

BURKINA FASO

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

SECTION PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 1999-2000

N° 17

**ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIPLASMODIQUE *IN VIVO* DU
DECOCTE AQUEUX DE *Cissus quadrangularis* Linn.
(VITACEAE) SUR LA SOURIS NMRI INFESTEE PAR
*Plasmodium berghei***

THESE

Présentée et Soutenue publiquement le 03 Octobre 2000

Pour l'obtention du

DOCTORAT EN PHARMACIE
(diplôme d'Etat)

par

KABORE Zoewenpaoré Pascal
Né à Yonko le 25 juillet 1971

Jury :

Président : Pr M. DENIAU	(UNIVERSITE PARIS XII)
Membres : Pr I. P. GUISSOU	(F.S.S. OUAGADOUGOU)
Pr O. G. NACOULMA / OUEDRAOGO	(F.A.S.T. OUAGADOUGOU)
Dr J. B. NIKIEMA	(F.S.S. OUAGADOUGOU)

Directeurs de thèse : Pr. T. R. GUIGUEMDE
Pr. O. G. NACOULMA / OUEDRAOGO

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

Faculté des Sciences de la Santé

(F.S.S.)

LISTE DU PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen	Pr. Ag Piga Daniel ILBOUDO
Vice-Doyen Chargé des Affaires Académiques (VDA)	Pr Ag. Adama LENGANI
Vice-Doyen à la Recherche et à la vulgarisation (VDR)	Pr . Ag. Issa SANOU
Directeur de la Section Pharmacie	Pr . I. Pierre GUISSOU
Directeur des Stages de la Section Médecine	Pr. Ag. Y. Joseph DRABO
Directeur des Stages de la Section de Pharmacie	Dr Rasmata OUEDRAOGO /TRAORE
Coordonnateur C.E.S. de Chirurgie	Pr. Amadou SANOU
Secrétaire Principal	Mr Fakouo TRAORE
Chef de Service Administratif et Financier (CSAF)	Mme Christine NARE

Conservateur de la Bibliothèque	Mr Salif YADA
Chef de la Scolarité	Mme Kadi ZERBO
Secrétaire du Doyen	Mme Mariam DICKO
Secrétaire du VDA	Mme Hakiéta KABRE
Secrétaire du VDR	Mme Edwige BONKIAN
Audiovisuel	Mr Alain Pascal PITROIPA
Reprographie	Mr Phillippe BOUDA
Service Courrier	Mr Ousmane SAWADOGO

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA F.S.S.

ENSEIGNANTS PERMANENTS

Professeurs titulaires

Rambré Moumouni OUIMINGA	Anatomie organogénèse et chirurgie
Hilaire TIENDREBEOGO (in memoriam)	Sémiologie et Pathologies médicales
Tinga Robert GUIGUEMDE	Parasitologie
Bobilwindé Robert SOUDRE	Anatomie-Pathologique
Amadou SANOU	Chirurgie Générale et Digestive
Innocent Pierre GUISSOU	Pharmacologie & Toxicologie
Bibiane KONE	Gynécologie - Obstétrique
Alphonse SAWADOGO	Pédiatrie

Professeur associé

Blaise KOUDOGBO	Toxicologie
-----------------	-------------

Maîtres de Conférences agrégés

Julien YILBOUDO	Orthopédie -Traumatologie
Kongoré Raphaël OUEDRAOGO	Chirurgie -Traumatologie
François René TALL	Pédiatrie
Jean KABORE	Neurologie
Joseph Y. DRABO	Médecine Interne/Endocrinologie
Blaise SONDO	Santé Publique
Jean LANKOANDE	Gynécologie-Obstétrique
Issa SANOU	Pédiatrie
Ludovic KAM	Pédiatrie
Adama LENGANI	Néphrologie
Oumar TRAORE N°1	Orthopédie-Traumatologie
Kampadilemba OUOBA	Oto Rhino Laryngologie
Piga Daniel ILBOUDO	Gastro-entérologie
Albert WANDAOGO	Chirurgie Pédiatrique

Assistants associés

Caroline BRIQUET	Pharmacologie et Toxicologie
Valérie MURAILLE	Galénique et Chimie-Analytique

Maîtres-Assistants

Lady Kadidiatou TRAORE	Parasitologie
Mamadou SAWADOGO	Biochimie
Si Simon TRAORE	Chirurgie
Adama TRAORE	Dermatologie Vénérologie
Abdoulaye TRAORE	Santé Publique
Daman SANO	Chirurgie Générale

Arouna OUEDRAOGO	Psychiatrie
Joachim SANOU	Anesthésie-Réanimation
Patrice ZABSONRE	Cardiologie
Jean Gabriel OUANGO	Psychiatrie
Georges KI-ZERBO	Maladies Infectieuses
Théophile L. TAPSOBA	Biophysique - Médecine Nucléaire
Rabiou CISSE	Radiologie
Blami DAO	Gynécologie Obstétrique
Alain BOUGOUMA	Gastro-Entérologie
Boubacar TOURE	Gynéco-Obstétrique
Michel AKOTIONGA	Gynécologie-Obstétrique
Rasmata OUEDRAOGO/TRAORE	Bactério-Virologie
Alain ZOUBGA	Pneumologie
Boubacar NACRO	Pédiatrie
Abel KABRE	Neuro-Chirurgie

Assistants Chefs de cliniques

Timothée KAMBOU	Chirurgie
T.Christian SANOU (in memoriam)	Oto Rhino Laryngologie
Doro SERME (in memoriam)	Cardiologie
Hamadé OUEDRAOGO	Anesthésie-Réanimation physiologie
Alexis ROUAMBA	Anesthésie-Réanimation physiologie
M. Théophile COMPAORE	Chirurgie
Y. Abel BAMOUNI	Radiologie
Maïmouna OUATTARA / DAO	ORL

André K. SAMANDOULOGOU	Cardiologie
Nicole Marie ZABRE / KYELEM	Maladies Infectieuses
Rigobert THIOMBIANO	Maladies Infectieuses
Raphaël DAKOURE	Anatomie-Chirurgie

Assistants

Robert O. ZOUNGRANA	Physiologie
Bobliwendé SAKANDE	Anatomie-Pathologique
Raphaël SANOU (in memoriam)	Pneumo-phtisiologie
Oumar TRAORE N°2 (in memoriam)	Radiologie
Pingwendé BONKOUNGOU	Pédiatrie
Arsène M. D. DABOUE	Ophthalmologie
Nonfounikoun Dieudonné MEDA	Ophthalmologie
Athanase MILLOGO	Neurologie
Vincent OUEDRAOGO	Médecine du Travail
Antoinette BELEM /TRAORE	Pédiatrie
Christophe S. DA	Chirurgie
Kapouné KARFO	Psychiatrie
Ali NIAKARA	Cardiologie
Nazinigouba OUEDRAOGO	Réanimation
Aurélien Jean SANON	Chirurgie
Claudine SORGHO / LOUGUE	Radiologie
Diarra OUATTARA / YE	Pédiatrie
Bernabé ZANGO	Chirurgie
Jean Baptiste NIKIEMA	Pharmacognosie
Blandine THIEBA	Gynécologie-Obstétrique

Abdel Karim SERME	Gastro-Entérologie
Moussa BAMBARA	Gynécologie-Obstétrique
Fatou BARRO	Dermatologie
Olga LOMPO	Anatomie Pathologique
Appolinaire SAWADOGO	Gastro-Entérologie
Martial OUEDRAOGO	Pneumo-Phtisiologie
Moussa KERE	Santé Publique
Laurent OUEDRAOGO	Santé Publique
Dieudonné OUEDRAOGO	Chirurgie maxilo-faciale
Innocent NACOULMA	Orthopédie-Traumatologie

Assistants Biologistes des Hôpitaux

Lassina	SANGARE	Bactério-Virologie
Idrissa	SANOU	Bactério-Virologie
Harouna	SANON	Hématologie/Immunologie
Issa	SOME	Chimie Analytique

ENSEIGNANTS NON PERMANENTS

Faculté des Sciences et Techniques (FAST)

Professeurs Titulaires

Alfred S. TRAORE	Immunologie
Akry COULIBALY	Mathématiques
Sita GUINKO	Botanique-Biologie Végétale
Guy V. OUEDRAOGO	Chimie Minérale
Laya SAWADOGO	Physiologie-Biologie Cellulaire
Laou Bernard KAM (in memorian)	Chimie

Maîtres de Conférences

Boukary	LEGMA	Chimie-Physique Générale
François	ZOUGMORE	Physique
Patoin Albert	OUEDRAOGO	Zoologie
Adama	SABA	Chimie Organique
Philippe	SANKARA	Cryptogamie-Phytopharmacie
Odile Germaine	NACOUлма/OUEDRAOGO	Biochimie

Maîtres-Assistants

W. GUENDA	Zoologie
Léonide TRAORE	Biologie Cellulaire
Makido B. OUEDRAOGO	Génétique

Assistants

Apolinaire BAYALA (in memoriam)	Physiologie
Jeanne MILLOGO	T.P. Biologie-Végétale
Raymond BELEMTOUGOURI	T.P. Biologie Cellulaire
Gustave KABRE	Biologie Générale
Drissa SANOU	Biologie Cellulaire

Institut du Développement Rural (IDR)

Maîtres de Conférences

Didier ZONGO	Génétique
Georges Annicet OUEDRAOGO	Biochimie

Faculté des Sciences Économiques et de Gestion (FASEG)

Maître-Assistant

Tibo Hervé KABORE Economie-Gestion

Assistants

Mamadou BOLY Gestion

Faculté de Droit et Sciences Politiques (FDSP)

Assistants

Jean Claude TAITA Droit

ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mme Henriette BARY Psychologie

Aimé OUEDRAOGO Ophtalmologie

R. Joseph KABORE Gynécologie-Obstétrique

Dr Bruno ELOLA Anesthésie-Réanimation

Dr Michel SOMBIE Planification

Dr Nicole PARQUET Dermatologie

M. GUILLRET Hydrologie

M. DAHOU (in memoriam) Hydrologie

Dr Bréhima DIAWARA Bromatologie

Dr Annette OUEDRAOGO Stomatologie

Dr Adama THIOMBIANO Législation Pharmaceutique

Dr Sidiki TRAORE Galénique

Mr Mamadou DIALLO Anglais

Dr Badioré OUATTARA Galénique

Dr Alassane SICKO Anatomie

Dr Aline TIENDREBEOGO	Chimie Analytique et contrôle médic.
Dr Noël ZAGRE	Nutrition
Dr Maminata TRAORE / COULIBALY	Biochimie
Dr Seydou SOURABIE	Pharmacognosie

ENSEIGNANTS MISSIONNAIRES

A.U.P.E.L.F.

