une pathologie rencontrée en clinique : stéatose, nécrose et même cirrhose (MARTIN et FELDMANN, 1983). Son expression cytopathologique se résumant en un syndrome de cytolysé hépatique, l'intensité de son action peut facilement être suivie par les marqueurs de ce syndrome (les transaminases sériques GOT et GPT) (FLEURENTIN et JOYEUX, 1990) ; (DIAZ et al., 1990).

## **VI - / METHODE D'ADMINISTRATION DES EXTRAITS DE PLANTES**

Les administrations des différents extraits de plantes se font 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 la fait descendre jusque dans l'œsophage. Tout doucement, on pousse sur le piston de la seringue de manière à envoyer directement la quantité d'extrait voulue dans l'estomac.

Les administrations commencent 24 heures après les intoxications pour le test d'action curative de 7 jours. Pour les deux autres tests une seule administration est réalisée. Elle a lieu 30 minutes avant ou après l'intoxication (30 minutes avant pour les tests d'action préventive et 30 minutes après pour les tests d'action protectrice).

## **VII - L'ABATTAGE DES ANIMAUX ET LES PRELEVEMENTS DE SANG ET DE TISSU HEPATIQUE**

A la fin de chaque type d'expérimentation (24 heures après la dernière administration d'extraits de plantes), les animaux sont sacrifiés. Les échantillons de sang prélevés serviront au dosage des paramètres biochimiques (transaminases). Des lambeaux de foie sont également prélevés et fixés pendant 4 heures dans des tubes stériles individuels avec du liquide de Duboscq-Brazil (Bouin alcoolique) en vue de l'étude histologique.

## **VIII - / LES PARAMETRES D'ETUDES**

L'examen macroscopique du foie, la variation du taux des transaminases sériques, l'histologie du foie et l'évaluation du taux de survie sont les paramètres qui ont été retenus pour évaluer l'activité hépatoprotectrice des différents extraits de plantes testés.

### **VIII - A - L'EXAMEN MACROSCOPIQUE**

D'ordre qualitatif, il se limite à l'observation macroscopique de la structure externe du foie entier prélevé. Il prend en compte sa couleur, sa consistance et sa texture. Des photographies faisant ressortir les caractéristiques macroscopiques des foies des animaux de chaque lot expérimental sont effectuées à l'aide d'un appareil photographique Canon EOS 500.

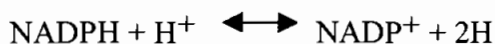
### **VIII - B - LE DOSAGE DES TRANSAMINASES**

Le dosage des transaminases est effectué selon les techniques spectrophotométriques de détermination des activités enzymatiques reposant sur le principe du test optique de Warburg (HARTMANN, 1971).

#### **VIII - B - 1 - PRINCIPE DU DOSAGE**

L'activité catalytique des enzymes est mesurée dans les conditions optimales définies (pH, température, force ionique, concentrations en substrats, co-substrats, 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 la 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).

*La glutamique-oxaloacétique transaminase (GOT) ou Aspartate-aminotransférase (ASAT) :* la GOT 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  $\text{NADH}_2$  ajoutés au milieu réactionnel, l'acide oxaloacétique est transformé en acide L-malique avec oxydation du  $\text{NADH}_2$  en  $\text{NAD}^+$ .

*La glutamique-pyruvique transaminase (GPT) ou Alanine-aminotransférase (ALAT) :* la GPT 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  $\text{NADH}_2$  ajoutés au milieu réactionnel, l'acide pyruvique est transformé en acide L-lactique avec oxydation du  $\text{NADH}_2$  en  $\text{NAD}^+$ .

#### VIII - B - 2 - MODE OPERATOIRE

Après la constitution des milieux réactionnels tels que décrits par les Kits de dosage utilisés (Sigma Diagnostics, P.O.B. 14508 St-Louis, MO 63178 USA), la lecture est effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre (Eppendorf PCP 6121) 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. Si des dilutions ont été nécessaires pour effectuer le dosage des différents échantillons, les valeurs obtenues doivent être multipliées par les facteurs de dilution.

## VIII - C - L'ETUDE HISTOLOGIQUE DU FOIE

L'inclusion se fait à la paraffine selon le protocole indiqué par MARTOJA et MARTOJA (1967) :

- La déshydratation commence par trois bains successifs d'éthanol 95° de 3 heures de durée chacun. Ces bains sont suivis de trois bains de butanol-1 de 12 heures chacun. Comme solvant intermédiaire le benzène est utilisé et trois bains de 30 minutes chacun sont réalisés.
- Après imprégnation à la paraffine 56°-58° (trois bains de 30 minutes chacun), on procède à la mise en bloc.

Une fois l'inclusion terminée, des coupes de 3 µm d'épaisseur sont réalisées au microtome (Microtome LEICA BM 2315). Deux types de coloration sont exécutées

- la coloration topographique classique à l'hématéine-éosine (H.E.),
- la coloration des polysaccharides par la réaction à l'acide périodique-schiff (P.A.S.) selon la méthode de Hotchkiss-Mc Manus-Lillie, accompagnée d'une coloration de fonds des substances basophiles par l'hématoxyline de Harris.

Les observations microscopiques sont effectuées avec un microscope ZEISS. Les photographies des coupes observées sont réalisées à l'aide d'un appareil photographique M35W couplé au microscope et commandé par un posemètre de marque ZEISS MC 63.

## VIII - D - EVALUATION DU TAUX DE SURVIE APRES UNE INTOXICATION D'ORDRE LETAL

Elle est effectuée uniquement pour le test d'action curative utilisant une dose massive de toxique. Vingt-quatre heures après les traitements, les animaux ayant survécu à l'intoxication sont dénombrés dans les différents lots constitués et les résultats sont exprimés sous forme de pourcentages. Cette démarche est analogue à celle de HIROSHI (1983). Selon celle-ci, l'amplitude de l'activité hépatoprotectrice d'une substance peut être appréciée en comparant le pourcentage de survie que produit cette substance dans un lot test intoxiqué avec le pourcentage de survie d'un lot témoin traité uniquement un hépatotoxique connu.

## IX -/ EXPRESSION ET ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS

Pour les différents lots constitués, les résultats quantitatifs sont exprimés comme suite:

**- sous forme de pourcentages d'animaux morts dans le cas du test d'action curative utilisant des doses massives de l'agent d'intoxication.**

$$(\%) \text{ survie} = \frac{n}{N} \times 100$$

n : nombre d'animaux ayant survécu dans le lot

N : effectif du lot

Les résultats des lots traités aux extraits de plantes sont comparés à celui du lot témoin intoxiqué grâce au test de  $\chi^2$  (Fisher exact test ; logiciel de statistique "GraphPad InStat tm", GraphPad software 10855 Sorrento Valley, Road #203, San Diego, CA 92121 USA).

**- sous forme de moyennes (m) plus ou moins déviation standards ( $\sigma$ ) pour le dosage des transaminases sériques (SCHWARTZ, 1987) :**

$$m = \frac{\sum X_i}{N} \quad (\text{Rapport de la somme des valeurs individuelles } X_i \text{ sur le nombre des observations } N \text{ effectuées dans le lot})$$

$$\text{La variance } S^2 = \sqrt{\frac{1}{N-1} \times \sum (X - m)^2}. \text{ L'écart type } \sigma = S^2$$

Aux cas où les différences ne sont pas évidentes entre les différentes moyennes obtenues, le logiciel de statistique "GraphPad InStat tm" est utilisé pour effectuer une analyse de variance (One-way Analysis of Variance "ANOVA") pour  $p < 0,05$ .

Si aucune variation significative n'est détectée entre les différentes moyennes et que le test d'homogénéité des variances de Bartlett décèle des différences hautement significatives entre les variances observées, le test non paramétrique de comparaison multiple de Student-Newmann-Keuls est effectué pour  $P < 0,05$ . Cela permet de savoir si :

- les résultats des lots tests traités avec les extraits de plantes diffèrent significativement de ceux des lots témoins,

- les traitements effectués avec les extraits de plantes diffèrent significativement d'une plante à une autre.



**TROISIEME PARTIE :**

**RESULTATS ET DISCUSSIONS**

## CHAPITRE I - LE TEST D'ACTION PROTECTRICE FACE A UNE INTOXICATION MASSIVE D'ORDRE LETAL

### I - VARIATION DU TAUX DE MORTALITE DES ANIMAUX TRAITES AVEC LES EXTRAITS DE PLANTES FACE A UNE INTOXICATION MASSIVE AU CCl<sub>4</sub>

Selon la nature du test qui est d'évaluer sur des animaux expérimentaux le taux de mortalité induit par l'administration des extraits de plantes en cas d'intoxication massive et létale, les différents lots constitués subissent les traitements qui leur sont spécifiques. Vingt-quatre heures après, les morts sont dénombrés dans chaque lot et les résultats obtenus sont exprimés en pourcentages.

#### I - A - RESULTATS

**Tableau N°1** : Variation du taux de survie des animaux en fonction des traitements avec les extraits de plantes en cas d'intoxication d'ordre létal au CCl<sub>4</sub>

Lots	Pourcentages de Mortalité	P
Lot I : témoin normal	0%	
Lot II : témoin traité avec l'huile d'olive	0%	
Lot II : témoin intoxiqué	100%	
Lot IV : traité avec les extraits de <i>N. latifolia</i> puis intoxiqué	50%	P=0,09091 Faiblement significatif
Lot V : traité avec les extraits de <i>C. glutinosum</i> puis intoxiqué	50%	P= 0,09091 Faiblement significatif
Lot VI : traité avec les extraits de <i>T. bakis</i> puis intoxiqué	66,66%	P= 0,22727 Non significatif
Lot VII : intoxiqué et traité avec les extraits de <i>N. latifolia</i>	33,33%	P= 0,03030 Significatif
Lot VIII : intoxiqué et traité avec les extraits de <i>C. glutinosum</i>	50%	P=0,09091 Faiblement significatif
Lot IX : intoxiqué et traité avec les extraits de <i>T. bakis</i>	83,33%	P= 0,5000 Non significatif

## I - B - DISCUSSION :

L'administration des extraits aqueux totaux des plantes entraîne une réduction de la mortalité dans les lots subissant l'intoxication au CCl<sub>4</sub>. Le taux de mortalité qui est de 100% dans le lot témoin intoxiqué simple a tendance à baisser dans les lots intoxiqués et traités avec les extraits de plantes. Les différents extraits aqueux de plantes ici testés seraient alors dotés d'une activité hépatoprotectrice de type antitoxique dirigée contre l'intoxication avec le CCl<sub>4</sub>.

Aux regards des résultats obtenus, ce test obéit à la démarche de HIKINO (1983) qui veut que l'activité d'une substance hépatoprotectrice puisse être jugée par sa capacité à réduire le taux de mortalité induit par un hépatotoxique connu. Cette démarche a été utilisée par WAGNER et al. (1986) et FLEURENTIN et al. (1986) qui ont respectivement étudié l'activité hépatoprotectrice des extraits d'acétate d'éthyle de *Eclipta alba* et de *Wedelia calendulacea* sur des modèles d'hépatotoxicité induite par la phalloïdine chez la souris N.M.R.I. mâle et l'activité hépatoprotectrice des extraits éthanoliques de *Crepis rueppellii* et de *Anisotes trisulcus* sur des modèles d'hépatotoxicité induite par l'éthanol chez la souris Swiss mâle.

En tentant une classification de l'activité de ces extraits en fonction des différents taux de mortalité obtenus suivant les modes d'administration préventive et curative, les extraits de *N. latifolia* seraient les meilleurs ( $p < 0,1$  en préventif et  $p < 0,05$  en curatif). Viennent ensuite ceux de *C. glutinosum* ( $p < 0,1$ ). Quant aux extraits de *T. bakis*, la réduction du taux de mortalité étant non significative avec les traitements effectués, ils pourraient ne pas être considérés comme des substances végétales qui protégeraient efficacement le foie contre une intoxication massive au CCl<sub>4</sub>

## II - OBSERVATIONS MACROSCOPIQUES ET ETUDE HISTOLOGIQUE DU FOIE DES ANIMAUX

### II – A – RESULTATS

#### PLANCHE I : PHOTOGRAPHIES RESUMANT LES OBSERVATIONS REALISEES SUR LES FOIES DES ANIMAUX DES LOTS TEMOINS

##### **PL. I A : Lot témoin normal (non intoxiqué et non traité avec les extraits de plantes)**

###### Observations macroscopiques

Les animaux présentent des foies à l'aspect normal : couleur marron clair, mou et ferme au toucher (PL. I fig. A-1).

###### Histologie

PL. I fig. A-2 : structure histologique du foie normal. (H. E. x 256)

v.c.l. : veine centrolobulaire

s : sinusöide hépatique

PL. I fig. A-3 : structure histologique du foie normal (P.A.S. x 256)

► : réaction au P.A.S. positive

Les coupes observées montrent l'organisation histologique d'un foie normal (PL I fig. A-2). Les hépatocytes sont disposés en travées autour des veines centrolobulaires et la réaction à l'acide périodique de Schiff (P.A.S.) indiquant la présence de glycogène intracytoplasmique ou de glycoprotéines est positive (PL. I fig. A-3).

##### **PL. I B : Lot témoin traité avec l'huile d'olive (excipient de dilution du CCl<sub>4</sub>)**

###### Observations macroscopiques :

Le foie présente un aspect normal (PL. I fig. B-1).

###### Histologie :

PL. I fig. B-2 : structure histologique du foie des animaux (H. E. x 256)

PL. I fig. B-3a et 3b : structure histologique du foie des animaux (PAS x 256)

► : vasodilatation discrète

L'observation histologique montre la présence d'une stase veineuse à minima (PL. I fig. B-2 et B-3). La réaction au PAS est positive (PL. I fig. B-3b) mais certains animaux présentent un foie aux hépatocytes clarifiés (PL. I fig. B-3a).

### **PL. I C : Lot témoin intoxiqué avec le CCl<sub>4</sub>**

#### Observations macroscopiques :

Les foies prélevés sur les animaux morts présentent des caractéristiques de foie muscade : granité, bigarré avec des ponctuations rougeâtres (PL. I fig. C-1a et 1b).

#### Histologie :

PL. I fig. C-2a : structure histologique du foie des animaux morts après une intoxication aiguë au CCl<sub>4</sub> (H E x 104)

e.p. : espace porte

v.p. : veine porte

v.c.l. : veine centrolobulaire

PL. I fig. C-2b : structure histologique du foie des animaux morts après une intoxication aiguë au CCl<sub>4</sub> ; aspect de clarification hépatocytaire éparse et de ballonnisation (H E x 256)

PL. I fig. C-3a : structure histologique du foie des animaux morts après une intoxication aiguë au CCl<sub>4</sub> (P.A.S. x 104).

▶ : condensation glycogénique résultant d'un processus de dégénérescence cytoplasmique

PL. I fig. C-3b : structure histologique du foie des animaux morts après une intoxication aiguë au CCl<sub>4</sub> (P.A.S. x 736).

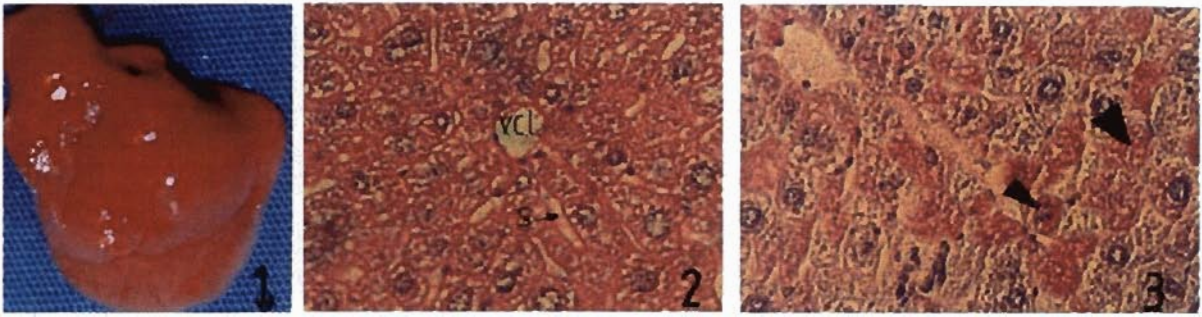
\* : dégénérescence vacuolaire

▶ : résidu de glycogène intracytoplasmique

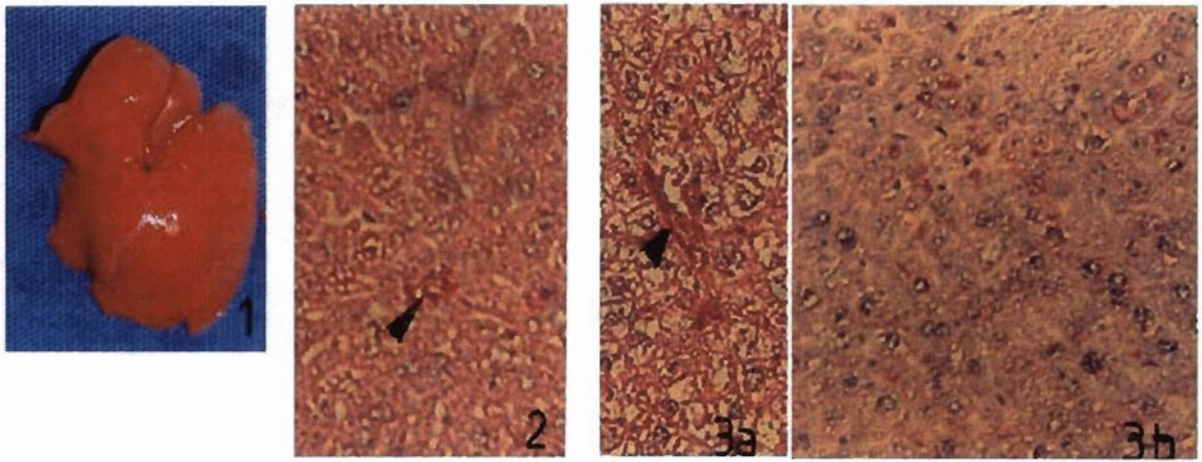
L'observation des coupes réalisées montre un aspect de foie d'hépatite toxique aiguë, massive, nécrosante et congestive. La nécrose massive multilobulaire est accompagnée d'une

stase hépatocytaire aiguë (les espaces portes et des veines centrolobulaires sont dilatés) (PL. I fig. C-2a). La mort cellulaire est intervenue par caryolyse et par caryopycnose. L'architecture des hépatocytes en travées de Remak est méconnaissable (PL. I fig. C-2b). La technique de coloration utilisant la réaction au P.A.S. montre des zones de nécrose hépatocytaire (dégénérescence vacuolaire) et des résidus de glycogène intracytoplasmique (PL. I fig. C-3a et 3b).