Pr. Lamine DIAKHATE	Hématologie (Dakar)
Pr. Abibou SAMB	Bactério-Virologie (Dakar)
Pr. José Marie AFOUTOU	Histologie-Embryologie (Dakar)
Pr. Makhtar WADE	Bibliographie (Dakar)
Pr. M. K. A. EDEE	Biophysique (Lomé)
Pr. Ag. Mbayang NDIAYE-NIANG	Physiologie (Dakar)
Pr. Ag. R DARBOUX	Histologie-Embryologie (Bénin)
Pr. Ag. E. BASSENE	Pharmacognosie (Dakar)
Pr M. BADIANE	Chimie Thérapeutique (Dakar)
Pr B. FAYE	Pharmacologie (Dakar)

O.M.S.

Dr Jean-Jacques BERJON	Histologie-Embryologie (Creteil)
Dr Frédéric GALLEY	Anatomie Pathologique (Lille)
Dr Moussa TRAORE	Neurologie (Bamako)
Pr. Auguste KADIO	Pathologies infectieuses et parasitaires (Abidjan)
Pr Jean Marie KANGA	Dermatologie (Abidjan)
Pr. Arthur N'GOLET	Anatomie Pathologique (Brazzaville)

Mission Française de Coopération

Pr. Etienne FROGE	Médecine Légale
Pr AYRAUD	Histologie-Embryologie
Pr. Henri MOURAY	Biochimie (Tours)
Pr. Denis WOUESSI DJEWE	Pharmacie Galénique (Grenoble / France)
Pr. M. BOIRON	Physiologie

Mission de l'Université Libre de Bruxelles (ULB)

Pr. Marc VAN DAMME	Chimie Analytique-Biophysique
Pr. Viviane MOES	Galénique

DEDICACES

Je dédie ce travail à ...

Au Seigneur Jesus Christ, Bon et Miséricordieux

Pour la grâce reçue.

Seigneur, donne moi toujours la force de t'aimer et d'aimer mon prochain.

A mon Père (in memoriam)

Père, Père ... je n'oublierai jamais tes énormes sacrifices pour la réussite de tes enfants.

Pour l'éducation reçue, que puis-je te donner en retour que de toujours mériter la confiance que tu m'as toujours témoignée depuis ma tendre enfance. Aide moi à ne jamais quitter la voie que tu as tracée pour tes enfants.

Père, par la volonté du Tout Puissant, tu ne connaîtras pas ce jour. Repose en paix.

A ma mère

Maman, reçois ce travail comme la récompense

Des souffrances endurées

Des nuits sans sommeil

Des angoisses d'une séparation

Profonde gratitude et que le Seigneur te garde encore longtemps auprès de nous afin que nous puissions toujours jouir de ta chaleur.

A ma tante Louise Laure KABORE

Pour les énormes sacrifices consentis pour moi et à toute la grande famille KABORE. Vos efforts ne seront pas vains.

Ce travail est vôtre, trouvez y une marque de sympathie et de profonde gratitude.

A mes frères et sœurs

Edouard, Edmond, Alphonsine, Mariam, Pauline, Germain

Par votre soutien, vos encouragements et le sens de la responsabilité que vous m'inculquez, vous avez contribué à forger un Homme.

Recevez ce travail comme un signe de l'amour fraternel. Restons toujours unis.

A tous les enseignants : Permanents, vacataires et missionnaires de la Faculté des Sciences de la Santé.

Pour votre contribution à notre formation.

A personnel du Centre Muraz, en particulier au personnel du laboratoire de parasitologie / Entomologie :

Major Bakary, El Hadji Tamboula, Dominique, Albert, Patrice, Dr Thierry Baldet, Dr Thierry Ouédraogo, Solo, Wari, Léa, Lucien, Diabaté, Odile, Jérémie,

Pour les services rendus, la bonne ambiance, les encouragements, vous avez tous contribué à la réalisation de ce travail. Entière reconnaissance .

Aux Docteurs : TINTO Halidou, Maminata Mireille TRAORE / COULIBALY.

Sans vos sacrifices, votre disponibilité et votre sens de la collaboration, ce travail ne verrait pas le jour. Il est vôtre.

Sincères remerciements

Aux Docteurs : Jean Bosco OUEDRAOGO ; Cheick Oumar COULIBALY.

Vos énormes qualités humaines et scientifiques ont été d'un grand apport dans la réalisation de ce travail. Profonde gratitude.

Au personnel de l'IRSS

Au Dr Marius Lompo,

Au Dr Kini B. Félix

Au Dr Sylvain Ouédraogo

Au Dr Noya Somé

Au Dr Alain Ouattara

Au Dr Seydou Sourabié

Au Dr Léon Sawadogo

Mrs Aboubacar Yaro, Guy Roger Kaboré, Dieudonné Kinda, Casimir Do Kadeba.

Pour votre contribution à la réalisation de ce travail.

Aux docteurs : Jeanne MILLOGO / RASOLODIMBY, Adjima THIOMBIANO

Pour nous avoir aidé à réaliser les coupes histologiques.

Au personnel du laboratoire d'Analyses Biomédicales du CHN-Y.O., de la banque de sang, de la DRS et du CHR de Dori, du dispensaire de Koko à Bobo.

Pour nous avoir encadré lors de nos stages pratiques.

Aux docteurs : Alfred SANOU, Placide ZIGANI, Jean Baptiste YAMEOGO, Soumaïla SARE.

Pour avoir partagé avec nous leurs connaissances et expériences dans la profession pharmaceutique. Ce travail est le fruit de l'arbre que vous avez arrosé et soigné. Merci pour la confiance que vous avez placée en nous.

Au personnel de la pharmacie HERESO et de la pharmacie du CARREFOUR.

Pour votre sympathie et votre esprit de collaboration.

A Mme Dao du SESIS

Pour votre disponibilité, votre courtoisie, votre sympathie et les multiples services rendus. Profonde gratitude.

A mes camarades thésards au Centre Muraz

Ismaël YAGO, Evance ZOUNGRANA, Idrissa KABORE, Kolé IDO

Pour l'ambiance vécue au travail.

A nos maîtres et Juges.

A notre maître et juge

Le Professeur Michele DENIAU

Professeur titulaire de Parasitologie à la Faculté de Médecine de Creteil, PARIS.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Puisse ce travail être à la hauteur de vos attentes.

Trouvez-y l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et Directeur de thèse

le Médecin Colonel GUIGUEMDE Tinga Robert

Professeur titulaire de la chaire de Parasitologie de la FSS/U.O

Chef de la Section Parasitologie du Centre Muraz

Médecin-Chef du C.R.C.P. /OCCGE

Docteur *honoris Causa* de l'Université de Bordeaux II

Expert de l'OMS.

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail.

Votre présence à nos côtés, en dépit de vos multiples occupations, votre rigueur et votre

« AMOUR DU TRAVAIL BIEN FAIT », ont permis d'aboutir à cette œuvre.

Dès nos premiers contacts, nous avons été séduits par vos immenses qualités humaines et scientifiques.

Trouvez ici l'expression de notre très profonde reconnaissance.

**A notre maître et co-directeur de thèse,
le Professeur Odile Germaine NACOULMA/OUEDRAOGO :**

Maître de Conférences à la FA.S.T / U.O

Responsable du laboratoire de biochimie et chimie appliquée (La. Bio.C. A.),
Chef du département de Biochimie et Microbiologie de la Faculté des Sciences et
Techniques (FA.S.T.) de l'université de Ouagadougou.

Nous avons toujours eu beaucoup d'admiration pour vos qualités humaines et
scientifiques.

De vous, nous garderons en mémoire « L'AMOUR DU TRAVAIL BIEN FAIT »

Votre rigueur au travail, votre sympathie nous ont séduit et nous séduisent.

Cette œuvre est le résultat de votre présence à nos côtés de vos conseils et
encouragements.

Puisse ce travail être à la hauteur de vos attentes et trouvez y l'expression de
notre profonde gratitude.

A notre maître et juge

Le Professeur Innocent Pierre GUISSOU

Professeur de Pharmacologie – Toxicologie

Ex-Vice-doyen chargé des Affaires Académiques(VDA)

à la Faculté des Sciences de la Santé

Directeur de la Section Pharmacie

Directeur du département Médecine et Pharmacopée Traditionnelles de l'IRSS.

Nous avons toujours eu de l'admiration pour vos qualités humaines et scientifiques.

De vous, rigueur, qualité des enseignements, recherche perpétuelle de la perfection, nous
resteront en mémoire.

Puissiez-vous trouver en ce travail l'expression de notre haute considération.

A notre maître et juge
Le Docteur Jean-Baptiste NIKIEMA
Docteur ès Sciences Pharmaceutiques
Assistant à la FSS

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury, malgré vos multiples occupations.

Le laboratoire de pharmacognosie que vous animez a abrité nos travaux de screening chimique. Vous avez mis à notre disposition tous les moyens nécessaires.

Vos conseils et encouragements, votre ouverture et votre disponibilité ont permis d'aboutir à cette œuvre. Infiniment merci.

Trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Par délibération, la Faculté des Sciences de la Santé a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

SOMMAIRE

I	Introduction	1
II	Enoncé du problème	4
III	Rappels bibliographiques	7
	III.1 Généralités sur le Paludisme	8
	III.1.1 <i>Le Plasmodium falciparum</i>	8
	III.1.2 Cycle évolutif des Plasmodium	8
	III.1.3 <i>Le Plasmodium berghei</i>	10
	III.1.4 Physiopathologie du paludisme	11
	a) Accès simple	12
	b) Accès pernicieux	12
	c) Fièvre bilieuse hémoglobinurique	13
	d) Néphrite quartane	13
	III.1.5 Traitement du paludisme	14
	a) Classification des médicaments	14
	b) Monographie des antipaludiques	15
	c) Mécanisme d'action des schizontocides sanguins	17
	d) Traitement du paludisme simple	25
	e) Traitement du paludisme grave	26
	f) La chimioprophylaxie	26
	g) La lutte antivectorielle	26
	h) La vaccination	27
	i) Traitement du paludisme au Burkina Faso	27
	III.1.6 Les principes actifs antiplasmodiques d'origine végétale	29
	a) Les alcaloïdes	29
	b) Les terpènes	31
	c) Les quinones, les composés phénoliques et autres produits secondaires	32
	III.1.7 La chimiorésistance	33
	a) Définition	33

b)	Facteurs favorisant l'émergence et la diffusion de la chimiorésistance	33
c)	Mécanismes de résistance aux antipaludiques	34
III.2	Données sur la plante : <i>Cissus quadrangularis L.</i>	37
III.2.1	Caractéristiques botaniques	37
a)	Classification	37
b)	Dénominations	37
c)	Description botanique	37
d)	Ecologie et répartition géographique	38
III.2.2	Caractéristiques physico-chimiques	38
III.2.3	Données ethnopharmacologiques	39
a)	Usages populaires	39
b)	Éléments de pharmacologie	39
c)	Éléments de toxicologie	40
IV	Objectifs de l'étude	42
IV.1	Objectif général	43
IV.2	Objectifs spécifiques	43
V	Matériel et méthodes	44
V.1	Cadre d'étude	45
V.2	Matériel	45
V.2.1	Les animaux	45
V.2.2	Matériel végétal	45
V.2.3	Matériel d'extraction	46
V.2.4	Matériel pour le test biologique et pour l'étude de la DL50	46
V.2.5	Matériel analytique et réactifs	47
V.3	Méthode d'étude	47
V.3.1	Etude chimique	47
a)	Préparation du décocté	47
b)	Criblage phytochimique	48
V.3.2	Etude histochimique	53

V.3.3	Protocole d'étude de la DL50	53
V.3.4	Etude de l'activité antiplasmodique	54
V.3.5	Evaluation de l'activité antiplasmodique <i>in vivo</i> de la quinine.	55
VI	Résultats	56
VI.1	Présentation des résultats	57
VI.1.1	Résultats de l'étude chimique	57
a)	Le criblage phytochimique du décocté	57
b)	Dosage de l'acide oxalique par manganimétrie	59
VI.1.2	Résultats de l'étude histochimique	60
VI.1.3	Résultats de l'étude de la DL50	61
VI.1.4.	Résultats de l'étude de l'activité antiplasmodique	63
VI.1.5	Activité antiplasmodique de la quinine	65
VI.2	Commentaires et discussions	66
VI.2.1	Résultats de l'étude chimique	66
VI.2.2	Résultats de l'étude histochimique	67
VI.2.3	Résultats de l'étude pharmacologique	67
VI.2.3.1	Résultats de l'étude de la DL50	67
VI.2.3.2	Résultats de l'étude de la DE50	68
VII	Conclusion	71
	Bibliographie	73
	Annexes	86

LISTE DES ABREVIATIONS

A.F.A.B. :	Atelier de Fabrication d'Aliment pour Bétail
CHN. YO :	Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo.
CHR :	Centre Hospitalier Régional
CCM :	Chromatographie sur Couche Mince
CI50 :	Concentration Inhibitrice 50%
CIRDES :	Centre Inter-Etats de Recherche-Développement de l'Élevage en zone Sub-humide
CNRST :	Centre National de Recherche Scientifique et Technologique
CRCP :	Centre de Référence de la Chimiorésistance du Paludisme
DE50 :	Dose Efficace 50%
DL50 :	Dose Létale 50%
DRS :	Direction Régionale de la Santé
FAST :	Faculté des Sciences et Techniques
FPPIX :	Ferri Proto Porphyrine IX
FSS :	Faculté des Sciences de la Santé
IP :	Intra Péritonéale
IRSN :	Institut de Recherche sur les Substances Naturelles
IRSS :	Institut de Recherche en Science de la Santé
La. Bio. C.A :	Laboratoire de Biochimie et de Chimie Appliquée
NMRI :	Naval Medical Research Institut
OCCGE :	Organisation de Coopération et de Coordination pour la lutte contre les Grandes Endémies
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
pH :	potentiel Hydrogène
PO :	Per Os
SEGIS :	Service d'Études Statistiques et d'Informations sur la Santé

Liste des figures

- Figure 1 : Schémas thérapeutiques du paludisme simple au Burkina Faso
- Figure 2 : Photo de *Cissus quadrangularis* Linn (Vitaceae)
- Figure 3 : CCM unidirectionnelle dans nhexane-acétate d'éthyle-toluène(6,2,2 v/v) de la phase chloroformique du décocté aqueux.
- Figure 4 : CCM unidirectionnelle des tanins dans 1-butanol-méthanol-eau-acide acétique (10 ;1,25 ;3,5 ;1,25 v/v) de la phase butanolique du décocté
- Figure 5 : CCM unidirectionnelle des acides phénols dans 1-butanol-méthanol-eau-acide acétique (10 ;1,25 ;3,5 ;1,25 v/v) de la phase butanolique du décocté
- Figure 6 : Coupe histologique de la tige *Cissus quadrangularis* Linn (Vitaceae) (x40)
- Figure 7 : Coupe histologique de la tige *Cissus quadrangularis* Linn (Vitaceae) (x40)
- Figure 8 : Coupe histologique de la tige *Cissus quadrangularis* Linn (Vitaceae) (x10)
- Figure 9 : Courbe dose-létale 50% du décocté aqueux en IP
- Figure 10 : Courbe dose-effet du décocté en PO
- Figure 11 : Courbe dose-effet du décocté en IP
- Figure 12 : Acides phenols rencontrés dans les VITACEAE

Liste des tableaux

- Tableau I : Classification des médicaments en fonction du point d'impact, de la caractéristique de l'action, de l'origine du principe actif, de la famille chimique
- Tableau II : Titrage volumétrique de l'échantillon et du témoin par la solution de KMnO_4 0,1 N
- Tableau III : Principes chimiques mis en évidence dans le décocté aqueux par CCM.
- Tableau IV : Mortalité des souris en fonction de la dose administrée en PO
- Tableau V : Mortalité des souris en fonction de la dose administrée en IP
- Tableau VI : Echelle de toxicité d'après Hodge et Sterner (1949)
- Tableau VII : Pourcentages moyens de réduction de la parasitémie en fonction des doses testés en administration PO
- Tableau VIII : Pourcentages moyens de réduction de la parasitémie en fonction des doses testés en administration IP
- Tableau IX : Pourcentages moyens de réduction de la parasitémie en fonction des doses de quinine testées en administration IP
- Tableau X : Plantes utilisées dans le traitement du paludisme au Burkina Faso.

I- INTRODUCTION

Endémie parasitaire majeure, le paludisme (Palus = marais) ou malaria (= mauvais air) est une érythrocytopathie due à un hématozoaire du genre plasmodium, transmis par un moustique, l'anophèle femelle (OMS, 1998).

Environ 2,4 milliards de personnes soit 40% de la population mondiale sont exposées à la maladie dont 300-500 millions de cas cliniques par année (OMS, 1998).

Plus de 90% de tous les cas surviennent en Afrique subsaharienne et 15 à 25% de tous les décès d'enfants de moins de 5 ans sont imputables au paludisme (OMS, 1998).

Quatre espèces plasmodiales sont responsables de paludisme chez l'Homme. Ce sont: *Plasmodium falciparum*; *P. vivax*; *P. malariae*; *P. ovale*.

Des quatre espèces, *P. falciparum* est le plus important du point de vue de la santé publique: il est présent dans 90% des examens de sang positifs de l'Afrique subsaharienne et dans 50% de ceux des régions impaludées d'Asie et d'Amérique. Ensuite il cause des infections plus graves que les trois autres et est le seul responsable des décès (Touze et col., 1995). Sa prévention et son traitement sont de plus en plus difficiles du fait de l'extension croissante des chimiorésistances (Touze et col., 1995).

En 1630, Don Francisco Lopez apprenait des Indiens du Pérou, les vertus de l'écorce du Quinquina sur les fièvres intermittentes. En 1820, Pelletier et Caventou, en isolent l'alcaloïde actif, la quinine.

De nos jours, plusieurs antimalariques modernes de plus en plus efficaces sont synthétisés et commercialisés.

Nous pouvons citer entre autres:

- Les amino – 4 – Quinoléines (chloroquine, amodiaquine)
- Les amino – alcools (halofantine – méfloquine)
- Les antifoliques et antifoliniques (sulfones, sulfamides, pyriméthamine, proguanil etc.)
- Les dérivés du Quinghaosu (arthémeter, arthémisinine)

Armée de DDT et d'un médicament peu coûteux, la chloroquine, l'OMS avait lancé en mai 1955, la campagne mondiale d'éradication du paludisme.

L'espoir s'est assombri depuis 1960, avec la découverte en Colombie de souches plasmodiales résistantes à la chloroquine. Aujourd'hui cette chimiorésistance s'est étendue à la plupart des pays africains. Elle s'est davantage compliquée avec son extension aux autres molécules, due d'une part, aux résistances croisées entre molécules apparentées (amino – 4 – quinoléines, amino – alcools), et d'autre part, à la pression médicamenteuse. Par conséquent, peu d'antimalariques sont utilisables en thérapeutique : d'où l'affirmation du Pr Gentilini: " ... le vecteur se rebelle, la chimiorésistance s'étend, le vaccin tarde. Un nouvel équilibre

hôte – parasite se cherche. Du triomphalisme de la décennie 60 aux déceptions actuelles, les prétentions en matière de paludisme se sont sensiblement réduites. L'éradication n'est plus au programme, le contrôle à peine, l'évaluation seulement".