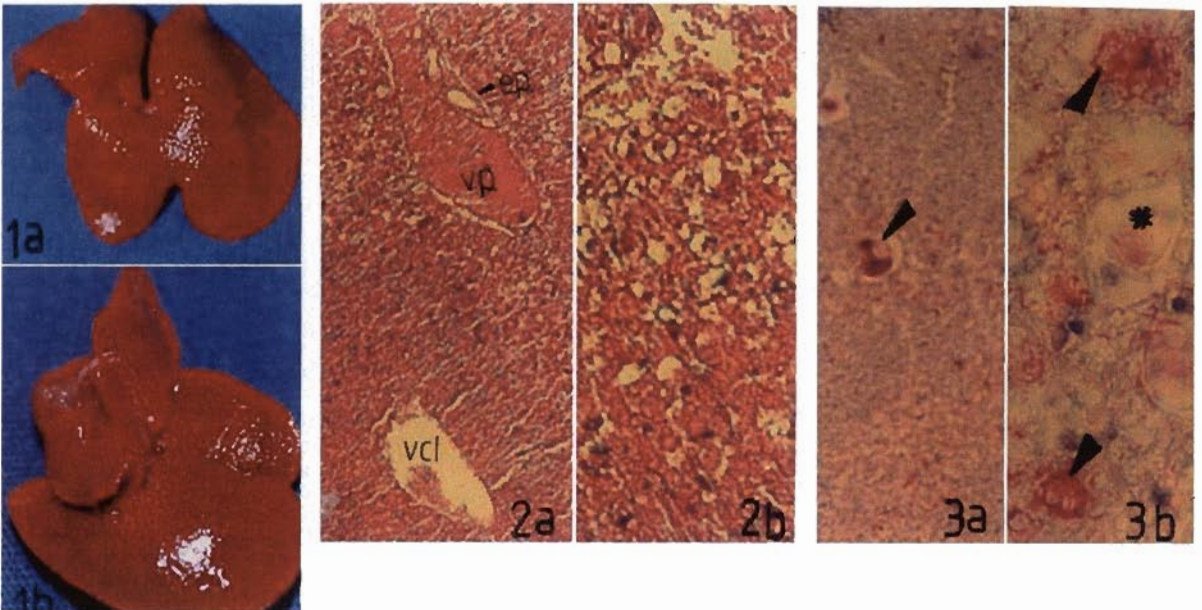
PLANCHE I



A : lot témoin normal (non intoxiqué, non traité)



B : lot témoin traité avec l'huile d'olive



C : lot témoin intoxiqué avec le tétrachlorure de carbone

**PLANCHE II : PHOTOGRAPHIES RESUMANT LES OBSERVATIONS REALISEES SUR LES FOIES DES ANIMAUX DES LOTS TRAITES EN MODE PREVENTIF AVEC LES EXTRAITS DE PLANTES**

**PL. II D : Lot traité avec les extraits de *N. latifolia* puis intoxiqué**

Observations macroscopiques du foie :

Les foies des animaux ayant survécu à l'intoxication sont finement granités. Ils présentent des lésions d'atrophie jaune (PL. II fig. D-1).

Histologie :

PL. II fig. D-2 : structure histologique du foie des animaux : foyer de nécrose hémorragique centrolobulaire (H E x 256)

PL. II fig. D-3 : structure histologique du foie des animaux (P.A.S. x 256)

\* : noyaux hypertrophiques réactionnels ou hypertrophie nucléaire compensatrice

▶ : cellules en stéatose microvacuolaire

La stase sanguine et la nécrose sont importantes. Elles atteignent la quasi totalité des zones centrolobulaires présentes sur les coupes (nécrose aiguë caryolytique en pont) (PL. II fig. D-2).

A proximité de ces zones nécrosées, le parenchyme hépatique présente des zones de stéatose microvacuolaire ponctuées d'hépatocytes aux noyaux pycnotiques. A côté de ces zones de stéatose des hépatocytes présentent des hypertrophies nucléaires compensatrices. Les limites intercellulaires ne sont cependant pas nettes et la réaction au P.A.S. est positive dans les régions périnucléaires (PL. II fig. D-3).

**PL. II E : Lot traité avec les extraits de *C. glutinosum* puis intoxiqué**

Observations macroscopiques :

Les animaux ayant survécu présentent des aspects de foie muscade bigarré (PL. II fig. E-1).



Histologie :

PL. II fig. E-2 : structure histologique du foie des animaux ayant survécu (H. E. x 104)

▶ : cellules clarifiées et ballonnées

PL. II fig. E-3 : structure histologique du foie des survivants (P.A.S. x 256)

\*: dégénérescence vacuolaire

Il est observé des lésions de nécrose aiguë en pont atteignant la quasi-totalité des zones centrolobulaires. Autour des zones de nécrose aux hépatocytes caryopycnotiques, le parenchyme présente des zones de stéatose microvacuolaire renfermant quelques cellules clarifiées et ballonnées (PL.II fig. E-2). La réaction au P.A.S. est faiblement positive (PL. II fig. E-3).

**PL. II F : Lot traité avec les extraits de *T. bakis* puis intoxiqué**

Observations macroscopiques :

Les animaux ayant survécu présentent des foies d'atrophie jaune (PL. II fig. F-1).

Histologie :

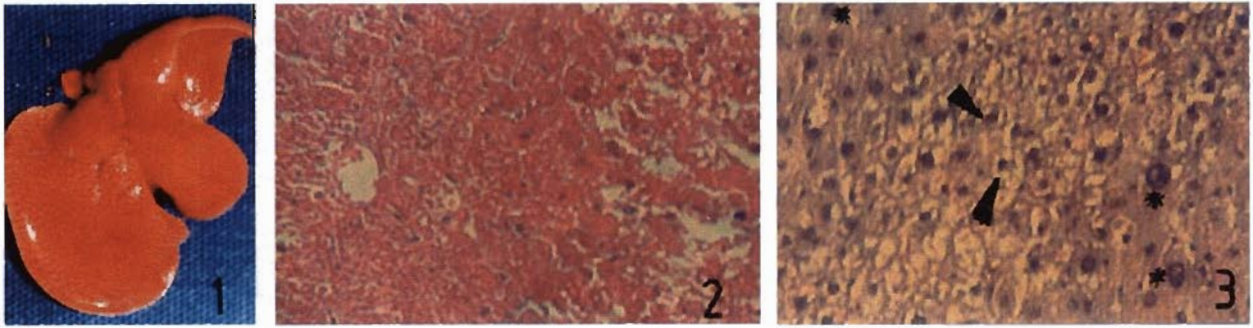
PL. II fig. F-2 : structure histologique du foie des survivants (H.E. x 256)

nécrose hémorragique centrolobulaire et stéatose périportale

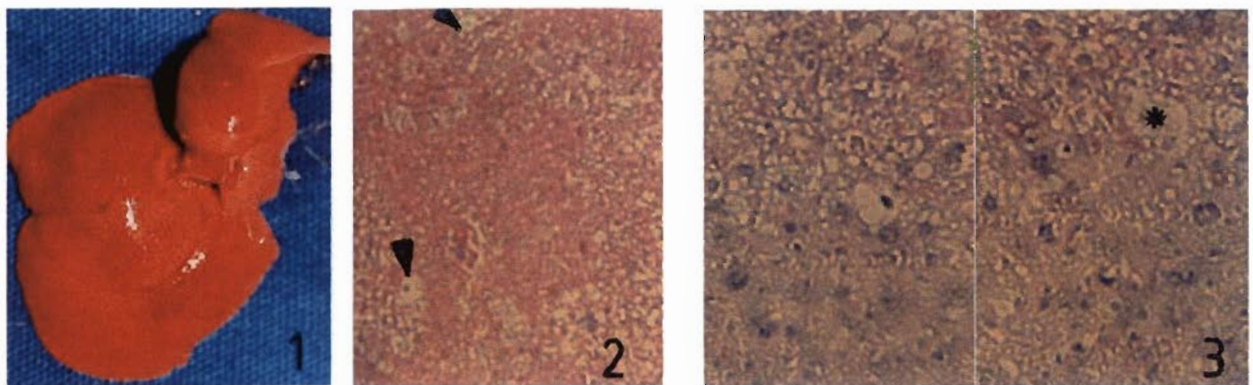
PL. II fig. F-3 : structure histologique du foie des survivants (P.A.S. x 256)

Les coupes histologiques observées montrent des lésions de nécrose aiguë en pont. La stase sanguine est assez importante vue la dilatation des veines centrolobulaires (PL. II fig. F-2 et F-3). La réaction au P.A.S. est faiblement positive (PL. II fig. F-3).

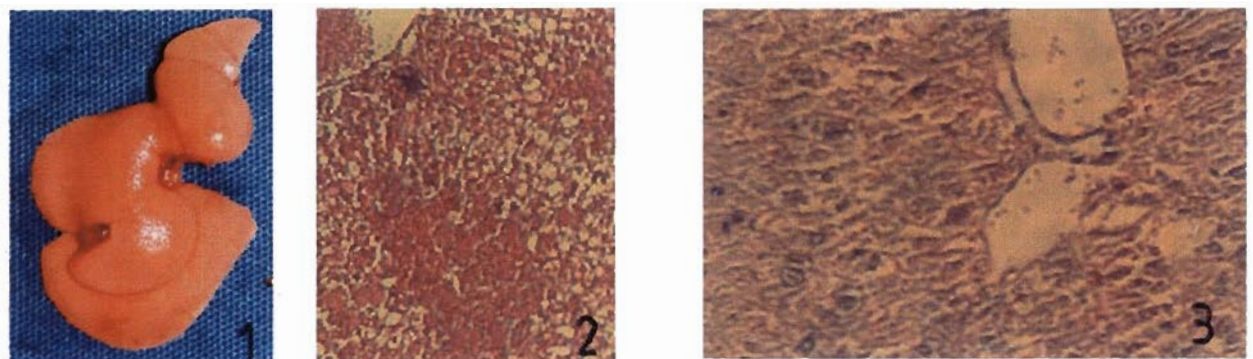
PLANCHE II



D : lot traité avec les extraits de *Nauclea latifolia* puis intoxiqué



E : lot traité avec les extraits de *Combretum glutinosum* puis intoxiqué



F : lot traité avec les extraits de *Tinospora bakis* puis intoxiqué

**PLANCHE III : PHOTOGRAPHIES RESUMANT LES OBSERVATIONS REALISEES SUR LES FOIES DES ANIMAUX DES LOTS TRAITES EN MODE CURATIF AVEC LES EXTRAITS DE PLANTES**

**PL. III G : Lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *N. latifolia***

Observations macroscopiques :

Les survivants présentent des foies granités de couleur jaune et de consistance normale. Ce sont des foies d'atrophie jaune (PL. III fig. G-1).

Histologie :

PL. III fig. G-2a : structure histologique du foie des survivants (H.E. x 104)

PL. III fig. G-2b : structure histologique du foie des survivants (H.E. x 256)

▷ : cellules clarifiées et ballonnées

▶ : aspect de cellules en nécrose éosinophile

PL. III fig. G-3 : structure histologique du foie des survivants (P.A.S. x 256)

L'observation histologique montre des lésions de nécrose hépatocytaire aiguë en pont. A côté des zones nécrosées, il y a des amas de cellules clarifiées et ballonnées. Les cellules sont surtout détruites par caryolyse ou par nécrose éosinophile. La stase veineuse est remarquable (PL. III fig. G-2a 2b) et la réaction au P.A.S. est faiblement positive.

**PL. III H : Lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *C. glutinosum***

Observations macroscopiques :

Les animaux ayant survécu présentent des foies granités de couleur jaune (PL. III fig. H-1)

Histologie :

PL. III fig. H-2a : structure histologique du foie des survivants (H.E. x 156)

PL. III fig. H-2b : structure histologique du foie des survivants (H.E. x 256)

▶ : noyaux hypertrophiques réactionnels

▷ : cellules ballonnées

PL. III fig. H-3 : structure histologique du foie des survivants (P.A.S. x 156)

La nécrose est aiguë et est en pont. Des amas de cellules ballonnées mêlées à des cellules nécrosées sont le plus souvent observés à côté des zones nécrotiques (PL. III fig. H-2a et 2b). Des hépatocytes proches des zones lésées présentent une hypertrophie nucléaire compensatrice. La réaction au P.A.S. est très peu positive (PL. III fig. H-3).

### **PL. III I : Lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *T. bakis***

#### Observations macroscopiques :

Les animaux ayant survécu présentent des foies d'aspect granité et de couleur légèrement jaune (PL. III fig. I-1).

#### Histologie :

PL. III fig. I-2 : structure histologique du foie des survivants (H. E. x 256)

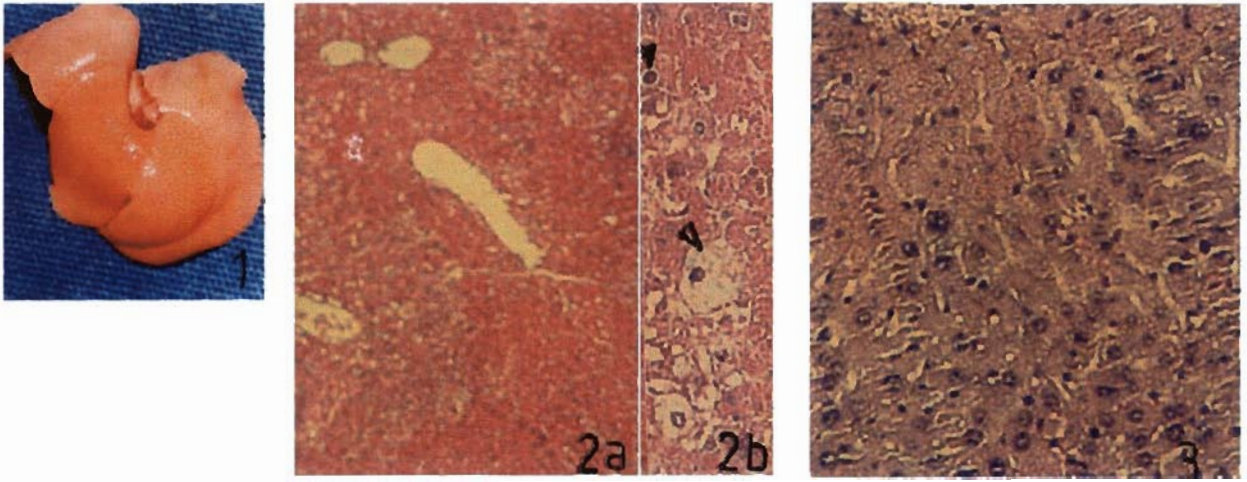
▶ : nécrose éosinophile

PL. III fig. I-3 : structure histologique du foie des survivants (P.A.S. x 256)

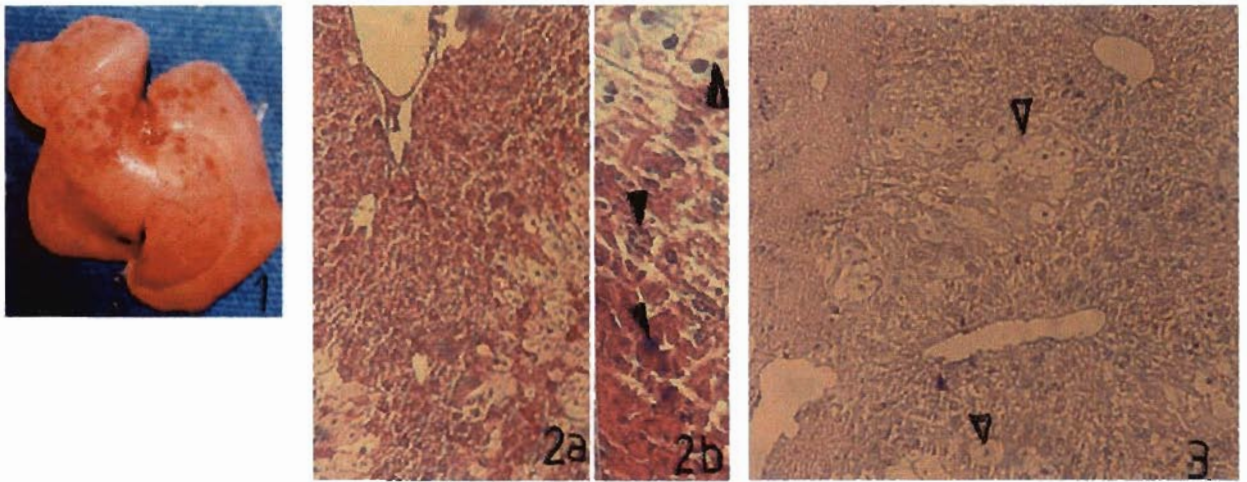
La nécrose est massive. Les cellules nécrosées sont caryorexiques et caryopycnotiques (PL. III fig. I-2). De nombreuses cellules ballonnées se trouvent mêlées aux cellules nécrosées (PL. III fig. I-3). La stéatose microvacuolaire y est également remarquable (PL. III fig. I-2). La réaction au P.A.S. est faiblement positive (PL. III fig. I-3).



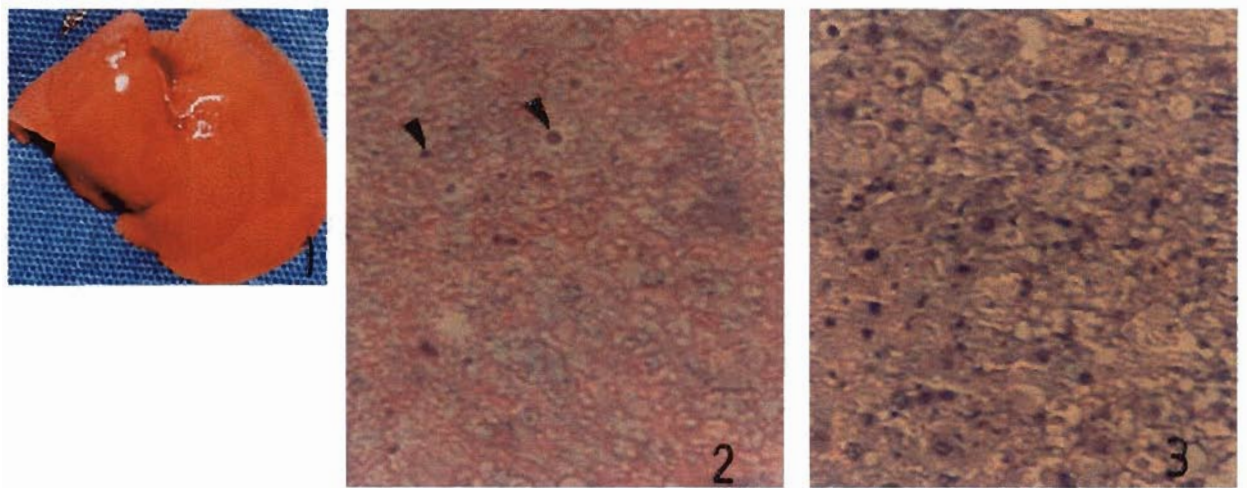
PLANCHE III



G : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *Nauclea latifolia*



H : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *Combretum glutinosum*



I : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *Tinospora bakis*

## II – B - DISCUSSION

L'injection intrapéritonéale d'une dose unique de  $\text{CCl}_4$  de l'ordre de 0,1 ml/Kg p.c. de souris entraîne au bout de 24 heures la mort de tous les animaux du lot témoin intoxiqué. L'examen histologique des foies des animaux montre que la mort est liée à l'altération massive provoquée par le toxique sur cet organe.