De nouvelles stratégies sont donc entreprises afin de contrôler la morbidité et la mortalité de la maladie. C'est essentiellement la chimiothérapie systématique des accès fébriles et la réduction du contact homme – vecteur par l'usage des supports imprégnés d'insecticides tels les pyréthriinoïdes. A coté de ces mesures, de nouvelles alternatives thérapeutiques s'imposent.

La présente étude s'inscrit dans ce souci. Elle a consisté en une étude de l'activité antiplasmodique du décocté aqueux de *Cissus quadrangularis in vivo* sur la souris NMRI infestée par *Plasmodium berghei*.

II- ENONCE DU PROBLEME

A l'orée du troisième millénaire, le paludisme découvert au II^e siècle avant Jésus Christ, demeure un problème de santé publique. En outre il freine sérieusement le développement et la croissance économique : En 1987, le coût total du paludisme y compris les soins de santé et les pertes en production a été estimé à 800 millions de dollars pour l'Afrique tropicale ; en 1997, le chiffre atteignait 2,2 milliards de dollars (OMS, 1998).

Guiguemé et al.(1997), sur une étude en zone rurale au Burkina Faso, ont estimé un coût moyen de 11,7 dollars par accès palustre.

Au Burkina Faso, la morbidité due au paludisme est estimée à 500 000 cas l'an (MSASF,DEP, 1993,1994). Un plan d'action national a été établi dans le but de réduire l'impact de la maladie.

Le traitement moderne repose sur l'utilisation en première intention de la chloroquine, en deuxième intention la sulfadoxine-pyriméthamine, et en troisième intention la quinine.

L'insuffisance de la couverture des besoins sanitaires, de la disponibilité en médicaments essentiels, les difficultés financières et surtout l'apparition ces dernières années d'une part de souches de *Plasmodium falciparum* chimiorésistantes et d'autre part de vecteurs résistants aux insecticides, ont mis à rude épreuve l'exécution des programmes de lutte antipaludique dans la plupart des pays d'endémie.

Face à ces difficultés, nos populations ont souvent recours à la médecine traditionnelle.

Ainsi, selon l'OMS, 80% des besoins de santé des populations des pays en développement sont couverts par la médecine traditionnelle.

Au Zimbabwe, sur 226 sujets interrogés, 23,5% utilisent les plantes répulsives de moustiques en vue de lutter contre le paludisme. Les raisons de cette utilisation sont diverses : moins chères (86%), efficaces (10%), localement disponibles (4%) (Lukwa et col.,1999).

Cependant si les vertus des plantes sont indéniables, il demeure que les accidents sont fréquents voire même fatals avec leurs usages incontrôlés. Il était alors temps que l'on accentue les recherches sur le terrain et les expérimentations au laboratoire afin de mieux valider les réputations traditionnelles.

Au Burkina Faso, l'Institut de Recherche en Science de la Santé (IRSS), a été créé en 1978, et a pour mandat de:

- mener la recherche sur les plantes médicinales et toxiques
- recueillir, présenter et protéger le patrimoine en matière de pharmacopée et médecine traditionnelles.

- Assurer la coordination entre programmes nationaux et internationaux dans le domaine de la pharmacopée et de la médecine traditionnelle .

La bataille actuelle de la recherche dans le domaine du paludisme est la chasse aux nouvelles molécules soit naturelles ou synthétiques avec pour qualité première la sensibilité face aux souches résistantes.

Grâce à la collaboration Centre Muraz ~ IRSS , plusieurs investigations ont été faites :

- Balkouma P (1999). et Ouédraogo A.(1998) travaillant respectivement sur des extraits hydroalcooliques de *Cochlospermum tinctorium* A. Rich et de *Gardenia sokotensis* Rutch, *in vivo* sur *Plasmodium berghei* chez des souris, ont trouvé des DE50 respectives de 36,44 mg/kg et de 348 mg/kg .
- *In vitro* sur des souches sauvages de *Plasmodium falciparum*, les CI50 sont respectivement de 153,93 µg/ml et 55,15 µg/ml (Coulibaïy, 1996).

Des études sur les fractions organiques sont en cours afin d'isoler les molécules responsables de l'activité.

D'une manière générale, les investigations comportent des études pharmacologiques, phytochimiques et de toxicité. L'objectif étant d'évaluer l'activité pharmacologique pour laquelle la plante est utilisée, de justifier du point de vue principe et structure chimique, cette activité, enfin déterminer les doses active et létale 50%.

Nous avons été admis au Centre Muraz en vue de valoriser une utilisation traditionnelle de *Cissus quadrangularis* L. dans la pathologie parasitaire palustre.

Cette valorisation consiste à l'étude de l'activité du décocté aqueux *in vivo* sur des souris NMRI infestées par *Plasmodium berghei*.

En amont une étude histochimique nous permettra d'établir la relation principes chimiques / activité.

Le but de cette étude est de jeter les bases d'une recherche approfondie en vue de l'isolement de nouvelles molécules antipaludiques.



**III- RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES**

III.1 GENERALITES SUR LE PALUDISME

III.1.1 Le *Plasmodium falciparum* (WELCH, 1897).

Plasmodium falciparum est un protozoaire appartenant à l'embranchement des Sporozoaires et à l'ordre des *Haemosporididae*. C'est une espèce spécifiquement humaine.

Phase hépatique : Elle dure environ 6 jours et est caractérisée par une absence d'hypnozoïtes et donc de reviviscence schizogonique.

Phase érythrocytaire : L'incubation est de 7 à 15 jours, sa durée de vie de 12 mois maximum.

Plasmodium falciparum parasite toutes les hématies et peut induire des parasitémiées élevées, jusqu'à 40-50%. La schizogonie érythrocytaire dure habituellement 48 heures et s'effectue presque exclusivement dans les capillaires viscéraux, notamment encéphaliques, où les érythrocytes infestés sont séquestrés du fait de leur adhérence à l'endothélium. Cette séquestration, qui protège le parasite du passage dans la rate, site majeur de destruction, explique, entre autre l'encéphalite palustre. Des excroissances appelées « knobs », présentes sur la membrane plasmique des hématies parasitées sont le site de cette cytoadhérence.

Des molécules de l'hôte, comme la thrombospondine et un récepteur des cellules endothéliales sont également impliquées dans l'adhérence des hématies infectées à l'endothélium vasculaire.

III.1.2 Cycle évolutif des *Plasmodium* (Bryskier et col., 1988)

Le cycle évolutif des espèces plasmodiales se déroule en une phase sexuée chez l'anophèle (vecteur et hôte définitif) et une phase asexuée chez l'homme (hôte intermédiaire).

La phase asexuée se déroule schématiquement en deux étapes : hépatique ou exo-érythrocytaire, et sanguine ou intraérythrocytaire.

Etape hépatique.

Lors d'un repas sanguin, l'anophèle femelle sonde le revêtement cutané à l'aide de son proboscis, à la recherche des capillaires sanguins. Les sporozoïtes ou formes infestantes sont localisées dans les glandes salivaires de l'anophèle femelle et sont transférées dans le courant circulatoire de l'hôte. Selon l'abondance de ces sporozoïtes, ceux-ci peuvent être soit

immédiatement phagocytés ou, pour une bonne partie d'entre eux atteindre, en 30 à 60 minutes, le parenchyme hépatique où ils vont subir soit une maturation, soit rester quiescents.

La maturation ou schizogonie intratissulaire, aboutit, en un temps variable selon les espèces plasmodiales, au mérozoïte qui va infester les érythrocytes.

Une forme quiescente ou latente a été décrite sous le nom d'hypnozoïte pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* expliquant les rechutes tardives.

Etape sanguine.

Selon Garnham, après une génération de schizogonie intrahépatique et une maturation de durée variable de 5 à 15 jours selon l'espèce plasmodiale, plus de 2000 mérozoïtes par cellule hépatique infectée sont libérés, et après une vie très courte dans le plasma ils vont rapidement « coloniser » les érythrocytes.

Le mérozoïte pénètre dans l'érythrocyte en moins de 20 secondes. L'invasion de l'érythrocyte se fait en trois phases :

- reconnaissance et attachement du mérozoïte à l'érythrocyte par l'intermédiaire de récepteurs membranaires.
- processus d'invasion érythrocytaire rapide.
- fusion de la membrane du globule rouge au point de pénétration.

A l'intérieur de l'érythrocyte, l'hématozoaire se développe et devient un trophozoïte. Le trophozoïte, mononucléé, se multiplie par un processus de division asexuée (schizogonie) en un temps variable selon l'espèce plasmodiale. Le noyau subit de trois à cinq divisions mitotiques, ainsi de huit à vingt-quatre noyaux fils peuvent être formés, selon les espèces donnant des schizontes intra-érythrocytaires. Ces schizontes intra-érythrocytaires, par condensation du cytoplasme péri-nucléaire, produisent de nouveaux mérozoïtes. La rupture de la membrane érythrocytaire libère « de novo » pour un temps très court dans la circulation sanguine où ils re-colonisent de nouvelles hématies. Cette phase asexuée sanguine peut être, soit évolutive du fait d'un inoculum parasite abondant, soit résolutive par intervention des mécanismes immuns, redevenant ainsi latente cliniquement.

L'apparition de la symptomatologie est variable d'un sujet à l'autre, mais pour un individu donné, est fonction du nombre d'hématies parasitées.

Gamétocytes et cycle sexué.

Les gamétocytes permettent la transmission de la maladie et la pérennité de l'espèce plasmodiale.

Plusieurs cycles intra-érythrocytaires semblent nécessaires avant l'apparition des gamétocytes. La production des gamétocytes semble sous la dépendance de l'immunité de l'hôte, de la pression médicamenteuse et du métabolisme du parasite.

Chez l'homme les gamétocytes de *Plasmodium falciparum* se développent uniquement dans les organes profonds (rate, moelle osseuse) et ils apparaissent dans la circulation périphérique lorsqu'ils sont pratiquement matures. Il semble que pour les autres espèces plasmodiales parasitant l'homme, la gamétocytogonie prenne naissance dans la circulation périphérique.

Lors d'un repas sanguin, l'anophèle femelle absorbe les gamétocytes mâles et femelles. Cette étape va être le point de départ du cycle sporogonique. La formation de gamètes, puis la fécondation des gamètes femelles, donnent naissance à un ookinète, élément mobile, qui, selon l'espèce plasmodiale, atteint l'épithélium digestif de l'insecte en 15 à 72 heures, où il se transforme en oocyste. Le temps de maturation de cet oocyste donnant naissance à des sporozoïtes varie en moyenne de 8 à 10 jours en fonction de l'espèce plasmodiale.

Les sporozoïtes immatures libérés de l'oocyste gagnent les glandes salivaires de l'anophèle femelle, où leur pouvoir infestant serait alors multiplié par 10000.

Environ 50 à 70.000 sporozoïtes peuvent être présents dans les glandes salivaires de l'insecte. Le sporozoïte est injecté à l'hôte vertébré au moment où l'anophèle femelle prend son repas sanguin.

III.1.3 Le *Plasmodium berghei*

P. berghei est un parasite des rats, des souris et des hamsters. Il infecte aussi certaines espèces de moustiques telle que *Anopheles stephensis*. La mortalité est très élevée chez les jeunes rats et les souris infestés par *P. berghei*.

Cycle évolutif (Landau et col., 1974)

L'infection commence par l'injection des sporozoïtes provenant des glandes salivaires de l'anophèle infestée (hôte définitif): *Anopheles stephensis*.

Au niveau du foie du rongeur (hôte intermédiaire) une schizogonie exoérythrocytaire commence. Cette phase dure 48 à 60 heures et donne des mérozoïtes. Chez certaines espèces, une seconde phase de schizogonie exoérythrocytaire est possible.

Les mérozoïtes issus de cette schizogonie vont ensuite envahir les globules rouges de la circulation sanguine, subir une maturation et devenir des trophozoïtes puis des schizontes

pouvant produire 6 à 10 mérozoïtes. Ces mérozoïtes peuvent ré-envahir les globules rouges ou devenir des gamétocytes qui sont pris par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin.

Les gamétocytes deviennent des gamètes et donneront après fécondation un ookinète qui se transformera en oocyste. L'oocyste mature libère des sporozoïtes qui se localisent dans les glandes salivaires de l'anophèle pendant 10 à 12 jours.

Biologie et anatomie (Killick-kendrick, 1974).

Biologie:

Chez l'anophèle femelle, sa température optimale de développement est de 22°C. La taille des oocystes est de 45µm avec un temps de maturation de 12 heures. La longueur des sporozoïtes est de 11µm. Chez le rat et la souris la schizogonie exoérythrocytaire donne des schizontes de 30 µm pouvant produire 8 à 18 mérozoïtes. Les cellules de prédilection sont les réticulocytes.

Anatomie:

La structure cellulaire du *P. berghei* est composée de:

- une membrane plasmique
- un cytoplasme contenant un noyau, un appareil de Golgi, un réticulum endoplasmique, des mitochondries.

La membrane plasmique du sporozoïte se trouvant dans les glandes salivaires du moustique est constituée d'acide protéique de PM compris entre 30 et 60 Kda. Au stade de mérozoïte et de schizonte, la structure de la membrane plasmique est complexe et inexplorée.

Dans le cytoplasme du sporozoïte sont synthétisées des protéines, des précurseurs de haut poids moléculaire et qui sont incorporés dans la membrane plasmique du parasite. Ces protéines seront impliquées dans la reconnaissance et l'invasion de l'hépatocyte après l'infection chez le mammifère. La membrane plasmique des sporozoïtes immatures contient peu ou aucune de ces protéines précurseurs de l'infection.

III.1.4 Physiopathologie du paludisme (Gentilini, 1993)

Les manifestations du paludisme sont liées directement ou indirectement à la schizogonie érythrocytaire, alors que la schizogonie hépatique est asymptomatique.

Leur gravité dépend de l'espèce plasmodiale, de la densité parasitaire, du degré de prémunition de l'hôte.

a) Accès simple

La fièvre est due à l'éclatement des rosaces qui libèrent dans le torrent circulatoire du pigment malarique ; celui-ci se comporte comme une substance pyrogène, dont l'effet est comparable à celui d'une endotoxine injectée à la dose infralétale. Si l'éclatement des rosaces est asynchrone, la fièvre est irrégulière ou apparemment continue; s' il est synchrone la fièvre est intermittente, tierce ou quarte, selon la périodicité de la schizogonie (48 ou 72 heures).

L'anémie résulte avant tout de la lyse des hématies parasitées (éclatement des rosaces, érythrophagocytose). Des hématies saines peuvent également être détruites, surtout dans les infections à *P. falciparum* sans doute par un mécanisme immunologique, de fait, la réaction de Coombs est parfois positive. La splénomégalie et l'hépatomagalie, habituelles au bout d'un certain temps d'évolution, témoignent de l'hyperactivité et de la congestion de ces organes. La rate dont le rôle est capital, intervient par ses formations lymphoïdes (synthèse d'anticorps) et ses monocytes macrophages (phagocytoses d'hématies parasitées). Le foie intervient par l'activité phagocytaire des cellules de Kupffer, et par la transformation de l'hémoglobine libérée en bilirubine libre d'ou le subictère.

b) Accès pernicieux

Avec ses manifestations viscérales, neurologiques et rénales notamment, l'accès pernicieux palustre, dont la physiopathologie n'est pas parfaitement élucidée, reste une érythrocytopathie parasitaire. Il doit ses particularités symptomatiques à la multiplication rapide de *P. falciparum* dans les capillaires viscéraux qui engendre une anoxie des tissus nobles, prédominant au niveau de l'encéphale, puis des reins, des poumons et du foie; par anémie hémolytique, troubles de la microcirculation et phénomènes cytotoxiques. La gravité de l'hémolyse dans l'accès pernicieux est la conséquence directe de la parasitémie élevée. Les troubles de la microcirculation dans les capillaires viscéraux sont d'intensité variable. Les hématies parasitées par les schizontes développent à leurs surfaces des protubérances « knobs » qui les rendent adhérentes aux cellules endothéliales des capillaires. Des hématies non parasitées, saines, s'agglutinent autour d'une hématie parasitée formant des rosettes. Ces deux phénomènes concourent à l'encombrement de la lumière vasculaire et au ralentissement de la circulation. Des microthrombus capillaires se forment. Les hématies agglutinées se lysent, libèrent une substance phospholipidique qui amorce parfois un processus de coagulation intravasculaire diffuse. On constate simultanément une augmentation du taux plasmatique du « tumor necrosis factor » (TNF ou Cachectine), d'autant plus importante et durable que l'accès pernicieux est grave. Cette cytokine des monocytes aura un rôle dans le

déterminisme de la fièvre, de divers troubles métaboliques, de réactions inflammatoires et serait aussi responsable de la souffrance cérébrale par la production de radicaux libres oxydants qu'elle induit. La libération *in situ* de substances vasoactives (kinines, sérotonine, histamine) aggrave ces troubles de la microcirculation en créant une vasodilatation des capillaires et des infiltrats hémorragiques périvasculaires. Les phénomènes d'anoxie cytotoxique serait aussi la conséquence de l'inhibition des processus de respiration cellulaires et de phosphorylation oxydative par une hypothétique toxine élaborée par le parasite, la « substance plasmatique de Maegraith ».

Enfin, bien souvent, l'hypoglycémie, l'acidose sanguine avec lactacidémie et les désordres hydroélectrolytiques augmentent les troubles : hyponatrémie, résultant des pertes sodées dans les vomissements ou les sueurs ou d'une rétention d'eau par hypersécrétion d'aldostérone et d'hormones antidiurétiques sous l'effet de la diminution de la volémie efficace ; hyperkaliémie en cas d'atteinte rénale.

c) La fièvre bilieuse hémoglobinurique

Il s'agit d'un syndrome lié au paludisme à *Plasmodium falciparum*. Il survient chez des européens expatriés depuis plusieurs mois ou années en zone tropicale, ayant des antécédents d'accès à *P. falciparum*, et prenant irrégulièrement une prophylaxie et/ou des traitements par la quinine. Le rôle déclenchant d'une prise de quinine ou d'une infection intercurrente virale ou bactérienne est fréquemment retrouvé. Le début est brutale avec lombalgies, pâleur, fièvre. Rapidement apparaissent un ictère, une chute tensionnelle, une oligurie avec urine rouge Porto, témoignant de l'hémolyse intravasculaire massive et confirmée par l'anémie, l'insuffisance rénale et l'hémoglobinurie. La parasitémie est nulle ou modérée, ce qui distingue ce syndrome d'un accès pernicleux.

Le pronostic, mauvais, dépend de la capacité à pouvoir instituer rapidement une réanimation avec exsanguinotransfusion et épuration extrarénale.

d) La néphrite quartane

Il s'agit d'un syndrome lié au paludisme à *Plasmodium malariae*. C'est une néphropathie glomérulaire sévère, révélée après des années d'infection chronique, par un syndrome néphrotique chez l'enfant, de pronostic réservé malgré un traitement du paludisme et de la néphropathie.

III.1.5 Traitement du paludisme

a) Classifications des médicaments

Ces classifications sont faites en fonction de quatre (4) critères comme présentées dans le tableau I.

- 1) le point d'impact,
- 2) la caractéristique de l'action,
- 3) l'origine du principe d'actif,
- 4) la famille chimique.

Tableau I : Classification des molécules en fonction du point d'impact, de la caractéristique de l'action, de l'origine du principe actif et de la famille chimique.