Les foies des animaux ayant survécu à l'intoxication grâce à l'administration des extraits de plantes présentent des lésions moindres que celles observées sur les foies des animaux morts à la suite de l'intoxication. La nécrose hépatique bien que systématisée n'aboutit pas à une désorganisation complète de l'organisation histologique du foie telle qu'observée chez les animaux morts. L'aspect de foie d'atrophie jaune le plus souvent observé est caractéristique de foies ayant subi une atteinte toxique (KOLB, 1975). La faible positivité de la réaction au P.A.S. traduit une raréfaction des glycoprotéines ou du glycogène hépatique chez ces animaux. Ce qui est caractéristique de l'intoxication au  $\text{CCl}_4$  (MARTIN et FELDMANN, 1983).

Les modes d'administration préventive ou curative n'entraînent pas des variations notoires dans la structure histologique des foies des animaux ayant survécu car les lésions de nécrose sont partout aiguës et systématisées. Il faut cependant noter que la clarification cellulaire et la stase veineuse minime observées sur le foie de certains animaux du lot témoin traité avec le solvant de dilution du  $\text{CCl}_4$  sont à mettre au compte d'un effet solvant direct que suspectent des travaux dont FLEURENTIN et JOYEUX (1990) font échos. Ces lésions sont ici des lésions à minima car ce sont des lésions de clarification cellulaire et de stéatose microvacuolaire. Elles sont le plus souvent anodines et réversibles (FELDMANN, 1989). Elles pourraient être négligées dans la mesure où l'aspect macroscopique de ces foies est normal.

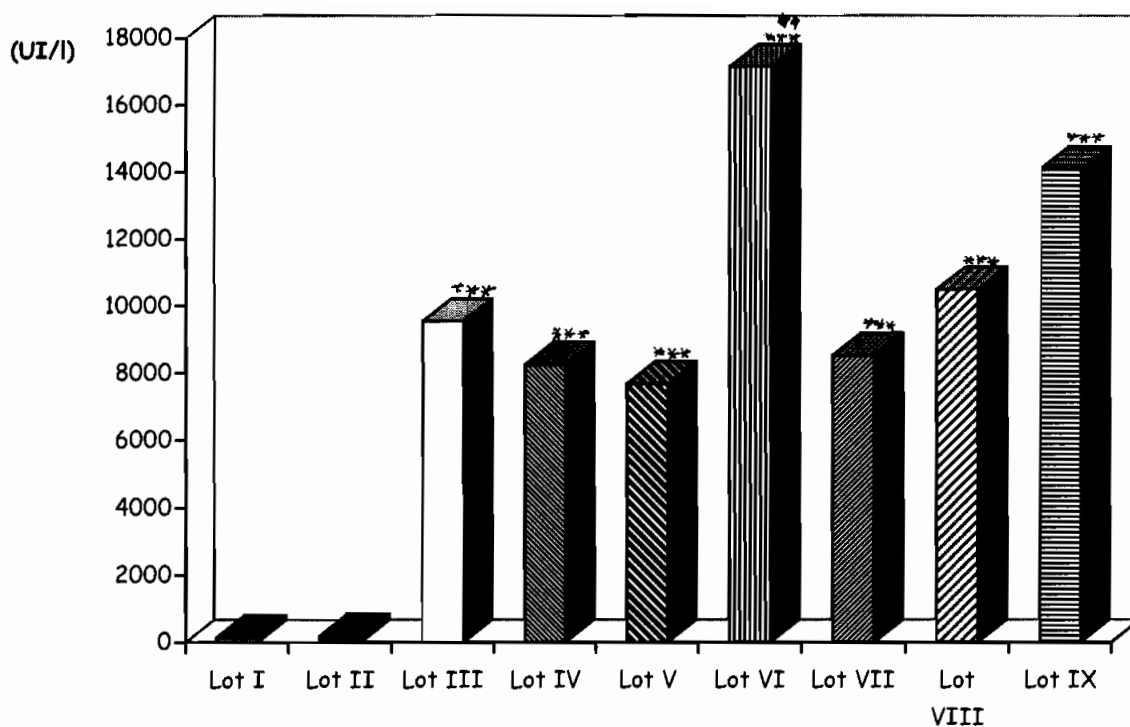
## **CHAPITRE II - LE TEST D'ACTION PREVENTIVE ET CURATIVE DES DIFFERENTS EXTRAITS DE PLANTES FACE A UNE INTOXICATION AIGUE AU CCl<sub>4</sub>**

### **I - VARIATIONS DU TAUX DES TRANSAMINASES SERIQUES**

Selon le protocole mis en place, l'étude de la variation du taux des transaminases sériques porte sur la GOT et la GPT. Les différents lots constitués à cet effet subissent les traitements appropriés. Vingt-quatre heures après, les animaux sont sacrifiés et les échantillons de sang recueillis ont servi au dosage de ces transaminases. Les résultats obtenus sont exprimés en Unités Internationales par litre (UI/l) et sont représentés sous forme de moyennes plus ou moins écart-types pour les différents lots.

#### **I – A – RESULTATS**

Les résultats du dosage des transaminases sériques (moyennes  $\pm$  écart types) sont représentés sous forme d'histogrammes (figures 5 et 6).



**Figure 5 :** Variation du taux du GOT chez la souris N.M.R.I. mâle 24 heures après les traitements

Légende :

\*\*\* : résultat significativement différent de ceux des lots témoins normal et traité à l'huile d'olive ( $p < 0,001$ )

\*\* : résultat significativement différent de celui du lot témoin intoxiqué ( $p < 0,01$ )

Lot I : lot témoin normal (non intoxiqué non traité)

Lot II : lot témoin traité à l'huile d'olive

Lot III : lot témoin intoxiqué

Lot IV : lot traité avec les extraits de *N. latifolia* puis intoxiqué

Lot V : lot traité avec les extraits de *C. glutinosum* puis intoxiqué

Lot VI : lot traité avec les extraits de *T. bakis* puis intoxiqué

Lot VII : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *N. latifolia*

Lot VIII : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *C. glutinosum*

Lot IX : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *T. bakis*



Comme le montre la figure 5, l'administration d'une dose unique de  $\text{CCl}_4$  de l'ordre de  $25\mu\text{l}/\text{Kg}$  p.c. souris entraîne au bout de 24 heures une élévation très significative du taux du GOT du lot témoin intoxiqué ( $9568,7 \pm 118,97$  UI/l) par rapport à ceux des lots témoins normal et traité à l'excipient de dilution du  $\text{CCl}_4$  (huile d'olive) ( $p < 0.001$ ). L'administration des extraits de plantes tant en mode préventif que curatif n'entraîne pas une diminution statistiquement significative du taux du GOT des animaux traités par rapport à celui des animaux du lot témoin intoxiqué. Des tendances à une baisse de ce taux existent et sont observées pour les lots suivants :

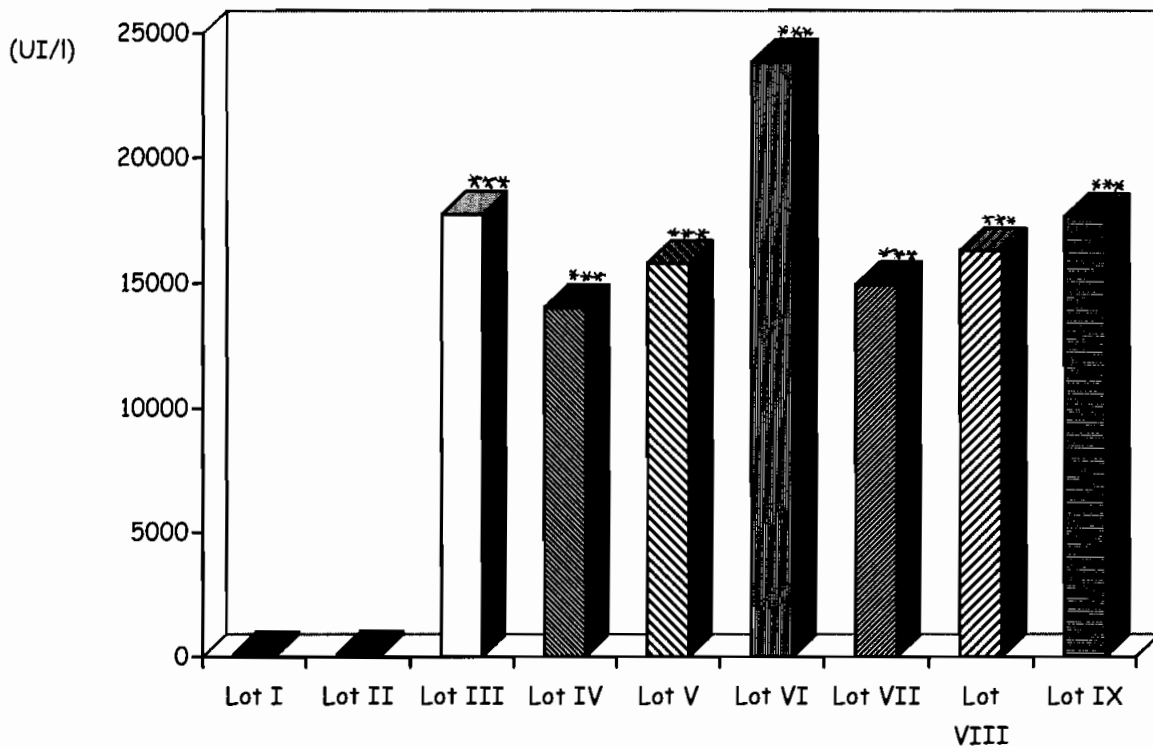
- lot traité en mode préventif avec les extraits de *N. latifolia* ( $8238,3 \pm 4734,4$  UI/l),
- lot traité en mode curatif avec les extraits de *N. latifolia* ( $8518,3 \pm 3560,4$  UI/l),
- lot traité en mode préventif avec les extraits de *C. glutinosum* ( $7666,7 \pm 3566,8$  UI/l).

Les lots traités avec les extraits de *T. bakis* présentent des taux du GOT supérieurs à ceux de tous les autres lots ( $17150 \pm 5612,4$  UI/l en mode préventif et  $14083 \pm 3032,8$  UI/l en mode curatif). Ils marquent d'ailleurs une différence statistiquement significative avec le taux du GOT du lot témoin intoxiqué ( $p < 0,01$ ) si les extraits de *T. bakis* sont administrés en mode préventif. Les taux du GOT des lots traités avec les extraits de *N. latifolia* et de *C. glutinosum* sont significativement plus bas que ceux des lots traités avec les extraits de *T. bakis*.

- En mode préventif, les taux du GOT des lots traités avec les extraits de *N. latifolia* ou de *C. glutinosum* sont plus bas que ceux des lots traités avec les extraits de *T. bakis* en mode préventif ( $P < 0,001$ ) et en mode curatif ( $P < 0,05$ ).

- En mode curatif les lots traités avec les extraits de *N. latifolia* ou de *C. glutinosum* sont plus bas que celui du lot traité avec les extraits de *T. bakis* en mode préventif ( $P < 0,01$ ). Seul le lot traité en mode curatif avec les extraits de *N. latifolia* présente un taux significativement plus bas que celui du lot traité avec les extraits de *T. bakis* en mode curatif.

Pour une même plante, il n'y a pas de différence notable entre les modes d'administration préventive et curative quant aux résultats obtenus. Aux doses utilisées, les modes d'administration retenus n'auraient pas d'influence sur l'hépatotoxicité induite.



**Figure 6 : Variation du taux du GPT chez la souris N.M.R.I. mâle 24 heures après les traitements**

Légende :

\*\*\* : résultat significativement différent de ceux des lots témoin normal et traité à l'huile d'olive ( $p < 0,001$ )

Lot I : lot témoin normal (non intoxiqué non traité)

Lot II : lot témoin traité à l'huile d'olive

Lot III : lot témoin intoxiqué

Lot IV : lot traité avec les extraits de *N. latifolia* puis intoxiqué

Lot V : lot traité avec les extraits de *C. glutinosum* puis intoxiqué

Lot VI : lot traité avec les extraits de *T. bakis* puis intoxiqué

Lot VII : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *N. latifolia*

Lot VIII : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *C. glutinosum*

Lot IX : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *T. bakis*

La figure 6 montre également que 24 heures après l'injection intrapéritonéale d'une dose unique de  $\text{CCl}_4$ , il se produit une élévation significative du taux du GPT sérique ( $17733 \pm 5111$  UI/l) ( $P < 0,001$ ). Dans les mêmes conditions le lot traité à l'huile d'olive, excipient de dilution du  $\text{CCl}_4$  présente des valeurs physiologiques normales. Tout comme pour le GOT, l'administration préventive ou curative des extraits de plantes n'entraîne aucune réduction statistiquement significative du taux du GPT des lots tests par rapport au taux du GPT du lot témoin intoxiqué. Les tendances à la baisse du taux du GPT ne sont observées que pour les lots traités avec les extraits de *N. latifolia* ( $14000 \pm 7594,7$  UI/l en mode préventif et  $14900 \pm 6979,7$  UI/l en mode curatif) ou de *C. glutinosum* ( $15775 \pm 5079,3$  UI/l en mode préventif et  $16267 \pm 1936,7$  UI/l en mode curatif)

Les lots traités avec les extraits de *T. bakis* présentent des élévations du taux du GPT par rapport à celui des autres lots traités avec les extraits de plantes ( $17150 \pm 5612,4$  UI/l en mode préventif et  $17633 \pm 4698,4$  UI/l en mode curatif). Ces élévations, bien que non significatives par rapport au résultat du lot témoin intoxiqué, le deviennent entre le lot traité en mode préventif avec les extraits de *T. bakis* et les lots suivants :

- lots traités avec les extraits de *N. latifolia* en mode préventif ( $p < 0,01$ ) et curatif ( $p < 0,05$ )
- lots traités avec les extraits de *C. glutinosum* en mode préventif ( $p < 0,05$ ) et curatif ( $p < 0,05$ ).

Pour le GPT et pour une même plante, les modes d'administration préventive et curative des extraits n'auraient également pas d'influence notable sur leur activité. On note cependant une tendance à la baisse du taux de GPT du lot traité en curatif avec les extraits de *T. bakis* par rapport au lot traité en préventif avec les mêmes plantes.

## I – B – DISCUSSION

L'intoxication au  $\text{CCl}_4$  se définit par un syndrome de cytolyse hépatique (MARTIN et FELDMANN, 1983, CABANNE et BONENFANT, 1986, HOCHER et al, 1995). Cette atteinte toxique se traduit par une élévation significative des marqueurs biochimiques caractéristiques de ce syndrome (les transaminases sériques) par rapport à la normale (HARTMANN, 1971 ; FLEURENTIN et JOYEUX, 1990 ; DIAZ et al., 1990). Dans le

présent cas, l'élévation très significative du taux des transaminases sériques (surtout GPT) du lot témoin intoxiqué par rapport aux lots témoin normal et témoin traité à l'excipient de dilution du  $\text{CCl}_4$  ( $p < 0,001$ ) serait alors synonyme d'une cytolyse hépatique. L'administration des extraits de plantes tant en mode préventive que curative n'a pas abouti à une inhibition significative des transaminases. Cela peut ne pas permettre d'affirmer ici et de façon irréfutable l'existence d'un effet antitoxique des extraits de plantes aux doses utilisées. Cependant, les tendances à la baisse du taux de transaminases qui sont observées pour les lots traités avec les extraits de *N. latifolia* et de *C. glutinosum* pourraient être prises en compte car la composition chimique des organes de ces deux plantes militeraient en faveur de leurs utilisations comme substances hépatoprotectrices à activité antitoxique. Entre autres substances, les écorces de racines de *N. latifolia* contiennent des saponosides, des coumarines (ombelliférone) et des tanins (SOURABIE, 1993). Sur des systèmes de cellules isolées en culture, HIKINO (1983) a obtenu des résultats positifs contre l'intoxication au  $\text{CCl}_4$  en utilisant des saponosides telles que la glycyrrhizine et de l'ombelliférone isolée des écorces de *Artemisia capillaris*. Les tanins sont connus comme étant des piègeurs de radicaux libres et revêtent de ce fait des potentialités dans l'inhibition de la peroxydation lipidique (BRUNETON, 1993). Ils pourraient alors être indiqués comme substances hépatoprotectrices contre l'intoxication au  $\text{CCl}_4$ . Les feuilles de *C. glutinosum* contiennent des hétérosides flavonoïques, des anthocyanosides (leucocyanidol et leucodelphinidol) et des tanins (acides galliques, ellagiques et féruliques) (FORTIN et al. 1990). BRUNETON (1993) indique que les flavonoïdes et les anthocyanes sont également des piègeurs de radicaux libres formés dans diverses circonstances. Ils réagissent avec eux et empêchent la dégradation liée à leur réaction avec les phospholipides membranaires. La tendance à la baisse des taux de transaminases pour les lots traités avec les extraits de *N. latifolia* et *C. glutinosum* est assimilable à une activité hépatoprotectrice dirigée contre l'intoxication au  $\text{CCl}_4$  chez la souris N.M.R.I. Si les résultats des traitements par ces extraits de plantes demeurent masqués, cela peut être lié à une faiblesse des doses d'administration.

Les administrations des extraits de *T. bakis* n'entraînent pas de diminution du taux des transaminases. Les traitements avec les extraits de *T. bakis* entraîneraient une exacerbation de l'effet du tétrachlorure de carbone. Le taux de GOT du lot traité en mode préventif avec les extraits de cette plante est même significativement supérieur ( $p < 0,01$ ) au taux de GOT du lot témoin intoxiqué. Les principes chimiques révélés par le screening phytochimique élargi

effectué par SOME (1992) sur les racines de cette plante ne laisseraient pas présager d'une telle situation. Elles renfermeraient entre autres substances des tanins, des saponosides, des coumarines et des anthocyanosides qui sont reconnues comme étant des piègeurs de radicaux libres par BRUNETON (1993). Alors, force est de noter avec SERRANO (1990) qu'une plante ou son "totum" n'a pas obligatoirement les mêmes effets que ceux que laisserait supposer la nature de ces constituants. L'activité d'un extrait végétal résulte d'interactions étriquées entre ses différents constituants plutôt que de la somme algébrique de l'activité de isolée de chacun d'eux. Alors l'activité d'une plante entière est souvent différente de celle que laisserait supposer la somme des activités respectives de chacun de ses constituants. C'est une telle situation qui pourrait expliquer l'activité obtenue avec les extraits de *T. bakis*.

Il faut noter que l'effet isolé d'un certain nombre de principes actifs peut être connu. Mais si ces principes se trouvent associés dans un même extrait végétal, ils peuvent soit s'annuler, soit se combattre ou se conforter, soit se potentialiser ou se corriger mutuellement pour donner naissance à l'activité de la plante entière. Ces interactions dépendent d'une part de la nature des principes contenus dans l'extrait et d'autre part de leur concentration.

En tout état de cause, comme l'administration des extraits de *T. bakis* provoquent une élévation du taux des transaminases sériques, ils ne seraient pas de bonnes substances hépatoprotectrices aux doses ici utilisées. Ils provoqueraient une exacerbation de l'effet du tétrachlorure de carbone.

## II - OBSERVATIONS MACROSCOPIQUES ET ETUDE HISTOLOGIQUE DU FOIE DES ANIMAUX

### II – A – RESULTATS

#### PLANCHE IV : PHOTOGRAPHIES RESUMANT LES OBSERVATIONS REALISEES SUR LES FOIES DES ANIMAUX DES LOTS TEMOINS

##### **PL. IV A : Lot témoin non intoxiqué non traité**

###### Observations macroscopiques :

Les foies des animaux sacrifiés présentent un aspect macroscopiquement normal (PL. IV fig. A-1).

###### Histologie :

PL. IV fig. A-2a : structure histologique du foie normal. (H. E. x 256)

PL. IV fig. A-2b : structure histologique du foie normal. (H. E. x 736)

PL. IV fig. A-3 : structure histologique du foie normal (P.A.S. x 736)

▶ : réaction au P.A.S. positive

L'organisation histologique du foie des animaux est celle d'un foie normal (PL. IV fig. A-2a et 2b). Les hépatocytes sont disposés en travées autour des veines centrolobulaires. La réaction au P.A.S. est positive et indique la présence de glycogène ou de glycoprotéines dans les cellules (PL. IV fig. A-3).

##### **PL. IV B : Lot témoin traité avec l'excipient de dilution CCl<sub>4</sub>**

###### Observations microscopiques :

Les foies présentent un aspect normal (PL. IV fig. B-1a et 1b).

###### Histologie :

PL. IV fig. B-2 : structure histologique du foie des animaux (H. E. x 256)

PL. IV fig. B-3a et 3b et 3c : structure histologique du foie des animaux (PAS x 256)

e.p. : espace porte  
▶ : stase veineuse

L'observation histologique montre la présence de stase veineuse à minima (PL. IV fig. B-2, B-3b et 3c). La réaction au P.A.S. est positive (PL. IV fig. B-3a) mais certains animaux présentent un foie aux hépatocytes clarifiés (PL. IV fig. B-3b) accompagnés d'une réaction au P.A.S. beaucoup plus marquée autour des espaces portes (PL. IV fig. B-3c).

### **PL. IV C : Lot témoin intoxiqué**

#### Observations macroscopiques :

L'aspect macroscopique des foies des animaux est celui de foies d'atrophie rouge. Ils sont granités et rougeâtres (PL. IV fig. C-1a et C-1b).

#### Histologie :

PL. IV fig. C-2a : structure histologique du foie des animaux témoins intoxiqués  
(H.E. x 104)

PL. IV fig. C-2b et 2c : structure histologique du foie des animaux témoins intoxiqués  
(H.E. x 256)

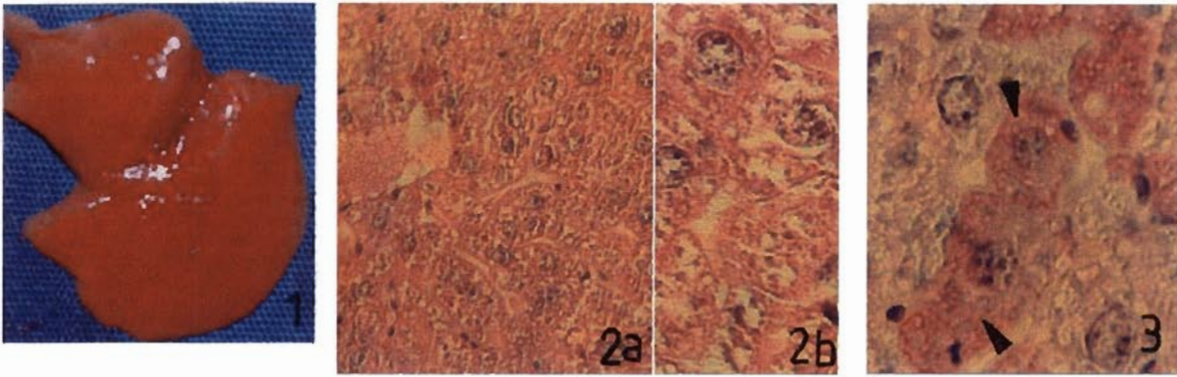
▷ : Cellules ballonnées

PL. IV fig. C-3 : structure histologie du foie des animaux témoins intoxiqués (P.A.S. x 736)

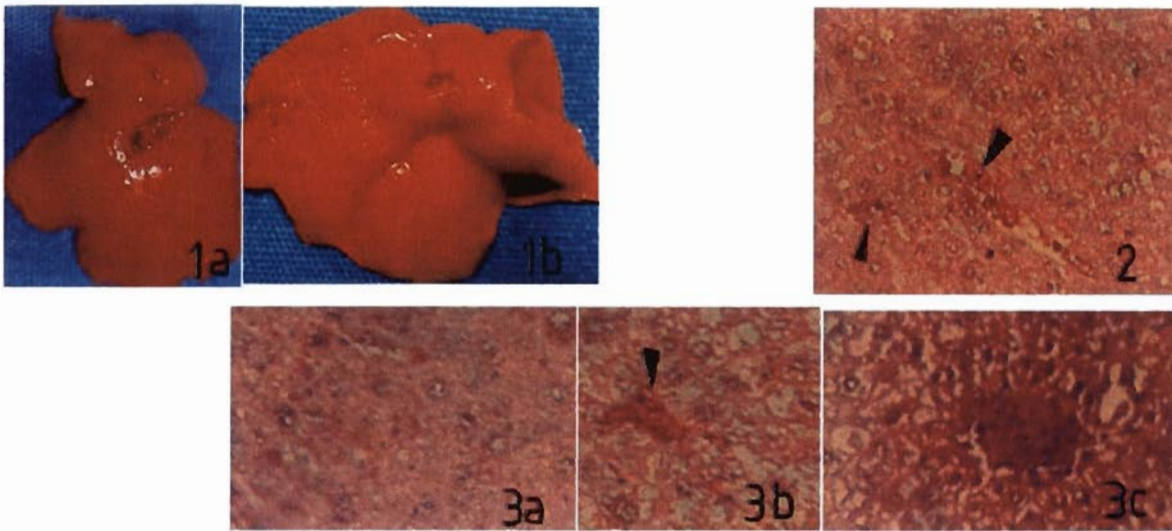
Les animaux présentent des foies en état de nécrose systématisée. Les cellules nécrosées sont caryorrhexiques et caryopycnotiques. Autour des zones nécrotiques, on trouve le plus souvent des cellules ballonnées. Les veines centrolobulaires dilatées indiquent une stase veineuse (PL. IV fig. C-2a, 2b et 2c). La réaction au P.A.S. est positive (PL. IV fig. C-3).



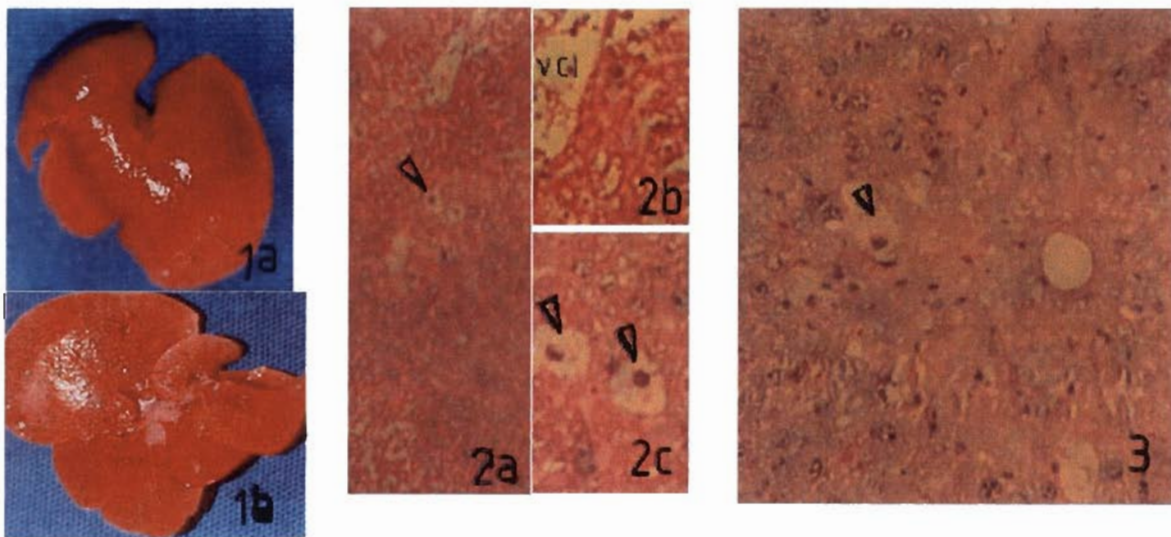
PLANCHE IV



A : lot témoin normal (non intoxiqué, non traité)



B : lot témoin traité avec l'huile d'olive



C : lot témoin intoxiqué avec le tétrachlorure de carbone



**PLANCHE V : PHOTOGRAPHIES RESUMANT LES OBSERVATIONS REALISEES SUR LES FOIES DES ANIMAUX DES LOTS TRAITES EN MODE PREVENTIF AVEC LES EXTRAITS DE PLANTES**

**PL. V D : Lot traité avec les extraits de *N. latifolia* puis intoxiqué**

Observations macroscopiques :

Les animaux présentent des foies à l'aspect sub-normal. La décoloration et l'aspect granité paraissent peu marqués (PL. V fig. D-1).

Histologie :

PL. V fig. D-2 : structure histologique des foies des animaux (H.E. x 256)

PL. V fig. D-3a : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. x 104)

PL. V fig. D-3b : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. x 256)

Les animaux présentent des foies avec des lésions de nécrose systématisée parfois en pont (PL. V fig. D-3a). A la lisière des zones nécrotiques se trouvent disséminées des cellules ballonisées. La dilatation veineuse est peu marquée (PL. V fig. D-2). Les zones non nécrosées présentent une réaction positive au P.A.S. (PL. V fig. D-3b).

**PL. V E : Lot traité avec les extraits de *C. glutinosum* puis intoxiqué**

Observations macroscopiques :

Les animaux présentent des foies à l'aspect sub-normal. Les bordures des lobes hépatiques sont le plus souvent décolorés (PL. V fig. E-1).

Histologie :

PL. V fig. E-2 : structure histologique des foies des animaux (H.E. x 256)

PL. V fig. E-3 : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. x 104)

La stase veineuse est minimale et les lésions de nécrose parfois en pont sont systématisées. La réaction au P.A.S. est positive pour les hépatocytes des zones demeurées intactes (PL. V fig. E-3).

**PL. V F : Lot traité avec les extraits de *T. bakis* puis intoxiqué**

Observations macroscopiques :

Les animaux présentent des foies granités de couleur jaune. Ce sont des foies d'atrophie jaune (PL. V fig. F-1).

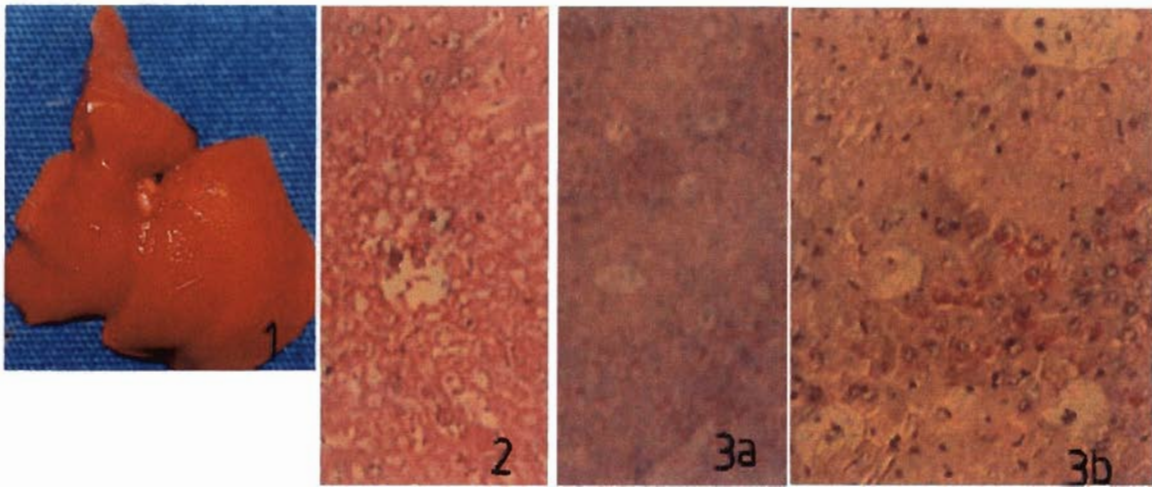
Histologie :

PL. V fig. F-2 : structure histologique des foies des animaux (H.E. x 256)

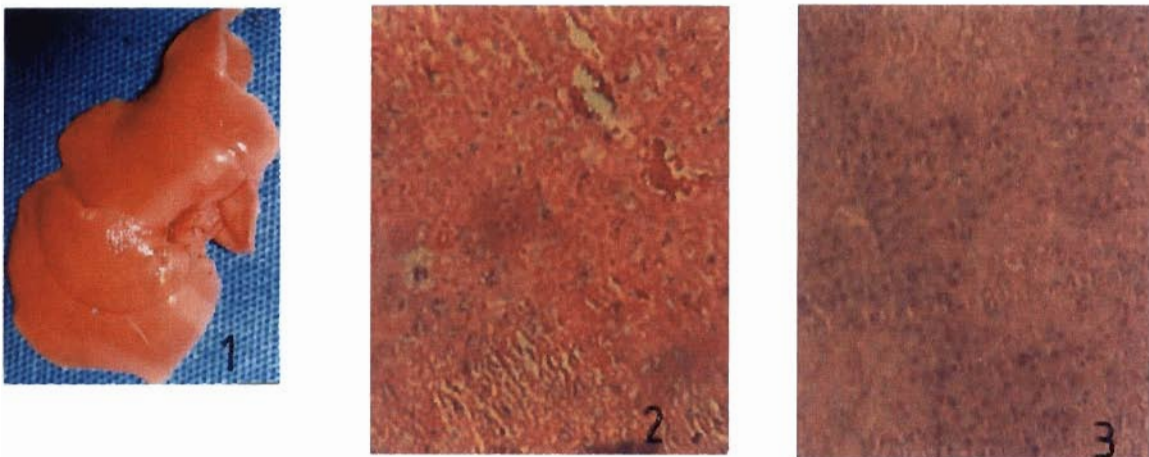
PL. V fig. F-3 : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. x 256)

La stase veineuse est assez importante et les lésions de nécrose parfois en pont sont systématisées. La ballonnisation cellulaire est rare. Autour des zones de nécrose se trouvent des hépatocytes présentant une hypertrophie nucléaire compensatrice. La réaction au P.A.S. est très peu positive.

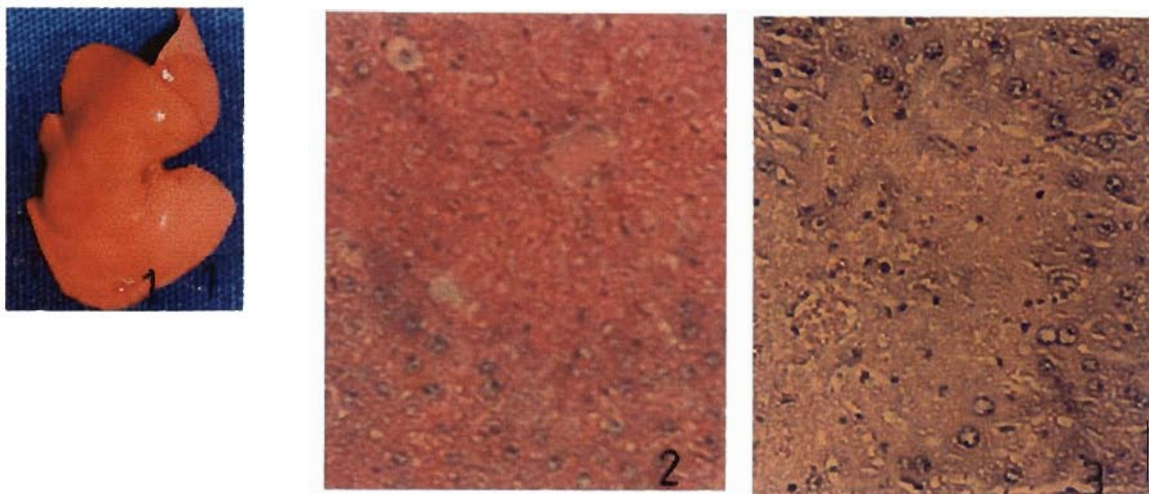
PLANCHE V



D : lot traité avec les extraits de *Nauclea latifolia* puis intoxiqué



E : lot traité avec les extraits de *Combretum glutinosum* puis intoxiqué



E : lot traité avec les extraits de *Tinospora bakis* puis intoxiqué

**PLANCHE VI : PHOTOGRAPHIES RESUMANT LES OBSERVATIONS REALISEES SUR LES FOIES DES ANIMAUX DES LOTS TRAITES EN MODE CURATIF AVEC LES EXTRAITS DE PLANTES**

**PL. VI G : Lot traité intoxiqué puis traité avec les extraits de *N. latifolia***

Observations macroscopiques :

Les animaux présentent des foies de couleur jaune et d'aspect granité (PL. VI fig. G-1).