Point D'impact	Caractéristique de l'action	Origine du principe actif	Famille chimique du principe actif	Produits	
				DCI	Spécialités
Schizontocides	Action rapide	Naturelle	Alcaloïdes du quinquina	Quinine, quinidine, Cinchonine cinchonidine	Quinoforme* Quinimax*
			Sesquiterpène	Quingaosu (artémisinine)	Arsumax* Paluther*
		Synthétiques	Amino-4-quinoléines	Chloroquine	Nivaquine* Résochine* Aralen* Avlochor*
				amodiaquine	Flavoquine* Camoquin*
	Amino-arylalcools			Méfloquine	Lariam* Méphaquin*
				Halofantrine	Halfan*
	Action lente		Sulfone	Diamino-diphénylsulfone	Disulone* (dapson)
				Sulfamide	sulfadoxine
			Diguanide	Chlorhydrate de proguanil	Paludrine*
		Diamino-pyrimidine	pyriméthamine	Malocide* Daraprim*	
		Associations	Sulfadoxine-pyriméthamine	Fansidar*	
	Sulfadoxine/pyriméthamine/méfloquine		Fansimef*		
	Dapsone/pyriméthamine		Maloprim*		
	Gamétocides		Amino-8-quinoleine	Primaquine	Primaquine*

DCI: Dénomination Commune Internationale.

b) Monographie des antipaludiques

Les shizontocides

Ils sont actifs sur les formes endoérythrocytaires du cycle shizogonique.

Les schizontocides d'action rapide

La quinine

Alcaloïde extrait du quinquina (Pelletier et Caventou, 1820) la quinine est le premier antipaludique naturel et demeure l'antipaludique majeur (médicament de l'urgence et de l'accès grave). Les présentations commercialisées sont des associations des différents alcaloïdes du quinquina (quinine, quinine, quinine, quinine) dans lesquelles la quinine est sous forme de sels :

1. Le formiate basique de quinine commercialisé sous le nom de QUINOFORME en ampoules injectables de 1ml, 2ml, 4ml contenant respectivement 0.25g, 0.50g, 1g de quinine base.
2. Le formiate basique associé à l'acétarsolate de quinine (ARSIQUINOFORME) présenté sous forme de comprimés pelliculés contenant 250mg de quinine base.
3. Le dichlorhydrate de quinine (QUINIMAX) en comprimés de 100mg, 125mg, 300mg, 500mg de quinine base.
4. Le gluconate de quinine (QUINIMAX) en ampoules injectables de 1ml, 2ml, 2.5ml, 4ml, 5ml, contenant respectivement 100mg, 200mg, 250mg, 400mg, 500mg

Les Amino-4-quinoléines

Ils sont sous forme de chloroquine et d'amodiaquine dont l'activité à posologie égale est en pratique identique sur les souches sensibles.

Leur absorption est rapide, mais les concentrations plasmatiques après une prise orale sont variables d'un individu à l'autre. Leur élimination est très lente et également variable selon les sujets (demi-vie d'élimination de 6 à 10 jours).

Les amino-4-quinoléines sont aspirées par l'hématozoaire intraérythrocytaire et se concentrent dans sa vacuole nutritive. Ce rôle de pompe aspirante ne joue plus chez les plasmodies chimiorésistantes qui sont capables de rejeter l'antiplasmodique hors de leur vacuole. Les amino-4-quinoléines sont des shizontocides de la phase endoérythrocytaire.

Elles auraient de plus un certain pouvoir gamétocytocide, contre *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, mais non contre *P. falciparum*.

Les effets secondaires de la chloroquine aux doses préconisées sont minimes (troubles digestifs, prurits). L'amodiaquine en prises répétées peut induire des agranulocytoses et des hépatites parfois fatales.

Les 4-quinoléines méthanoles.

L'halofantine (HALFAN) et la méfloquine (LARIAM) sont les représentants de cette classe; ce sont des médicaments très efficaces sur la phase aiguë de la maladie et leur utilisation est préconisée surtout en zone de chloroquinorésistance.

Le Quinghaosu (Artémisinine)

C'est un antipaludique naturel dérivé du Quinghaosu (plante de la pharmacopée traditionnelle chinoise); plusieurs études ont permis de mettre en évidence sa très grande efficacité aussi bien sur l'accès simple que sur l'accès grave.

Le dérivé artésunate est présenté sous forme de comprimés à 50mg (ARSUMAX) et le dérivé artéméter sous forme d'ampoule injectable à 80mg en 1ml (PALUTHER).

Les Schizontocides d' action lente.

Les antifoliques

Ils regroupent les sulfones et les sulfamides. Ils sont actifs sur les souches de *P. falciparum* chloroquinorésistantes.

Quatre règles prévalent dans leur emploi (Gentilini, 1993):

- Viser à une prise unique.
- Ne pas recourir aux sulfamides en prophylaxie mais plutôt aux sulfones.
- Réserver leur emploi aux zones de résistance aux amino-4-quinoléines.
- Toujours associer un sulfamide ou une sulfone à un autre antipaludique.

Les sulfones et les sulfamides inhibent la transformation de l'acide para-aminobenzoïque dont l'hématozoaire a besoin pour sa croissance en bloquant l'activité de la synthétase de l'acide dihydrofolique.

Présentation: *sulfones*: -diaminodiphénylsulfone (DISULONE OU DAPSONE comp.à100mg)

sulfamides: -sulfadoxine (FANASIL)

-sulfaméthopyrazine (SULFALENE, KELFIZINE)

Les antifoliques

Ils comprennent les diguanides et les diaminopyrimidines.

Les *diguanides* : chlhydrate de proguanil comp.à 100mg (PALUDRINE, CHLORIGUANE, BIGUMAL)

Les *diaminopyrimidines*: pyriméthamine comp. à 50mg ou à 25mg (MALOCIDE , DARAPRIM).

Les associations schizontocides

Sulfamides+ pyriméthamine: *Fansidar*: - comp. à 500mg de sulfadoxine et à 25mg de pyriméthamine indiqué en traitement curatif à dose unique.

- ampoule injectable par voie IM dosée à 400mg de sulfadoxine et 20mg de pyriméthamine.

Sulfone+ pyriméthamine: *Maloprim* (100mg de Dapsonne + 12.5mg de pyriméthamine par comp.)

Les gamétocytocides

Ils sont actifs sur les formes sexuées du parasite. Certains auraient une action sur les formes exoérythrocytaires hépatiques. Cette classe d' antipaludiques est essentiellement constituée par les amino-8-quinoléines telle que la primaquine.

c) Mécanisme d'action des schizontocides sanguins.

c1) La quinine

Deux théories ont été proposées sur son mode d'action. Pour Fitch(1984), la molécule agirait en retardant la séquestration de ferriprotoporphyrine IX dans le pigment malarique, permettant à celle-ci d'exercer sa cytotoxicité.

Warhurst(1981) propose la théorie de la perméase, selon laquelle la molécule est transportée à l'intérieur de la cellule parasitaire, par l'intermédiaire d'un transporteur agissant sous l'influence d'un gradient de pH : la molécule interférerait avec le catabolisme lysosomal

de l'hémoglobine, « affamant » le parasite en acides aminés essentiels pour sa propre biosynthèse protéinique.

c2) Les Amino-4-Quinoléines et les amino-alcools.

Lorsque les érythrocytes parasités par des plasmodiums sont exposés aux amino-4-quinoléines et aux amino-alcools, ces produits se concentrent à l'intérieur des érythrocytes. Cette capacité du parasite à accumuler les schizontocides sanguins est le phénomène de base qui explique leur sélectivité d'action. Deux types de mécanisme sont évoqués pour expliquer ce phénomène:

- Fixation du schizontocide à un récepteur spécifique et /ou
- Migration du schizontocide suivant un gradient de pH

c2.1 Fixation du schizontocide à un récepteur spécifique

Les récepteurs situés au niveau des parasites sont:

- L'ADN
- La Ferriprotoporphyrine IX (FPPIX)
- Le phospholipide membranaire
- L'hème polymérase.

*** L'ADN**

La liaison de la chloroquine aux nucléoprotéines a été mise en évidence par spectrophotométrie; elle montre une modification du spectre de la chloroquine suite à la liaison aux nucléoprotéines *in vitro* (Parker et col., 1952).

Le mécanisme d'action repose sur l'inhibition de l'activité de l'ADN et l'ARN polymérases.

Cette hypothèse a été pratiquement abandonnée au profit des hypothèses de la FPP IX et du gradient de pH.

*** La Ferriprotoporphyrine IX (FPPIX)**

- *Le mécanisme de toxicité membranaire* (Fitch).

Chou et Warhurst ont identifié la FPP IX comme étant un récepteur à forte affinité pour la chloroquine, la quinine, et la méfloquine (Chou et col., 1980 ; Warhurst 1981).

La FPP (hématine), produit lytique mais éphémère de la décomposition de l'hémoglobine à l'intérieur de la vacuole du parasite, est un hème oxydé; elle se lie

normalement à la "protéine liant l'hème" produit par le parasite pour former le pigment malarique (hémozoïne), produit non toxique (Fitch, 1984).

En présence de chloroquine, il y aurait une compétition entre l'antipaludique et la "protéine liant l'hème" pour la FPP (Fitch, 1984).

La chloroquine se lie facilement avec une haute affinité à la FPP pour produire un complexe lytique, par peroxydation lipidique. Le complexe entraîne une perméabilité anormale notamment la perte massive (jusqu'à 90 %) du K⁺ intracellulaire du parasite et des érythrocytes parasités (Chou et col., 1981), d'où la mort du parasite.

La chloroquine seule, sans formation du complexe avec la FPP n'est pas lytique (Fitch et col., 1982). Faute de FPP, les érythrocytes non parasités n'accumulent pas les amino-4-quinoléines (Fitch, 1970).

Le mode d'action de la chloroquine d'après Fitch, est directement lié à l'inhibition de la séquestration de ferriprotoporphyrine dans l'hémozoïne, permettant au complexe d'exercer son effet lytique sur les membranes.

L'hypothèse de Fitch est basée sur l'extrapolation des résultats obtenus à partir d'expériences *in vitro*. Des preuves solides manquent pour affirmer l'existence réelle de la FPP et du complexe FPP – chloroquine au niveau des plasmodies.

D'autres variantes de cette hypothèse sont évoquées:

- *L'inhibition des protéases*

Cette hypothèse accepte la présence de la FPP et la formation du complexe FPP-chloroquine (Vander Jagt et col., 1986).

La chloroquine se concentre dans la vacuole digestive du parasite, soit par la formation directe du complexe avec la FPP, soit par gradient de pH suivi par la formation du complexe. La formation du complexe empêche la séquestration de la FPP dans le pigment malarique.