Histologie :

PL. VI fig. G-2a : structure histologique des foies des animaux (H.E. x 256)

PL. VI fig. G-2b : structure histologique des foies des animaux (H.E. x 736)

▷ : corps éosinophile intracytoplasmique

▶ : microvacuole de stéatose

PL. VI fig. G-3 : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. x 256)

Les foies présentent des lésions de nécrose systématisée qui sont parfois en pont. Au voisinage des zones nécrotiques, les hépatocytes présentent une stéatose microvacuolaire (PL. VI fig. G-2a et 2b). La réaction au P.A.S. est faiblement positive dans les zones où l'architecture hépatique est intacte. Elle est marquée et diffuse dans les zones nécrotiques (PL. VI fig. G-3).

**PL. VI H : Lot traité intoxiqué puis traité avec les extraits de *C. glutinosum***

Observations macroscopiques :

Les animaux présentent des foies d'aspect sub-normal (PL. VI fig. H-1).

Histologie :

PL. VI fig. H-2 : structure histologique des foies des animaux (H.E. x 256)

PL. VI fig. H-3a : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. x 256)

PL. VI fig. H-3b : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. x 736)

Les coupes de foie observées présentent des lésions de nécrose systématisée. Les cellules meurent par caryorrhexie ou par caryopycnose. La stase vasculaire y est presque

absente (PL. VI fig. H-2). Les zones parenchymateuses non nécrosées présentent une stéatose microvacuolaire et une hypertrophie nucléaire compensatrice. La réaction au P.A.S. est faiblement positive (PL. VI fig. H-3a et 3b).

**PL. VI I : Lot traité intoxiqué puis traité avec les extraits de *T. bakis***

Observations macroscopique :

Les animaux présentent des foies d'aspect livide qui indique une stase (PL. VI fig. I-1).

Histologie :

PL. VI fig. I-2 : structure histologique des foies des animaux (H.E. x 256)

\* : zone de dégénérescence vacuolaire

▶ : stase veineuse centrolobulaire

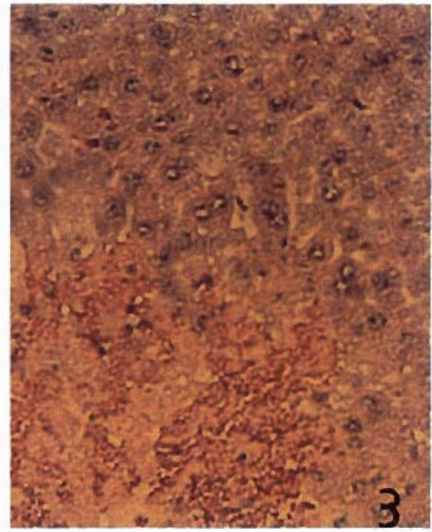
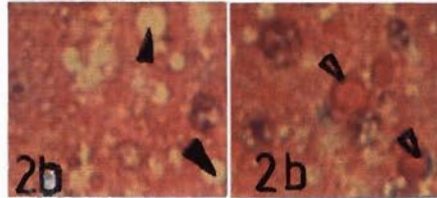
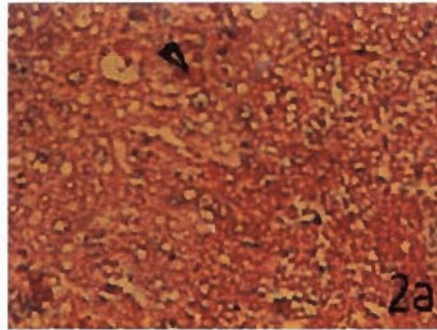
PL. VI fig. I-3a : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. x 256)

PL. VI fig. I-3b : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. x 736)

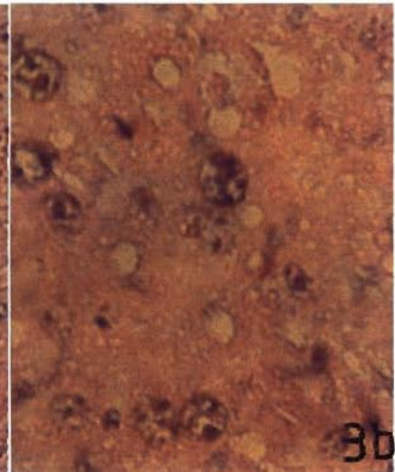
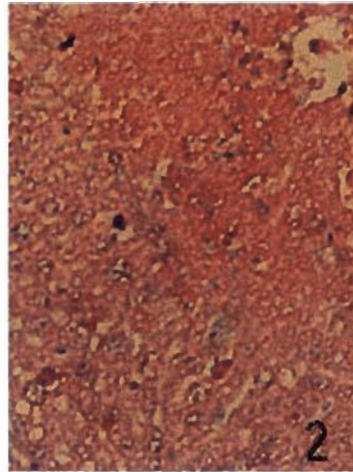
Les foies présentent des lésions de nécrose systématisée parfois en pont (PL. VI fig. I-2). Les hépatocytes nécrosés sont caryolytiques et caryopycnotiques. Les régions adjacentes aux zones nécrotiques présentent une hypertrophie nucléaire compensatrice et des réactions intracytoplasmiques positives au P.A.S. (PL. VI fig. I-3a et 3b).



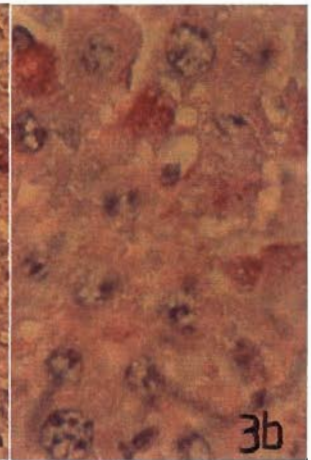
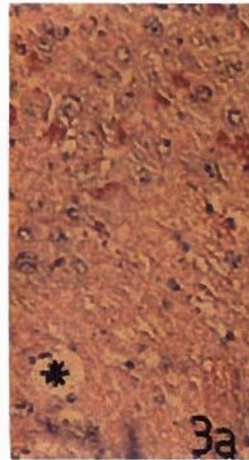
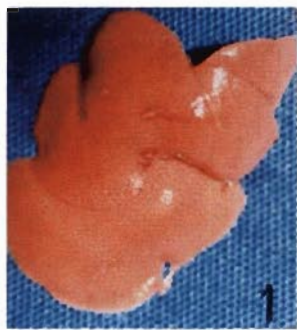
PLANCHE VI



G : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *Nauclea latifolia*



H : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *Combretum glutinosum*



I : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *Tinospora bakis*

## II – B - DISCUSSION

L'injection intrapéritonéale d'une dose unique de  $\text{CCl}_4$  de l'ordre de 0,025 ml/Kg p.c. souris entraîne au bout de 24 heures des lésions de nécrose hépatocytaire systématisée chez les animaux du lot témoin intoxiqué. Les foies des animaux traités avec les extraits de plantes présentent les mêmes topographies lésionnelles que ceux du lot témoin intoxiqué. A côté des zones nécrotiques les régions parenchymateuses qui sont restées intactes présentent néanmoins des hépatocytes aux noyaux hypertrophiques réactionnels. Les plages de nécrose plus étendues et la réaction au P.A.S. beaucoup moins marquée dans le lot traité en mode préventif avec les extraits de *T. bakis* que dans le lot témoin intoxiqué témoigneraient ici de la relation qui existe entre le taux des transaminases et l'intensité des lésions de nécrose hépatocytaire aiguë (FLEURENTIN et JOYEUX, 1990 ; DIAZ et al.,1990).

### **CHAPITRE III - LE TEST D'ACTION CURATIVE DES TRAITEMENTS CHRONIQUES AUX EXTRAITS DE PLANTES FACE A UNE INTOXICATION AIGUE AU CCl<sub>4</sub>**

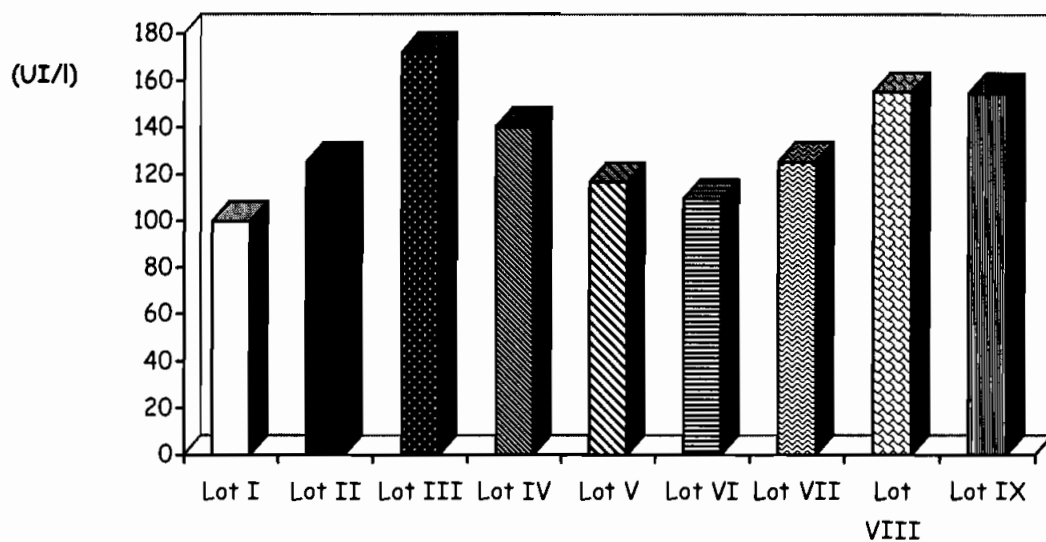
#### **I - VARIATIONS DU TAUX DES TRANSAMINASES SERIQUES**

L'étude de la variation du taux des transaminases sériques porte sur la GOT et la GPT. Vingt-quatre heures après les intoxications effectuées par des injections intrapéritonéales de doses uniques de CCl<sub>4</sub> (0,025 ml/Kg p.c. souris), les différents lots subissent des administrations chroniques d'extraits de plantes (une administration par jour pendant 7 jours). Vingt-quatre heures après les dernières administrations d'extraits de plantes, les animaux sont sacrifiés et les échantillons de sang recueillis ont servi au dosage des transaminases. Les résultats obtenus sont exprimés sous forme de moyennes plus ou moins écart-types pour les différents lots.

#### **I - A - RESULTATS**

Les résultats du dosage des transaminases sériques (moyennes  $\pm$  déviations standard) sont représentés sous forme d'histogrammes par les figures 7 et 8.





**Figure 7 : Variation du taux du GOT sérique chez la souris N.M.R.I. après 7 jours de traitement avec les extraits de plantes.**

Légende :

Lot I : lot témoin normal (non intoxiqué non traité)

Lot II : lot témoin traité avec l'huile d'olive

Lot III : lot témoin intoxiqué

Lot IV : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *N. latifolia*

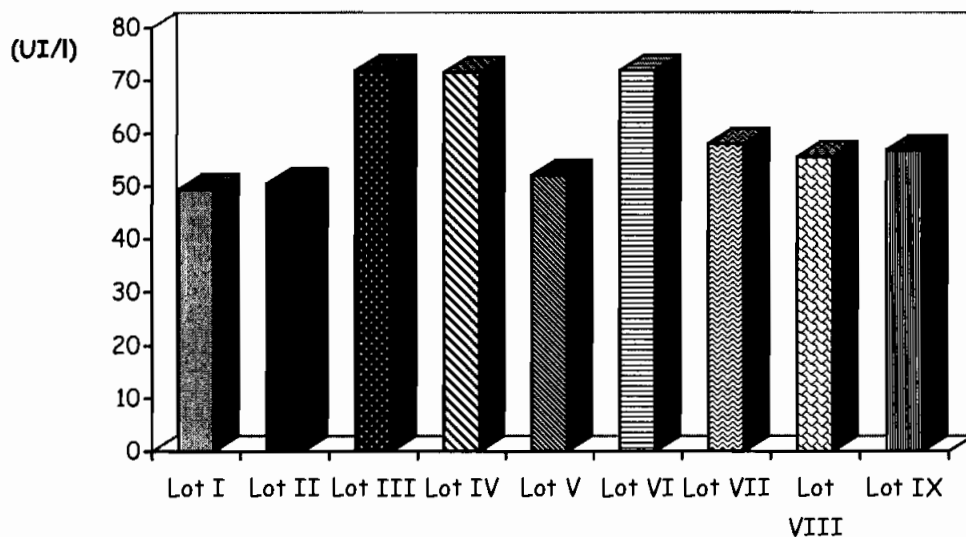
Lot V : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *C. glutinosum*

Lot VI : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *T. bakis*

Lot VII : lot témoin traité avec les extraits de *N. latifolia*

Lot VIII : lot témoin traité avec les extraits de *C. glutinosum*

Lot IX : lot témoin traité avec les extraits de *T. bakis*



**Figure 8 : Variation du taux du GPT sérique chez la souris N.M.R.I. mâle après 7 jours de traitement avec les extraits de plantes.**

Légende :

- Lot I : lot témoin normal (non intoxiqué non traité)
- Lot II : lot témoin traité avec l'huile d'olive
- Lot III : lot témoin intoxiqué
- Lot IV : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *N. latifolia*
- Lot V : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *C. glutinosum*
- Lot VI : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *T. bakis*
- Lot VII : lot témoin traité avec les extraits de *N. latifolia*
- Lot VIII : lot témoin traité avec les extraits de *C. glutinosum*
- Lot IX : lot témoin traité avec les extraits de *T. bakis*

Les différents lots expérimentaux constitués ne présentent pas de différence statistiquement significative entre leurs taux de transaminases sériques. Les lots intoxiqués puis traités avec les extraits de plantes ne présentent que de faibles différences entre leurs taux de GOT et celui du lot témoin intoxiqué. Par rapport au lot témoin intoxiqué seul le lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *C. glutinosum* présente une tendance à la baisse du taux du GPT.

Les taux de GPT des lots témoins traités avec les extraits de plantes sont comparables à ceux des lots témoins normal et traités à l'huile d'olive.

## I – B - DISCUSSION :

Sept (7) jours après l'injection d'une dose unique de  $\text{CCl}_4$  de l'ordre de  $25\mu\text{l}/\text{Kg}$  p.c., le dosage des transaminases sériques chez les souris N.M.R.I. mâles ne permet pas de déceler une différence statistiquement significative entre les différents lots d'animaux constitués. L'absence de différences notables entre les taux de transaminases du lot témoin intoxiqué et des lots témoins normal et traité avec l'excipient de dilution du  $\text{CCl}_4$  signifie que le taux de transaminases du lot témoin intoxiqué est revenu vers les valeurs normales.

Etant donné que l'élévation de l'activité sérique des transaminases du lot témoin intoxiqué est en dessous du double de la limite supérieure de la normale, les anomalies des tests biochimiques ne persisteraient pas plus de 7 jours après l'intoxication. A partir de l'étude de l'activité sérique des transaminases des différents lots constitués, une atteinte hépatique imputable à l'intoxication ne peut être ici décelée (DANAN, 1993). Les intoxications aiguës expérimentales effectuées sont donc parfaitement réversibles. Ceci se justifie par le fait que le foie possède une grande capacité intrinsèque de régénération (KOLB, 1975). En cas d'intoxication aiguë au  $\text{CCl}_4$ , la réparation commence dès la troisième heure qui suit l'intoxication (MARTIN et FELDMANN, 1983) et les valeurs des transaminases reviennent à des valeurs normales entre le cinquième et le sixième jour (FLEURENTIN et JOYEUX, 1990). L'administration chronique des extraits de plantes à des souris témoins normaux n'a pas également entraîné de modifications de l'activité des transaminases sériques. Cela signifie qu'aux doses utilisées les extraits seraient dépourvus d'effets secondaires au vu de l'activité sérique des transaminases.

## II - OBSERVATIONS MACROSCOPIQUES ET ETUDE HISTOLOGIQUE DU FOIE DES ANIMAUX

### II – A – RESULTATS

PLANCHE VII : PHOTOGRAPHIES RESUMANT LES OBSERVATIONS REALISEES SUR LES FOIES DES ANIMAUX DES LOTS TEMOINS

#### **PL. VII A : Lot témoin non intoxiqué non traité**

##### Observations macroscopiques :

Les animaux présentent des foies aux aspects macroscopiques normaux (PL. VII fig. A-1).

##### Histologie :

PL. VII fig. A-2 : structure histologique des foies des animaux (H.E. x 256)

PL. VII fig. A-3 : aspect macroscopique des foies des animaux (P.A.S. x 256)

L'organisation histologique des foies des animaux est celle d'un foie normal.

#### **PL. VII B : Lot témoin traité avec l'excipient de dilution du CCl<sub>4</sub>**

##### Observations macroscopiques :

Les animaux présentent des foies d'aspect macroscopique normal (PL. VII fig. B-1a et 1b).

##### Histologie :

PL. VII fig. B-2 : structure histologique des foies des animaux (H.E. x 256)

PL. VII fig. B-3 : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. x 256)

Les foies prélevés sur les animaux présentent une organisation histologique de foie normal. Les hépatocytes ne présentent pas de lésions observables et sont disposés en travées de Remak autour des veines centrolobulaires. Ils présentent des réactions positives avec le P.A.S.

## **PL. VII C : Lot témoin intoxiqué au CCl<sub>4</sub>**

### Observations macroscopiques :

Les animaux du lot intoxiqué présentent des foies d'aspect légèrement stasique (PL. VII fig. C-1a et 1b).

### Histologie :

PL. VII fig. C-2a : structure histologique des foies des animaux (H.E. x 256)

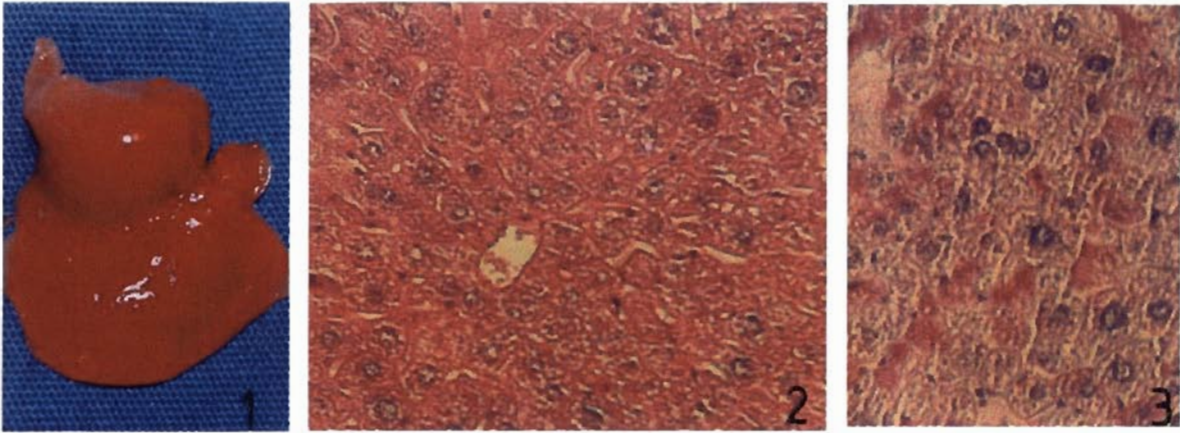
PL. VII fig. C-2b : zone de nécrose centrolobulaire (H.E. x 736)

PL. VII fig. C-3a : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. x 256)

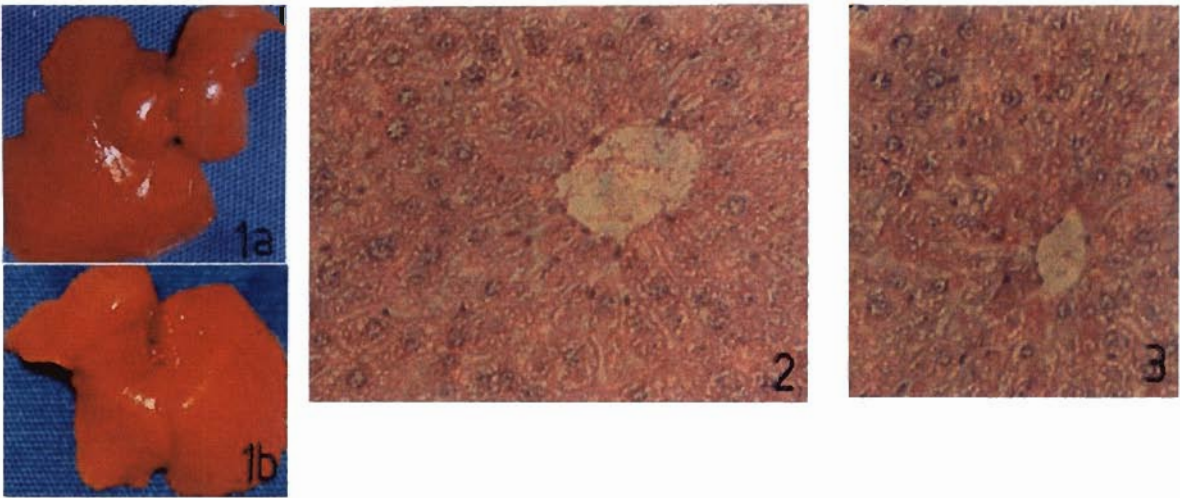
PL. VII fig. C-3b : stéatose microvacuolaire et noyaux hypertrophiques réactionnels (P.A.S. x 736)

Les coupes de foies observées présentent des lésions inflammatoires chroniques à localisation le plus souvent centrolobulaires. Les sinusoides dilatés sont l'expression d'une stase veineuse (PL. VII fig. C-2a). Les cellules nécrosées sont caryopycnotiques ou caryorrhexiques (PL. VII fig. C-2b). Au voisinage des zones inflammatoires, les hépatocytes présentent une stéatose microvacuolaire et une hypertrophie nucléaire compensatrice. La réaction au P.A.S. est faiblement positive (PL. VII fig. C-3a et 3b).

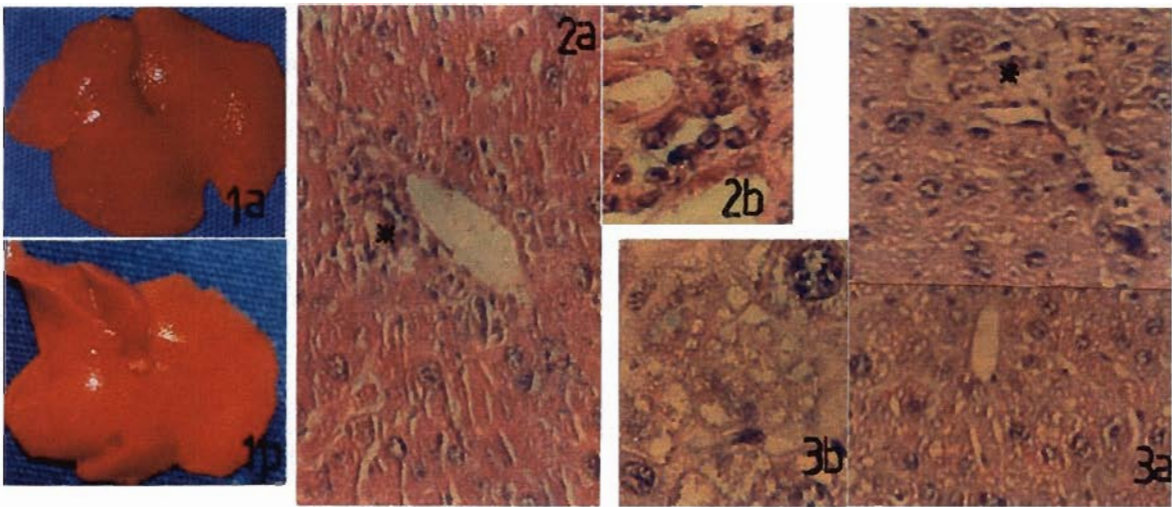
PLANCHE VII



A : lot témoin normal (non intoxiqué, non traité)



B : lot témoin traité à l'huile d'olive



C : lot témoin intoxiqué avec le tétrachlorure de carbone

**PLANCHE VIII : PHOTOGRAPHIES RESUMANT LES OBSERVATIONS REALISEES SUR LES FOIES DES ANIMAUX DES LOTS TRAITES EN MODE CURATIF AVEC LES EXTRAITS DE PLANTES**

**PL. VIII D : Lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *N. latifolia***

Observations macroscopiques :

Les animaux présentent des foies aux aspects macroscopiques quasi normaux (PL. VIII fig. D-1).

Histologie :

PL. VIII fig. D-2a : structure histologique des foies des animaux (H.E. x 256)

PL. VIII fig. D- 2b : stéatose microvacuolaire centrolobulaire et hypertrophie nucléaire compensatrice (H.E. x 736)

PL. VIII fig. D-3 : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. x 256)

► : lésion inflammatoire chronique caractérisée par l'infiltrat de polynucléaires

Les coupes de foies observées présentent des lésions de stéatose microvacuolaire situées dans les régions centrolobulaires (PL. VIII fig. 2a et b). A ces lésions de stéatose s'ajoutent parfois des lésions inflammatoires chroniques cependant peu importants (PL. VIII fig. D-3). A proximité des zones de stéatose, les hépatocytes présentent des noyaux hypertrophiques réactionnels (PL. VIII fig. D-2a et 2b). La réaction au P.A.S. est positive (PL. VIII fig. D-3).

**PL. VIII E : Lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *C. glutinosum***

Observations macroscopiques :

Les animaux présentent des foies d'aspect sub-normal car ils sont le plus souvent jaunâtres mais non granités (PL. VIII fig. E-1b).

Histologie :

PL. VIII fig. E-2a : structure histologique des foies des animaux (H.E. x 256)

PL. VIII fig. E-2b : stéatose microvacuolaire (H.E. x 736)

PL. VIII fig. E-3 : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. x 736)

► : stéatose microvacuolaire

▷ : hypertrophie nucléaire compensatrice

L'organisation histologique des foies est normale (PL. VIII fig. E-2a). Les hépatocytes sont disposés en travées de Remak et ne comportent pas des lésions majeures. Ils présentent surtout des microvacuoles lipidiques (stéatose microvacuolaire intense) et des hypertrophies nucléaires compensatrices. La réaction au P.A.S. est faiblement positive (PL. VIII fig. E-3).

#### **PL. VIII F : Lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *T. bakis***

##### Observations macroscopiques :

Les animaux présentent des foies d'aspect sub-normal (PL. VIII fig. F-1).

##### Histologie :

PL. VIII fig. F-2 : structure histologique des foies des animaux (H.E. x 256)

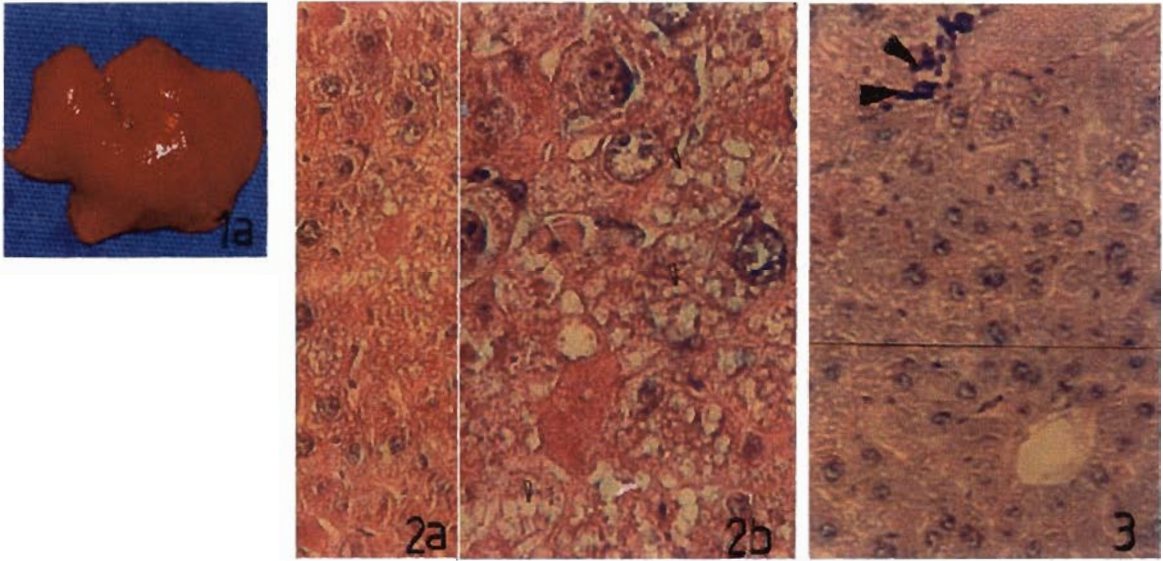
PL. VIII fig. F-3 : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. x 256)

► : foie réactionnel (infiltrat inflammatoire modéré autour des veines centrolobulaires)

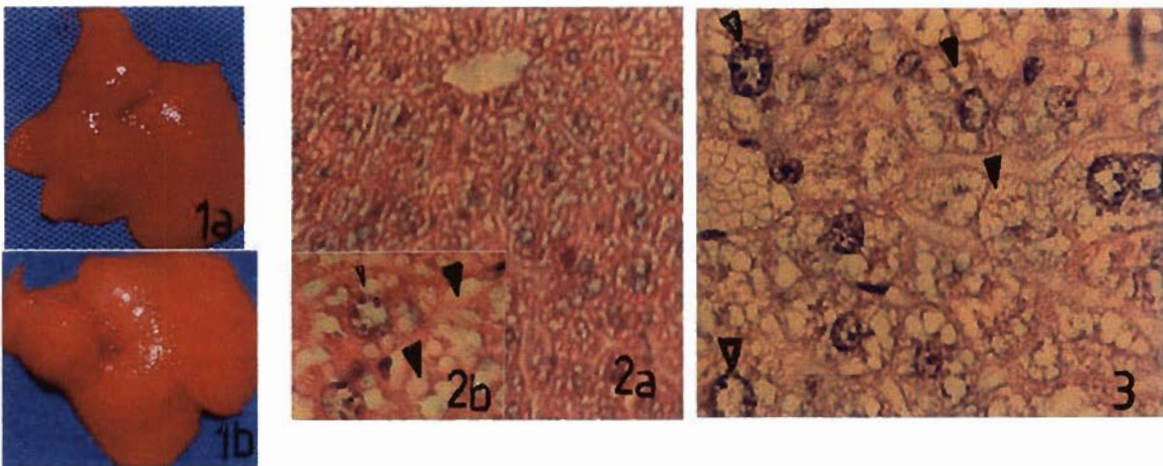
Les coupes de foies observées présentent une structure de foie réactionnel caractérisé par des lésions inflammatoires chroniques modérées situées dans les zones centrolobulaires. La réaction au P.A.S. est positive et les hépatocytes qui sont proches des zones nécrotiques présentent des hypertrophies nucléaires réactionnelles (PL. VIII fig. F-2 et F-3).



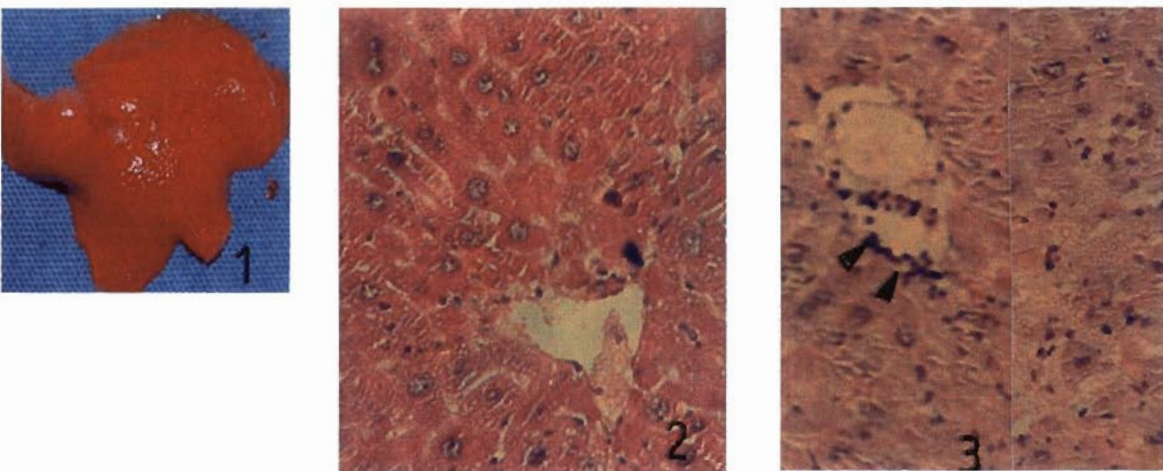
PLANCHE VIII



D : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *Nauclea latifolia*



E : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *Combretum glutinosum*



F : lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *Tinospora bakis*

**PLANCHE IX : PHOTOGRAPHIES RESUMANT LES OBSERVATIONS REALISEES SUR LES FOIES DES ANIMAUX DES LOTS TEMOINS TRAITES AVEC LES EXTRAITS DE PLANTES**

**PL. IX G : Lot témoin traité avec les extraits de *N. latifolia***

Observations macroscopiques :

Les animaux présentent des foies aux aspects macroscopiques normaux (PL. IX fig. G-1a et G-1b).

Histologie :

PL. IX fig. G-2 : structure histologique des foies des animaux (H.E. x 256)

▶ : figure de mitose

PL. IX fig. G-3 : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. x 736)

▷ : hypertrophie nucléaire réactionnelle

Les coupes de foies observées présentent l'organisation histologique typique d'un foie normal. Il existe de nombreuses cellules possédant des noyaux hypertrophiques réactionnels. Elles présentent également des figures de mitose (PL. IX fig. G-2 et G-3). La réaction au P.A.S. est remarquablement positive.

**PL. IX H : Lot témoin traité avec les extraits de *C. glutinosum***

Observations macroscopiques :

Les animaux présentent des foies aux aspects macroscopiques normaux (PL. IX fig. H-1).

Histologie :

PL. IX fig. H-2 : structure histologique des foies des animaux (H.E. x 256)

PL. IX fig. H-3 : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. x 256)

les coupes de foies observées présentent la structure histologique d'un foie normal avec des réactions positives au P.A.S.

**PL. IX I : Lot témoin traité avec les extraits de *T. bakis***

Observations macroscopiques :

Les animaux présentent des foies d'aspect macroscopiquement normal (PL. IX fig. I-1).

Histologie :

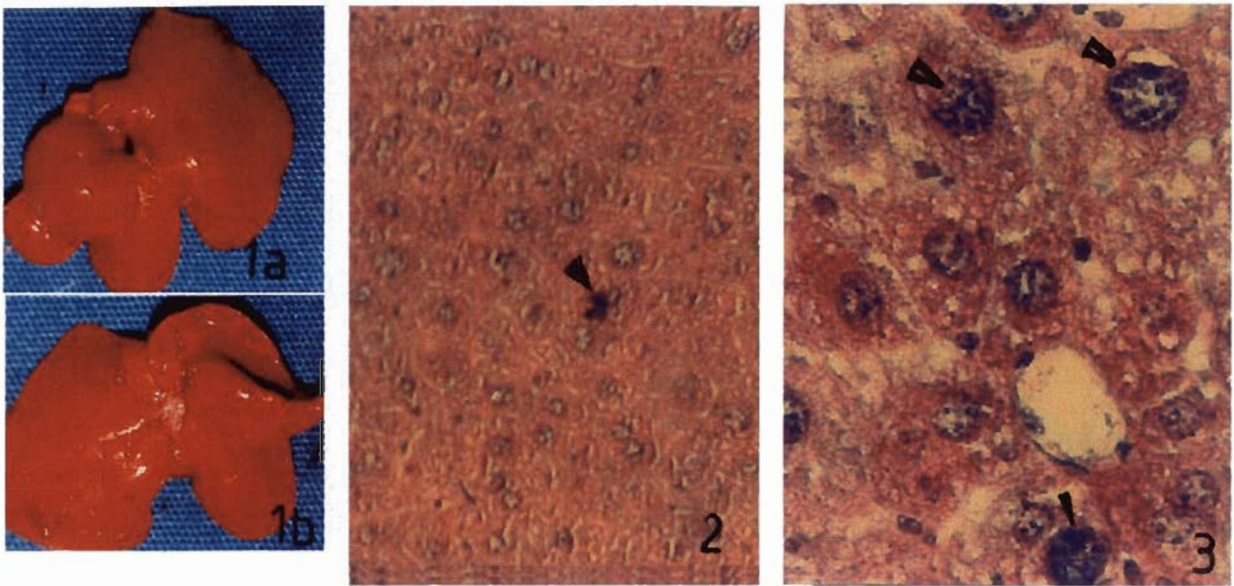
PL. IX fig. I-2 : structure histologique des foies des animaux (H.E. x 256)

PL. IX fig. I-3a et I-3b : structure histologique des foies des animaux (P.A.S. X 256)

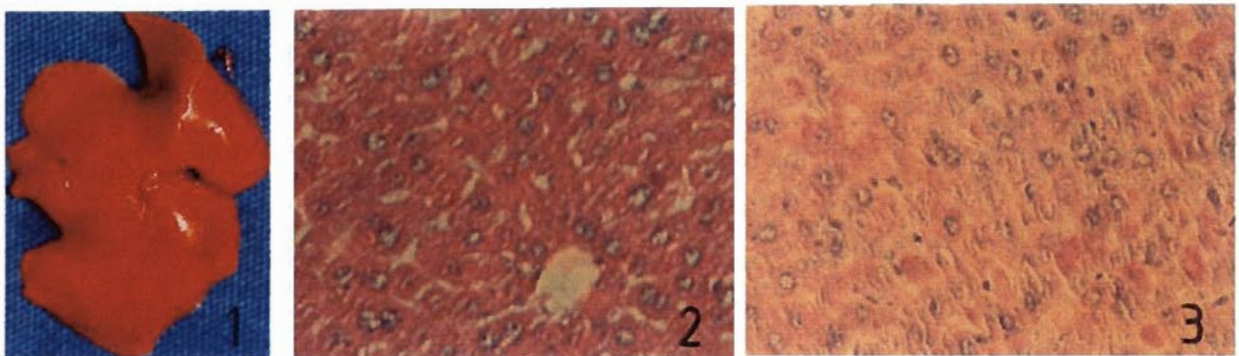
Les coupes de foie observées présentent le plus souvent de petites zones de stéatose microvacuolaire situées dans les régions centrolobulaires (PL. IX fig. I-2 et I-3a). La réaction au P.A.S. est positive (PL. IX fig. I-3b). Elle est cependant moins marquée pour les coupes présentant les lésions de stéatose microvacuolaire (PL. IX fig. I-3a).