La FPP à l'état libre et le complexe FPP- chloroquine inhibent directement les protéases acides, en particulier la protéase S. Cette protéase S se trouve dans la vacuole et joue le rôle important dans la dégradation de l'hémoglobine.

La chloroquine à elle seule n'exerce pas cette action. Quatre protéases acides ont été isolées chez *P. falciparum*. Elles sont toutes inactivées par FPP et le complexe FPP – chloroquine *in vitro*. Les limites de cette variante résident dans le fait que les expériences sont faites *in vitro* avec des enzymes isolées et la FPP.

- *L'inhibition de la synthèse protéique hème-dépendante*

La synthèse protéique du parasite serait dépendante de l'hème, de même que l'hème est nécessaire pour la synthèse protéique dans le lysat réticulocytaire (Surolia et col., 1991).

En présence de chloroquine dans un lysat plasmodial, la synthèse protéique hème-dépendante est inhibée.

****Les phospholipides membranaires***

La pénétration et l'intercalation de la méfloquine et la quinine à l'intérieur de la membrane bilipidique sont supérieures à celle de la chloroquine à pH physiologique (Lullmann et col., 1979).

Dans les érythrocytes murins parasités, exposés à 100 nM de chloroquine *in vitro*, la plus grande partie de la chloroquine se lie aux membranes parasitaires (Ginsburg et col., 1983).

La méfloquine se lie aux phospholipides membranaires avec une haute affinité. Il existe donc un double mode d'action de la méfloquine – liaison à la FPP et aux phospholipides membranaires - expliquant son efficacité sur les plasmodies chloroquinorésistantes (Chevli et col., 1982).

*****L'hème polymérase***

Les plasmodies ingèrent et dégradent l'hémoglobine dans la vacuole digestive pour obtenir des acides aminés. Dans cette protéolyse, la FPP IX, substance toxique pour les parasites se forme dans la vacuole digestive.

Le fer de l'hème lié à la globine est sous forme Fe^{2+} . Libéré de la globine, il est transformé en Fe^{3+} , toxique pour les membranes par peroxydation lipidique et inhibition des protéases. L'hème libre doit donc être neutralisé par les parasites. Il est ainsi transformé en hémozoïne, séquestrée dans la vacuole digestive. La polymérisation de l'hème est catalysée par l'enzyme hème-polymérase.

Les amino-4-quinoléines et les amino-alcools bloquent la polymérisation des hèmes par inhibition de l'hème-polymérase (Slater et col., 1992).

Deux mécanismes d'action antiplasmodique sont évoqués:

- La chloroquine inhibe l'enzyme et bloque l'approvisionnement des acides aminés provenant de l'hémoglobine. Faute d'une quantité suffisante d'acides aminés, les parasites sont inhibés.

- L'inhibition de l'enzyme entraîne l'accumulation de son substrat, la FPP IX, qui, à elle seule, est toxique pour les membranes parasitaires et peut se complexer à la chloroquine augmentant l'effet toxique sur les parasites.

c2.2) Le gradient de pH

Krogstad et col.(1986) propose une double hypothèse fondée sur les effets des bases faibles comme les amino-4-quinoléines et les amino-alcools et sur les "effets non base faible".

L'accumulation des antipaludiques dans la vacuole digestive s'effectue grâce à leurs propriétés de base faible. Les bases faibles à l'état non protoné pénètrent directement dans toutes les membranes par diffusion simple ; le taux de la forme neutre des bases est identique dans les 4 compartiments : milieu extracellulaire, cytoplasme érythrocytaire, cytoplasme parasite et vacuole digestive. Les amino-4-quinoléines et les amino-alcools agissent sur le parasite en augmentant le pH à l'intérieur de la vacuole digestive et en inhibant les fonctions normales de cet organite. Une fois à l'intérieur de la vacuole digestive, dont le pH acide est maintenue par une pompe à protons ATP-dépendante, les bases faibles subissent une protonation au niveau de l'atome d'azote. La forme protonée est de 100 à 1000 fois moins diffusible que la forme non protonée, expliquant ainsi l'accumulation des amino-4-quinoléines et des amino-alcools protonés dans la vacuole.

La dégradation de l'hémoglobine dans la vacuole digestive est interrompue.

L'"effet non base faible" est un mécanisme de concentration des schizontocides sanguins dans la vacuole des plasmodies. Le mécanisme en cause pourrait être un transporteur situé dans la membrane érythrocytaire, la membrane parasite et/ou la membrane vacuolaire. Ce pourrait être la FPP.

Les deux mécanismes complémentaires entraînent un taux élevé d' amino-4-quinoléines et d' amino-alcools dans la vacuole digestive, qui à son tour fait monter le pH vacuolaire, le phénomène clé qui agit sur le parasite.

On ignore par quel mécanisme biochimique ou métabolique, l'augmentation du pH vacuolaire inhibe la croissance plasmodiale.

Cette hypothèse a plusieurs variantes:

- Yaron et Ginsburg

La chloroquine pénètre dans la vacuole suivant un gradient de pH. Elle n'exerce pas d'effet sur le processus de dégradation de l'hémoglobine, de l'endocytose à la fusion entre la vésicule endocyttaire et la vacuole.

Comme les vésicules s'accumulent à l'intérieur de la vacuole sans être digérées, Yayon déduit que la chloroquine inhibe la dernière étape de digestion plasmodiale.

Les enzymes hydrolytiques plasmodiales comme les peptidases et les phospholipases sont inhibées.

- Warhurst: Hypothèse de la perméase

Cette variante est fondée sur les suppositions suivantes :

- La présence d'un transporteur membranaire ou d'une perméase, dans la membrane plasmique du parasite qui permet la pénétration des bases faibles protonées.
- La présence d'une pompe à protons dans la membrane plasmique et dans la membrane vacuolaire du parasite.
- La capacité des bases faibles monoprotées à pénétrer dans les membranes et l'incapacité des bases faibles diprotées d'y pénétrer sauf si elles sont liées à la perméase.
- La distribution du pH.

Dans ce modèle, la forme monoprotée de la chloroquine pénètre dans le cytoplasme de l'érythrocyte et y est protonée. Le transporteur perméase se lie à la chloroquine diprotée et la transfère dans le cytoplasme du parasite où elle perd un proton. La forme monoprotée passe dans la vacuole digestive suivant le gradient de pH, où elle est de nouveau protonée. La chloroquine diprotée ne peut pas s'échapper de la vacuole digestive. La pompe à protons ATP-dépendante maintient le gradient de pH et la force motrice du mouvement des bases faibles de l'extérieur vers l'intérieur du parasite.

- Ginsburg

Cette variante diffère des autres sur deux points:

- inhibition des phospholipases plasmodiales
- modification des phospholipides membranaires.

Elle est basée sur la diffusion libre des bases faibles non protonées suivant le gradient de pH maintenu par la pompe à protons.

En se liant aux phospholipases, la chloroquine inhibe la digestion de l'hémoglobine et la production des phospholipides ; en se liant aux phospholipides membranaires, la chloroquine modifie les propriétés physico-chimiques des phospholipides, en particulier la perméabilité : ceci entraîne l'efflux de la chloroquine protonée suivant le gradient de concentration et la fuite des protons, de la vacuole au cytoplasme parasitaire.

c3) Les antimétabolites: antifoliques et antifoliniques

Les antifoliques (sulfones et sulfamines) et les antifoliques (diaminopyrimidines et biguanides) agissent sur la voie de bio-synthèse de l'acide folique de façon similaire chez les plasmodiums et chez des bactéries (Krungkrai et col., 1990).

Les sulfones et les sulfamides sont des analogues de l'acide para-aminobenzoïque (P.A.B.A) et sont donc en concurrence avec lui vis à vis de la synthétase de l'acide dihydrofolique (dihydroptéroate synthétase) dans la première étape de synthèse de l'acide folique.

Les antifoliniques (pyriméthamine, proguanil, dihydrotriazines et diaminoquinazolines) inhibent la réductase de l'acide dihydrofolique (DHFR), l'enzyme de la deuxième étape de synthèse.

Les deux sous familles d'antimétabolites associés agissent séquentiellement sur la même voie métabolique du parasite permettant ainsi de retarder l'émergence de la chimiorésistance (Peters Wo, 1990).

La spécificité d'action des antimétabolites contre les plasmodies est basée sur la haute affinité de ces antipaludiques pour les enzymes plasmodyales par rapport aux enzymes des cellules hôtes .

c4) Sesquiterpènes lactones

Plusieurs hypothèses sont avancées sur le mode d'action de l'artémisinine dont essentiellement:

- action au niveau de la membrane
- inhibition de la synthèse protéique.
- libération de radicaux libres de l'oxygène
- inhibition de l'influx de la L. glutamine

*** Liaison aux membranes parasitaires et lyse des membranes**

L'artémisinine se lie aux membranes parasitaires et se concentre à un taux élevé dans les érythrocytes parasités (Gu et col., 1984). Il est démontré un gonflement et une déformation de la membrane vacuolaire plasmodyale huit heures après l'administration de l'artémisinine par voie orale à la souris infestée par *P. berghei*.

Dans les heures suivantes, un gonflement des membranes nucléaire et mitochondriale, la déformation de la membrane plasmique et une dégénérescence des éléments internes du parasite sont notés (Qinghaosu antimalarial coordinating research group, 1979).

*** Inhibition de la synthèse protéique**

Ce mécanisme est secondaire. Il est confirmé par la diminution d'accumulation de l'isoleucine dans l'heure qui suit l'administration du médicament et une diminution de synthèse des acides nucléiques.

*** Libération de radicaux libres de l'oxygène**

La libération des radicaux libres de l'oxygène peut exercer un effet destructif sur le parasite, vraisemblablement par la formation de l'eau oxygénée et par peroxydation lipidique.

*** L'inhibition de l'influx de la L-glutamine**

Cette action de l'artémisinine et de ses dérivés a été mise en évidence dans les érythrocytes parasités par *P. falciparum in vitro*.

c5) Les chélateurs des métaux

*** Les chélateurs du fer**

Les plasmodies ont besoin du fer comme presque tous les autres organismes. L'hémoglobine, digérée dans la vacuole digestive, est proposée comme source principale de fer, mais l'hème oxygénase qui libère le fer de l'hème n'est pas présente chez les parasites (Eckman et col., 1977).