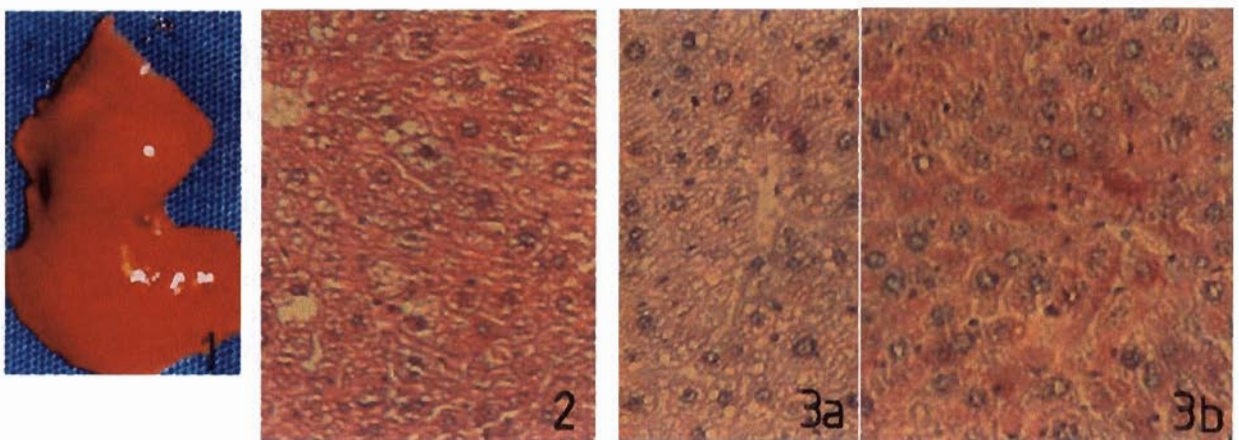
PLANCHE IX



G : lot témoin traité avec les extraits de *Nauclea latifolia*



H : lot témoin traité avec les extraits de *Combretum glutinosum*



I : lot témoin traité avec les extraits de *Tinospora bakis*

## II – B - DISCUSSION

L'administration d'une dose unique de CCl<sub>4</sub> de l'ordre de 0,025 ml/Kg p.c. à une souris, aboutit au bout de 7 jours à des lésions inflammatoires chroniques situées dans les régions centrolobulaires. Les cellules nécrosées, caryorrhexiques et caryopycnotiques sont accompagnées d'infiltrats inflammatoires à polynucléaires.

Les coupes de foies réalisées sur les animaux des lots intoxiqués puis traités par administrations répétées d'extraits de *N. latifolia* ou de *T. bakis* présentent également quelques lésions inflammatoires chroniques centrolobulaires. Les coupes de foies des animaux du lot intoxiqué puis traité par administration répétée de *C. glutinosum* ne présentent par contre que des lésions de stéatose microvacuaire.

Sur la base d'une approche qualitative (présence ou pas de nécrose hépatocytaire et d'inflammation), les foies des animaux du lot intoxiqué puis traité par administration répétée des extraits aqueux de *C. glutinosum* présenteraient des aspects histo-pathologiques moins graves que ceux du lot témoin intoxiqué. La nécrose hépatocytaire centrolobulaire étant l'étape ultime de l'atteinte aiguë au CCl<sub>4</sub> (MARTIN et FELDMANN, 1983 ; CABANNE et BONENFANT, 1986), l'absence d'une telle lésion dans le lot intoxiqué puis traité avec les extraits de *C. glutinosum* pourrait être une preuve de l'activité antitoxique de l'administration répétée des extraits de *C. glutinosum*. Elle aurait entraîné une accélération du processus de récupération du foie des animaux pour ce lot.

Les lésions inflammatoires observées sur les coupes de foies des animaux des lots intoxiqués simples, des lots intoxiqués puis traités avec les extraits de *N. latifolia* et des lots intoxiqués puis traités avec les extraits de *T. bakis* représentent des réactions du foie à la nécrose hépatocytaire induite par le CCl<sub>4</sub>. Les lésions inflammatoires chroniques centrolobulaires étant beaucoup plus étendues et beaucoup plus répandues sur les coupes de foies des animaux témoins intoxiqués que sur celles des lots intoxiqués puis traités avec les extraits de *N. latifolia* ou de *T. bakis* fait dire qu'en cas d'intoxication au CCl<sub>4</sub>, l'administration répétée des extraits de *N. latifolia* ou de *T. bakis* pourrait accélérer le processus de récupération du foie.

Un traitement chronique d'animaux sains avec les extraits aqueux totaux de *N. latifolia* et de *C. glutinosum* n'entraîneraient pas de modifications histo-pathologiques des foies. Selon le protocole expérimental de recherche d'effets secondaires par des traitements à long terme tel que le préconisent GUILLOUZO et al. (1989), les extraits aqueux de ces deux plantes en seraient dépourvus suivant les doses ici utilisées. Les coupes de foies des animaux du lot témoin traité avec les extraits de *N. latifolia* présentent des figures de mitose et de nombreux hépatocytes aux noyaux hypertrophiques réactionnels, à chromatine abondant et régulièrement réticulée et à membrane bien visible. Ceux-ci représentent des signes de cellules actives (MARTIN et FELDMANN, 1983). Les traitements avec les extraits de *N. latifolia* pourraient alors induire un certain accroissement de l'activité hépatocytaire. Quant aux animaux du lot témoin traité avec les extraits de *T. bakis*, certains présentent des lésions de stéatose microvacuolaire discrète le plus souvent située dans les régions centrolobulaires. Cela serait le signe de la dégénérescence graisseuse que pourrait induire des doses élevées des extraits de cette plante tel que le rapporte (FORTIN et al., 1990).

## CONCLUSION

L'intoxication aiguë au  $\text{CCl}_4$  induit une hépatopathie qui se définit par une anomalie des tests biochimiques (élévation de l'activité sérique des transaminases au-delà de deux fois la normale) et des lésions de nécrose hépatocytaire localisée dans les zones centrolobulaires. Ces lésions régressent avec le temps si bien qu'au bout de 6 jours l'activité sérique des transaminases reviendrait normale (FLEURENTIN et JOYEUX, 1990).

Les extraits aqueux totaux des poudres d'écorces de racines de *N. latifolia* et de feuilles de *C. glutinosum* seraient dotés d'une hépatoprotectrice telle que le propose la pharmacopée traditionnelle. Cette activité a pu être expérimentée vis-à-vis d'une hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone. L'activité anti-hépatotoxique des extraits de *N. latifolia* et de *C. glutinosum* pourrait être justifiée par les faits expérimentaux suivants :

- l'administration des extraits aqueux de ces plantes à des souris subissant une intoxication massive et létale permet d'obtenir un taux de survie supérieur à celui d'un autre groupe ne subissant que l'intoxication massive,

- l'aspect histo-pathologique du foie des animaux survivant grâce à l'administration de ces extraits est meilleur à celui des animaux morts suite à l'intoxication,

- les extraits de *N. latifolia* et de *C. glutinosum* exercent une certaine inhibition de l'activité sérique des transaminases lors d'une atteinte aiguë au  $\text{CCl}_4$ . Cette activité inhibitrice est observable 24 heures après l'intoxication. Bien que non significative dans le cas présent, l'inhibition observée ne pourrait être considérée comme un simple artefact car les principes chimiques que renferment ces plantes incluent des substances qui sont reconnues être des piègeurs de radicaux libres (saponosides, coumarines, flavonoïdes, anthocyanosides et tanins) (BRUNETON, 1993).

La toxicité du  $\text{CCl}_4$  étant secondaire à son métabolisme en radicaux libres réactifs (HIKINO, 1983 ; MARTIN et FELDMANN, 1983 ; BURK et LANE, 1984), la tendance à l'inhibition de l'activité sérique des transaminases lors d'intoxications aiguës obtenues par injection intrapéritonéale de doses uniques de  $\text{CCl}_4$  (0,025 ml/Kg p.c. souris) serait alors attribuable à l'administration des extraits de *N. latifolia* et de *C. glutinosum*.

Pour apporter sans ambiguïté la preuve de l'activité antihépatotoxique de ces extraits à travers un test de screening à court terme avec une seule administration, il faudrait peut être s'élever dans l'échelle des doses utilisées pour obtenir une inhibition de l'activité des transaminases sériques.

- en cas d'administration chronique des extraits de plantes (sept jours de traitement après l'intoxication), l'étude histologique des coupes de foies effectuées dans les différents lots montre que le foie des animaux intoxiqués puis traités sont dans une certaine mesure en état de récupération beaucoup plus avancé que celui des animaux du lot témoin intoxiqué. Cela semble être plus évident pour les extraits de *C. glutinosum* avec lesquels il n'existerait même pas de lésions de nécrose (caractéristique de l'intoxication avec le CCl<sub>4</sub>) après 7 jours de traitement.

Des résultats obtenus, des preuves biologiques de l'activité anti-hépatotoxique des extraits aqueux totaux de la poudre d'écorces de racines de *N. latifolia* et de feuilles de *C. glutinosum* paraissent être établies. Aux doses utilisées, ces extraits comporteraient pas d'effets secondaires car leur administration chronique à des animaux sains n'a pas provoqué de variation de l'activité des transaminases sériques et des lésions histo-pathologiques sur les coupes de foies observées au microscope photonique.

Les mécanismes d'action de ces extraits seraient à rechercher sur les éventuels interactions qu'ils pourraient présenter avec l'homéostasie cellulaire du calcium en ce qui concerne l'hépatocyte. PAVOINE et al. (1989) ont en effet montré que la cytotoxicité hépatique provoquée par différentes substances était liée à une élévation prolongée du calcium cytosolique suite à un influx de calcium extracellulaire. L'application d'anticalciques prévenait ou réduisait la nécrose induite par des toxiques (LANDON et al., 1986 ; LEFER, 1984). GUISSOU et al., (1991) ont montré que les extraits de *N. latifolia* présentaient un antagonisme avec des neuromédiateurs (Acétylcholine, Nicotine, Sérotonine, Prostaglandine E) impliqués dans le fonctionnement du tractus digestif. Etant donné que le mécanisme d'action de ces neuromédiateurs met en jeu les nucléotides cycliques (AMP cyclique, GMP cyclique) ou les ions calciques comme seconds messagers (MEYER, 1983), il serait possible entre autre, que ces extraits pourrait procéder par une inhibition de l'élévation de la concentration en calcium intracellulaire afin d'empêcher la cytolysé hépatocytaire induite par le CCl<sub>4</sub>.



Quant aux extraits aqueux totaux de la poudre de *T. bakis*, ceux-ci semblent induire une exacerbation de l'effet toxique du CCl<sub>4</sub> car leurs administrations provoquent en 24 heures une élévation significative de l'activité des transaminases sériques des animaux des lots traités par rapport à celle des animaux du lot témoin intoxiqué. Ces extraits posséderaient une certaine toxicité même si leurs administrations à des animaux subissant une intoxication massive au CCl<sub>4</sub> permettent d'obtenir des taux de survie supérieurs à celui obtenu chez des animaux ne subissant que l'intoxication massive. Cela semble être contradictoire.

Cependant l'étude histologique exécutée sur les coupes de foies réalisées lors du test d'hépatoprotection avec une seule administration d'extraits montre que l'aspect histopathologique des foies des animaux traités avec les extraits de *T. bakis* ne serait pas meilleurs que celui du lot témoin intoxiqué. En outre les coupes des foies des animaux du lot témoin traité pendant 7 jours avec les extraits de cette plante présentent souvent de discrètes lésions de stéatose microvacuolaire situées dans les zones centrolobulaires. Ceci pourrait constituer une preuve de la toxicité qu'induirait l'administration des extraits de *T. bakis*.

La dose d'extraits de *T. bakis* ici utilisée serait probablement assez élevée car FORTIN et al. (1990) signalent que la toxicité des extraits aqueux de cette plante se manifeste à des doses élevées par des processus de dégénérescence graisseuse du foie. En cas d'intoxication massive et létale avec le CCl<sub>4</sub>, la différence observée entre les taux de mortalité des lots tests traités avec les extraits de *T. bakis* et le lot témoin intoxiqué simple est positive. Ceci serait-elle liée à des différences qui pourraient exister entre les mécanismes d'action de ces deux substances ? Cette question pourrait être résolue à travers la recherche du mécanisme de toxicité hépatique liée à l'administration d'extraits aqueux de *T. bakis*.

## ANNEXE I

---

### MODE OPERATOIRE DES DIFFERENTES COLORATIONS EFFECTUEES

#### **Hématéine-éosine (H.E.)**

- 1°) déparaffiner les coupes et hydrater
- 2°) colorer à l'hématéine pendant 5 à 7 mn
- 3°) laver à l'eau courante
- 4°) différencier dans l'acide trichloroacétique
- 5°) laver à l'eau courante
- 6°) bleuir dans l'eau lithinée
- 7°) laver à l'eau courante et rincer à l'eau distillée
- 8°) colorer à l'éosine pendant 3 minutes
- 9°) laver à l'eau acétifiée
- 10°) déshydrater et monter au baume

#### **Résultats :**

les noyaux sont colorés en bleu par l'hématéine et les cytoplasmes en rouge par l'éosine

#### **Réaction à l'acide périodique-schiff (P.A.S.)**

#### **(APS : Hotchkiss-Mc Manus-lillie)**

- 1°) déparaffiner la coupe et hydrater,
- 2°) traiter à l'acide périodique pendant 10 mn,
- 3°) laver à l'eau courante pendant 10 mn,
- 4°) traiter par le réactif de Schiff, en borrel bouché, pendant 10 mn,
- 5°) laver à l'eau distillée puis laver abondamment à l'eau courante,
- 6°) colorer le fond par l'hématoxyline de harris pendant 5 mn
- 7°) laver à l'eau courante,
- 8°) déshydrater et monter

#### **Résultats :**

Les composés P.A.S. positifs sont colorés en rouge et les composés basophiles sont colorés en bleu par l'hématoxyline de Harris.

# BIBLIOGRAPHIE

---

**ADJANOHOUN E.J., AKE ASSI L., FLORET J.J., GUINKO S., KOUMARE M., AHYI A.M.R., RAYNAL J. - 1981 - Médecine traditionnelle et pharmacopée : Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques du Mali. ACCT, 4<sup>ème</sup> Ed. Paris, 291 pges.**

**ADJANOHOUN E.J., AHYI L., AKE ASSI L., AKPAGANA K., CHIBOU P., EL HADJI A., EYME J., GARBA M., GASSITA J.N., GBEASSOR M., GOUDOTE E. GUINKO S., HODOUTO K. K., HOUGNON P., KAEITA A., KEOULA Y., KLUGA-OCLOO W.P., LO I., SIAMERI K.M., TAFFANE K.K. - 1986 - Médecine traditionnelle et pharmacopée : Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Togo. ACCT, Paris, 671 pges.**

**ADJANOHOUN E.J., ADJAKIDJE V., AHYI M.R.A., AKE ASSI L., AKOEGNINO A., D'ALMEIDA J., APOVO F., BOUKEF K., CHADARE M., CUSSET G., DRAMANE K., EYME J., GASSITA J.N., GBAGUIDI N., GOUDOTE E., GUINKO S., HOUGNON P., LO I., KEITA A., KINIFFO H.V. KONE BAMBA D., MUSAMPA N'SEYYA A., SAADOU M., SODOGANDJI Th., DE SOUZA S., TCHABI A., ZINSOU DOSSA C., ZOHOUN Th. - 1989 - Médecine traditionnelle et pharmacopée : Contributions aux études ethnobotaniques et floristiques en République populaire du Bénin. ACCT, Paris, 895 pges.**

**AKE ASSI L., ABEYE J., GUINKO S., RIGUET R., BAUGAVON Y. - 1978 - Contribution à l'identification et au recensement des plantes utilisées dans la médecine traditionnelle et la pharmacopée en Empire centrafricain. ACCT, Paris, 139 pges.**

**AKE ASSI L., GUINKO S. - 1991 - Plantes utilisées dans la médecine traditionnelle et la pharmacopée en Afrique de l'ouest. Ed. Roche, Basel Switzerland, 151 pges.**

**ALBANO E., BELLOMO G., CARINI R., BLASI F., POLI G., DIANZANI M.U. - 1985 - Mechanisms responsible for the carbon tetrachloride-induced perturbation of mitochondrial calcium homeostasis. FEBBS Lett, 192, pp. 184-188.**

**BERHAUT J. - 1967 - Flore du Sénégal 2<sup>ème</sup> Ed., Ed. Clairafrique, Dakar, 485 pges.**

**BERHAUT J. - 1974 - Flore illustrée du Sénégal tome II : Balanophoracées à Composées. Ed. Clairafrique, DAKAR, 695 pges.**

**BERHAUT J. - 1979 - Flore illustrée du Sénégal tome VI : Linacées à Nymphacées. Ed. Clairafrique, DAKAR, 636 pges.**

**BOUQUET A., DEBRAY M. - 1974 - Plantes médicinales de la Côte d'Ivoire. Travaux et Documents de l'ORSTOM (FRA), 32, pges 66, 149, 150.**

**BRUNETON J. - 1993 - Pharmacognosie : Phytochimie, plantes médicinales 2<sup>ème</sup> Ed. Tec & Doc Lavoisier, Paris, 915 pges.**

**BURK R.F., LANE J.M., PATEL K. - 1984 - Relationship of oxygen and glutathione in protection against carbon tetrachloride-induced hepatic microsomal lipid peroxidation and covalent binding in the rat : Rationale for the use of hyperbaric oxygen to treat carbon tetrachloride ingestion - J. Clin. Invest. 12, pp. 1996-2001.**

**BURKILL H.M. - 1985** - The useful plants of West tropical africa 2<sup>nd</sup> Ed. Vol.1 families A-D. Royal Botanic Gardens, Kew, pp. 397-398.

**CABANNE F., BONENFANT J.L. - 1986** - Anatomie pathologie : Principes de pathologie générale, de pathologie spéciale et d'aetopathologie - Ed. Maloine S.A- Paris. 1490 pges.

**CASTAIND G., MORINO M. - 1989** - Anatomie du foie et des voies biliaires - Encycl. Méd. Chir. (Paris-France) Foie-pancréas, 7001 A<sup>10</sup>, 3, 10 pges.

**COULIBALY M. - 1996** - Contribution à l'étude in vitro de l'activité antiplasmodique d'extraits de huit (8) plantes médicinales du Burkina Faso - Thèse de doctorat de 3ème cycle de Sciences Biologiques Appliquées - Université de OUAGADOUGOU.

**DANGUY A., TOUBEAU G., HEUSON-STIENNON J.A. - 1979** - Travaux pratiques illustrés de cytologie et d'histologie normales : Diagnostics différentiels 1ère Ed.. Presses Universitaires de Bruxelles, 155 pges.

**DANAN G. - 1993** - Définitions et critères d'imputation des atteintes hépatiques aiguës médicamenteuses : conclusion d'une réunion internationale de consensus. Gastroentérol. Clin. Biol., 17, pp. H18-H21.

**DEENI Y.Y., HUSSAIN H.S.N. - 1991** - Screening for antimicrobial activity and for alcaloids of *Nauclea latifolia*. J. Ethnopharmacology, 25, pp. 91-96.

**DIAZ D., BORIES P., MICHEL H. - 1990** - Exploration biologique hépatique - Ed. techniques - Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Foie-pancréas, 7007, B<sup>10</sup>, 2, 3 pges.

**DUBROCA J., BIOULAC-SAGE P., BALABAUD CH. - 1986** - Histophysiologie hépatique - Encyl. Méd. Chir. (Paris-France) Foie-pancréas, 7005 A<sup>10</sup>, 4, 10 pges.

**DUEZ P., MILCAMP A., LOMPO M., GUISSOU I.P., HANOCQ M. - 1994** - Comparison of HPLC-Fluorodensitometry and HPLC for the Assay of Strictosamide in the leaves, root and stem bark of *Nauclea latifolia*. Journal of Planar Chromatography, 7, pp 5-8.

**FELDMANN G. - 1989** - Aspects morphologiques de la mort cellulaire. Gastroentérol. Clin. Biol., 13, pp. 562-567.

**FERNANDEZ DE LA PRADILLA C. - 1982a** - Plantes médicinales contre les hépatites : 51 espèces tropicales. Polygr. de 61 pges OUAGADOUGOU. Ed. Librairie Jeunesse d'Afrique, p 22.

**FERNANDEZ DE LA PRADILLA C. - 1982b** - Plantes médicinales vendues sur les marchés de OUAGADOUGOU. Polygr. de 46 pges PABRE. 2ème Ed. Librairie Jeunesse d'Afrique, p 32.

**FLEURENTIN J., HOEFLER C., LEXA A., MORTIER F., PELT J.M. - 1986** - Hepatoprotective properties of *Crepis rueppellii* and *Anisotes trisulcus* : two traditional medicinal plants of Yemen. J. Ethnopharmacology, 16, pp. 105-111.

**FLEURENTIN J., JOYEUX M. - 1990** - Les tests in vivo et in vitro dans l'évaluation des propriétés anti-hépatotoxiques de substances d'origine naturelle. Ethnopharmacologie : Sources, méthodes, objectifs. Actes du 1<sup>er</sup> Colloque européen d'Ethnopharmacologie, Metz, 22-25 mai 1990. Ed. ORSTM, 493 pges, pp 248-269.

**FORTIN D., LO M., MAYNART G. - 1990** - Plantes médicinales du Sahel - Ed. CECI/ENDA 300 pges.

**GBEASSOR M., KOSSOU Y., AMEGBO K., DE SOUZA C., KOUMAGLO K., DEUKE A. - 1989** - Antimalarial effects of eight african medicinal plants. J. Ethnopharmacology, 25, pp. 115-118.

**GEROLAMI A. - 1990** - Sécrétion biliaire - Ed. techniques - Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Foie-pancréas, 7006 B<sup>10</sup>, 2, 7pges.

**GUILLIN M.C. - 1990** - Rôle du foie dans l'hémostase. Physiologie, exploration, pathologie. Ed.- techniques - Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), 7005 B<sup>70</sup>, 2, 13 pges.

**GUILLOUZO A., CLERC C., MALLEDANT Y., CHESNE C., RATANASAVANH D., GUGEN-GUILLOUZO C. - 1989** - Modèles d'étude de la cytoprotection hépatique. Gastroentérol. Clin. Biol. - 13, pp. 725-730.

**GUISSOU I.P., SAWADOGO M., KABORE I.Z., FAMAY J., ATTASSI, HANOCQ M. - 1991** - Contribution à l'étude pharmacologique de *Nauclea latifolia* Sm (Rubiaceae) : Mise en évidence d'une interaction des principes chimiques avec des neuromédiateurs impliqués dans le fonctionnement du tractus digestif. Inter-Fac Afrique, 18, pp 16-22.

**HANOUNE J. - 1990** - Les grands métabolismes hépatiques - Ed.- techniques - Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), 7005 B<sup>10</sup>, 2, 13 pges.

**HARTMANN L. - 1971** - Techniques modernes de laboratoire et explorations fonctionnelles tome I. Ed. L'Expansion Scientifique Française, 759 pges.

**HIKINO H. - 1983** - Antihepatotoxic principles in oriental medicinal plants in Natural products drug development : proceedings of the Alfred Benzon 20<sup>th</sup> symposium. Ed. Munksgaard, Copenhagen, 559 pges, pp 375-390.

**HOCHER B., ZART R., DIEKMANN F., SLOWSKI T., TH...NE REINEKE C., LUSTZ J., BAUER C. - 1995** - Role of the paracrine liver endothelin system in the pathogenesis of CCl<sub>4</sub>-induced liver injury. Eur. J. Pharmacol., 293, pp. 361-368.

**HOTELLIER F. - 1981** - Alcaloïdes de *Nauclea latifolia* Sm. Rubiaceae (= *Sarcocephalus esculentus* Afz.). Thèse de Doctorat es Sciences Pharmaceutiques, Paris V.

**KABORE I.Z. - 1986** - *Nauclea latifolia* Sm. (Rubiaceae) : une plante médicinale intéressante mais toxique pour le nourrisson. CNRST Information (BKF), 2, pp. 14-18.

**KABORE I.Z., GUISSOU I.P., SOURABIE S. - 1995** - Etude pharmaco-chimique de *Nauclea latifolia* Sm (Rubiaceae) : Rélation "Principes chimiques et activité antimicrobienne". Pharm. Méd. Trad. Afr., pp 43-45.

**KAMBU K., TOUA L., LUKI N., CIMANGA K. MAKUBA W. - 1989** - Evaluation de l'activité antimicrobienne de quelques préparations traditionnelles antidiarrhéiques utilisées dans la ville de Kinshasa-Zaïre. Bull. Méd. Trad. Pharm. Afr. 3 (1), pp. 15-24.

**KEITA A., RENAUDET J., GIROUD S., GRANCE J.M., DELOINE R. - 1994** - Effet antiviral de deux plantes de la pharmacopée malienne sur la multiplication du virus de l'hépatite A in vitro : *Phyllanthus amarus* et *Entada africana*. Revue Méd. Pharm. Afr. 8 (1), pp. 3-5.

**KEITA A., DJIMBE A., DOUMBIA O., DIALLO D., COULIBALY K. - 1994** - Activités de l'extrait aqueux de racines sèches de *Acacia seyal* Del. (Mimosaceae) sur la cholérèse chez le lapin: à propos d'un aspect de traitement traditionnel du syndrome ictérique. Revue Méd. Pharm. Afr. 8 (1), pp. 7-15.

**KERHARO J., ADAM J.G. - 1974** - La pharmacopée sénégalaise traditionnelle : Plantes médicinales et toxiques. Ed. Vigot & Frères, 1011 pges.

**KOLB E. - 1975** - Physiologie des animaux domestiques. Ed. Vigot & Frères, 918 pges.

**LANDON E.J., NAUKAM R.J., SASTRY R.B.V. - 1986** - Effects of calcium channel blocking agents on calcium and centrolobular necrosis in the liver of rats treated with hepatotoxic agents. Biochem Pharmacol, 35, pp 697-705.

**LANHERS M.C., BERTRAND I., FLEURENTIN J., PELT J.M. - 1986** - Influence of *Anisotes trisulcus* and *Crepis rueppellii* extracts on sites of bile formation in the rat. Arzneim-Forsch/ Drug Res. 36 (1) 5, pp. 826-829.

**LEFER A.M. - 1984** - Hepatoprotective actions of calcium channel blockers. In Falk Symposium 38, Mechanisms of hepatocyte injury and death. Eds Keppler D., Popper H., Bianchi L., Reutter W. MTP. Lancaster, pp361-368.

**LOMPO M. - 1987** - Contribution à l'étude pharmacologique de *Nauclea latifolia* Sm. (Rubiaceae) - Thèse de Sciences Pharmaceutiques - Université Cheikh Anta Diop de DAKAR.

**MARTIN E., FELDMANN G. - 1983** - Histopathologie du foie et des voies biliaires de l'adulte et de l'enfant. Ed. Masson, 357 pges.

**MARTOJA R., MARTOJA-PIERSON M. - 1967** - Initiation aux techniques de l'histologie animale. Ed. Masson & Cie, 345 pges.

**MAUGER J.P., CLARET M. - 1988** - Calcium channels in hepatocytes. J. hepatol, 7, pp 2803-2807.

**MERCK INDEX - 1989** - An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals Eleventh Ed.. Ed. Merck & Co., 10100 pges.

**MEYER P. - 1983** - Physiologie humaine. Ed. Flammarion Médecine-Science, 1407 pges, pp 50-61.

**MION F., GELOEN A., AGOSTO E., MINAIRE Y. - 1996** - Carbon tetrachloride -induced cirrhosis in rats : influence of the acute effect of the toxin on glucose metabolism. Hepatology 23 (3) pp. 582-588.

**MOORE J., PHIPPS K., MARCER D., LEWITH G. - 1985** - Why do people seeks treatment by alternative medicine? Br. Med. J. 290, pp. 28-29.

**NACOUлма/OUEDRAOGO O. - 1996** - Plantes médicinales et pratiques médicinales traditionnelles au Burkina Faso : cas du Plateau Central, tomes I et II. Thèse de doctorat d'état - Université de OUAGADOUGOU.

**ODIEVRE M. - 1986** - Physiologie de la bilirubine - Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Foie-pancréas, 7014 A<sup>10</sup>, 9, 5 pges.

**PAVOINE C., BRECHLER V., ROCHE B., LOTERSZTAJN S., PECKER F. - 1989** - Cytoprotection hépatique : Calcium et hépatotoxicité. Gastroentérol Clin Biol, 13, pp 720-724.

**PAUWELS A., MOSTEFFA- KARA N. - 1993** - hépatotoxicité des plantes médicinales et des préparations à base de plantes. Gastroentérol. Clin. Biol., 17, pp. H79-H85.

**POUSSET J.L. - 1989** - Plantes médicinales africaines : Utilisations pratiques. Ed. Ellipses, ACCT, Paris, pp. 66-86.

**PELICIER Y. - 1992** - Pourquoi médecins et malades recourent-ils de plus en plus souvent aux médecines alternatives? Le réparateur et le guérisseur. Gastroentérol. Clin. Biol., 16, pp. T2-T4.

**PICOT A., GRENOUILLET P. - 1992** - La sécurité en laboratoire de chimie et de biochimie. Lavoisier Tec & Doc., 424 pges

**RECKNAGEL R.O. - 1983** - Minireview : A direction in the study of carbon tetrachloride hepatotoxicity. Life Sci., 33, pp. 401-408.

**ROBINEAU B., BELBENOIT M.C., DOARE M., GOMIS H. - 1986** - Encyclopédie médicale de l'Afrique. Librairie Larousse, Paris (FRA), pp. 872-1150.

**ROQUIER-CHARLES A. - 1990** - Le marché des plantes en France. Actual. Pharm. 278, pp. 11-13.

**SERRANO J.J. - 1990** - Toxicopharmacologie des plantes médicinales. Ethnopharmacologie : Sources, méthodes, objectifs. Actes du 1<sup>er</sup> colloque Européen d'ethnopharmacologie. Metz, 22-25 mai 1990, pp 210-223.

**SOME B.L., SAWADOGO J.M., CHAUVEL P.B. - 1983** - La phytothérapie dans le Gourma : synthèse de la première semaine départementale de la santé publique de Fada du 21 au 31 janvier 1982 - Ed. Laafia, 77 pges.

**SOME N. - 1992** - Contribution à l'étude pharmacologique des extraits de la poudre de racines de *Tinospora bakis* (A. Rich.) Miers. (Menispermaceae). DEA de Sciences biologiques Appliquées - Université de OUAGADOUGOU.

**SOURABIE S., GUISSOU I.P., KABORE I.Z. - 1992** - Mise en évidence d'une activité antibactérienne de *Nauclea latifolia* Sm. (Rubiaceae) vis-à-vis d'entérobactéries responsables de gastro-entérites infantiles au Burkina Faso. Publications médicales africaines, 120, pp. 18-23.

**SOURABIE S. - 1993** - Contribution à l'étude chimique et microbiologique de *Nauclea latifolia* Sm. (Rubiaceae) : Etude de l'activité antimicrobienne comparée des extraits hydro-alcooliques et alcaloïdiques vis-à-vis d'entérobactéries responsables des gastro-entérites au Burkina Faso. Thèse de Sciences Biologiques Appliquées - Université de OUAGADOUGOU.

**SCHWARTZ D. - 1987** - Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes 3<sup>me</sup> Ed.. Flammarion médecine sciences, 318 pges.

**STACHURA J., TARNAWSKI A., IVEY K.J., MACH T., BOGDAL J., SZCZUDRAWAL J., KLIMCZYK B. - 1981** - Prostaglandin-protection of carbon tetrachloride-induced liver cell necrosis in the rat. *Gastroenterology*, 81, pp. 211-217.

**THIOMBIANO A. - 1984** - Contribution à l'étude hépato-protectrice de *Cochlospermum tinctorium* A. Rich. (Cochlospermaceae). Thèse d'état de Pharmacie - Université de DAKAR.

**THIOMBIANO A., POUSSET J.L., BASSENE E., AFOUTOU J.M. - 1987** - Plantes médicinales africaine XXI : Contribution à l'étude hépato-protectrice de *Cochlospermum tinctorium* A. Rich (Cochlospermaceae). *Pharmacien d'Afrique*, 32, pp. 94-107

**THIOMBIANO A. - 1996** - Contribution à l'étude des Combretaceae dans les formations végétales de la région Est du Burkina Faso. Thèse de 3ème cycle de Sciences Biologiques Appliquées - Université de OUAGADOUGOU

**VON MAYDELL H.J. - 1985** - Arbres et arbustes du Sahel : leurs caractéristiques et leurs utilisations. Ed. Eschborn, 531 pges.

**WAGNER H., GEYER B., KISO Y., HIKINO H., RAO G.S. - 1986** - Coumestans as the main principles of liver drugs *Eclipta alba* and *Wedelia calendulacea*. *Planta Med.* , 17, pp. 370-374.

**WEIL J.H. - 1987** - Biochimie générale - Ed. Masson, 508 pges

**WRIGHT S. - 1980** - Physiologie appliquée à la médecine. Ed. Flammarion Médecine - Sciences, 668 pges.

**YANGUI-ANGATE A. - 1993** - Le développement de la recherche clinique en médecine traditionnelle. *Revue Méd. Pharm. Afr.* 7 (2), pp. 141-153.

**ZIMMERMANN H.J. - 1982** - Chemical hepatic injury and its detection : Toxicology of liver, Eds Plaa and W.R. Hewitt (Raven Press, New York) pp. 1-41.



---

## RESUME

---

*Nauclea latifolia* Sm (RUBIACEAE), *Combretum glutinosum* Perr. (COMBRETACEAE) et *Tinospora bakis* (A. Rich.) Miers. (MENISPERMACEAE) sont des plantes largement utilisées dans la pharmacopée burkinabè pour le soin des états d'affection hépatique. L'activité qui leur est attribuée est testée vis-à-vis d'une hépatopathie expérimentale de type toxique provoquée chez la souris N.M.R.I. mâle par une intoxication aiguë avec le tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>). L'évaluation biologique de l'activité anti-hépatotoxique des extraits aqueux totaux de ces plantes est réalisée à travers :

- l'étude de la variation du pourcentage de survie des animaux soumis à une intoxication massive d'ordre létal et bénéficiant de traitements aux extraits aqueux de plantes ;
- l'étude de la variation de l'activité des transaminases sériques (GOT et GPT) des animaux soumis à une intoxication aiguë non létale et traités avec les extraits aqueux de plantes ;
- l'étude histologique des foies des animaux utilisés.

Les expérimentations effectuées avec des doses d'administration correspondant aux doses thérapeutiques traditionnelles ont démontré un effet anti-hépatotoxique des extraits de *Nauclea latifolia* et de *Combretum glutinosum*.