Trois hypothèses sur le mécanisme d'action des chélateurs du fer sont évoquées: liaison au fer, inhibition des enzymes fer-dépendantes, formation des radicaux libres.

• Liaison au fer

La desferrioxamine est un agent chélateur spécifique du fer. Elle se lie au fer ferrique et empêche toute oxydo-réduction, diminuant ainsi le fer indispensable à la croissance du parasite.

Une préincubation des chélateurs du fer avec des ions ferriques, suivie par un test *in vivo* ou *in vitro* diminue l'activité anti-paludique de ces chélateurs (Hershko et col., 1988).

La privation en fer, essentiel à la croissance plasmodiale, serait le mécanisme d'action principale de ces chélateurs.

In vivo, la liaison de la desferrioxamine au fer pourrait diminuer l'effet inhibiteur du fer sur la libération de l'interferon gamma par les macrophages et augmenter l'efficacité de l'immunité cellulaire pour éliminer le parasite.

- *Inhibition des enzymes*

Une grande partie des chélateurs du fer pénétrerait dans la membrane plasmique et se localiserait dans le cytoplasme. Une partie est associée au lysosome et à la mitochondrie, sites d'action possibles des chélateurs sur les plasmodies.

- *Libération des radicaux libres*

La formation des radicaux libres est plus efficace que la privation en fer par chélation pour inhiber le développement plasmodial *in vitro* (Fritsch et col., 1987).

d) Traitement du paludisme simple

Il repose essentiellement sur les amino-4-quinoléines surtout la chloroquine qui malgré l'apparition de souches plasmodiales résistantes, demeure le médicament de choix de l'accès simple.

Grâce à son coût très abordable la chloroquine demeure encore le médicament de première intention dans la plupart des programmes nationaux en Afrique de l'Ouest, puisqu'elle garde encore une bonne activité sur les souches plasmodiales.

Les schémas thérapeutiques de l'accès simple palustre sont les suivants:

- En première intention, la chloroquine est administrée par voie orale à raison de 25mg/kg répartie sur 3 jours: 10mg/kg le premier et le deuxième jour, et 5mg/kg le troisième jour. La forme injectable retrouvée dans les pays anglo-saxons est utilisée en cas de vomissements ou d'intolérance digestive. Cependant, elle est déconseillée chez l'enfant en dessous de 5 ans et/ou hypotrophique.

L'amodiaquine, à la dose de 25mg/kg sur 3 jours peut remplacer la chloroquine dans les cas d'intolérance de celle-ci.

-En deuxième intention, en cas d'échec à la chloroquine, l'association sulfadoxine-pyriméthamine est administrée à la posologie de 1 comprimé pour 20kg de poids corporel avec un maximum de 3 comprimés en une prise unique/jour.

-En troisième intention la quinine dans les cas d'échec au traitement de deuxième intention, est administrée à la posologie de 8mg/kg toutes les 8 heures pendant 5 à 7 jours.

e) Traitement du paludisme grave

traitement du neuropaludisme

C'est l'indication de la quinine en perfusion intraveineuse lente à la posologie de 25mg/kg/jour à raison de 8mg/kg dans 250ml de sérum glucosé isotonique à passer en 4 heures toutes les 8 heures jusqu'à ce que l'état du patient permette le relais par voie orale.

Ce traitement commence en général par l'administration d'une dose de charge au patient à raison de 20mg/kg de poids corporel, en perfusion dans 250ml de soluté glucosé à 5%.

En fonction de l'état du malade un traitement symptomatique est associé (vasodilatateur cérébral, antipyrétique, anti-convulsivant, antianémique, etc...)

traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinique

Les amino-4-quinoléines sont uniquement utilisées. La quinine étant contre indiquée.

f) La chimioprophylaxie

La chimioprophylaxie est la prise d'un médicament dans le but de prévenir l'infection, ses manifestations clinico-parasitologiques ou leurs conséquences (Baudon, 1991).

Elle ne doit s'appliquer qu'aux seuls individus dits à risque, plus particulièrement exposés à l'accès grave en raison d'une baisse ou d'une absence d'immunité spécifique: il s'agit des femmes enceintes, des patients neufs, des personnes en provenance des zones impaludées.

Selon Baudon (1991), la chimioprophylaxie chez les enfants de moins de 5 ans augmente le risque de sélection des souches de *P. falciparum* résistantes à l'anti-malarique, retarde l'acquisition de l'immunité. Elle serait à la base de l'émergence et de l'extension des souches plasmodiales résistantes aux antimalariques.

Le produit le plus utilisé reste la chloroquine à la dose de 300mg/semaine en prise unique soit 5mg/kg/semaine.

g) La lutte antivectorielle.

Les mesures collectives

Elles regroupent l'assèchement des gîtes larvaires, l'utilisation d'insecticides à l'échelle communautaire, des rideaux imprégnés d'insecticides et des fumigènes. On assiste de plus en

plus à des résistances des vecteurs à ces produits chimiques montrant ainsi des limites à leur utilisation.

Les mesures individuelles

Elles consistent à l'utilisation des moustiquaires, de pommades ou crèmes d'insecticides répulsifs.

h) La vaccination

L'histoire de la résistance des moustiques aux insecticides et de la résistance des parasites aux médicaments, qui entravent la lutte contre le paludisme, est bien connue. Et si l'on multiplie aujourd'hui les efforts pour lutter contre cette maladie à l'aide de médicaments nouveaux et des activités de lutte antivectorielle, il est vrai qu'un vaccin efficace serait un outil puissant qui viendrait s'ajouter à cet arsenal.

L'orientation des recherches dans cette optique a permis de mettre au point le premier vaccin (NANP)3-TT (R040-2361) testé au Burkina et qui a donné une bonne réponse immunogène.

Mais ce vaccin a montré ses limites d'où la nécessité de poursuivre l'amélioration de son pouvoir immunogène en vue d'une protection efficace (Guiguemdé et col., 1990).

On a également le vaccin Spf 66 du Dr M. Patarrayo qui a montré ces limites.

Tout ceci montre qu'un vaccin idéal contre le paludisme à *P. falciparum* est en voie de recherche.

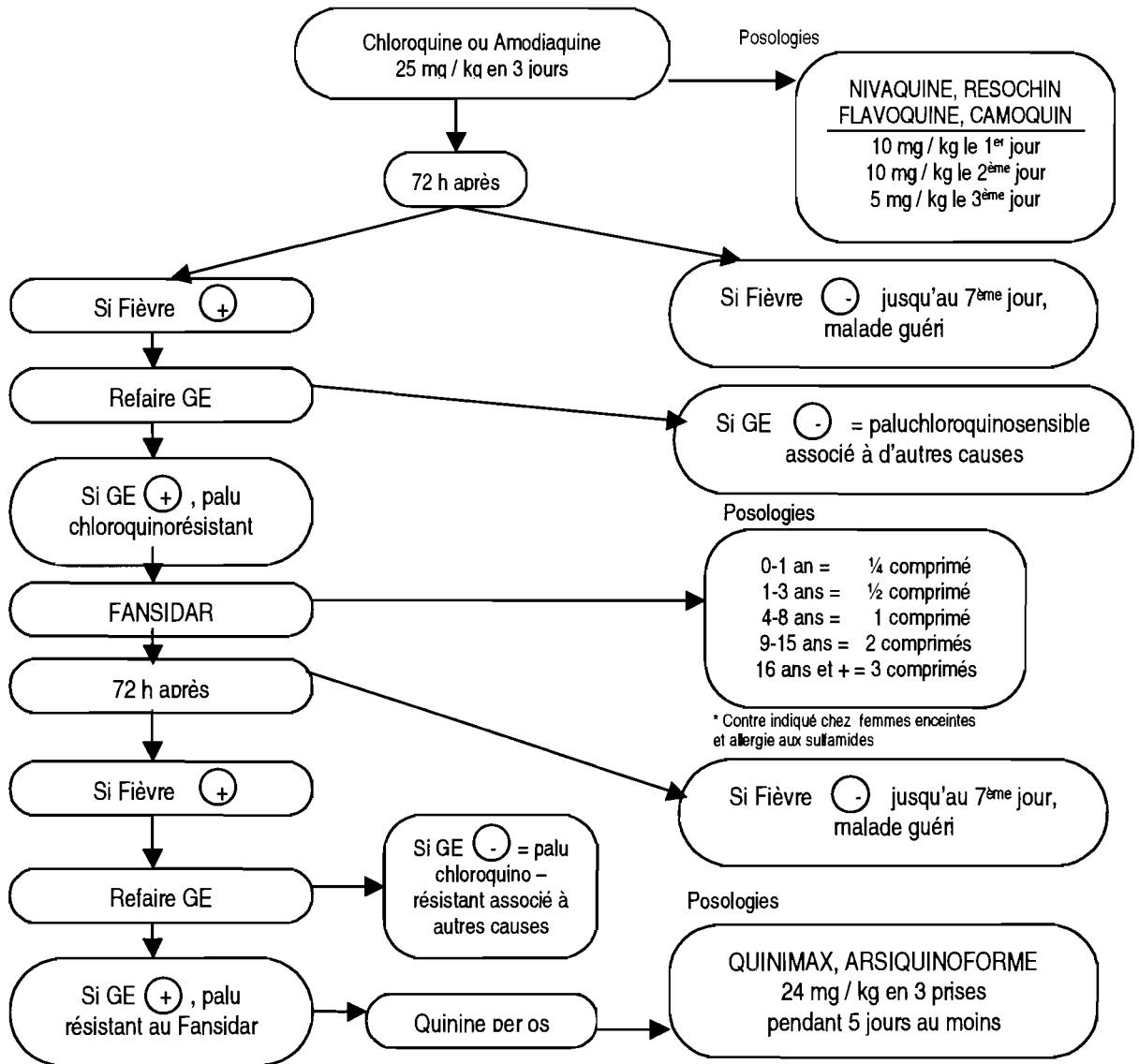
i) Lutte contre le paludisme au Burkina Faso

La stratégie nationale de lutte adoptée est celle basée sur les moyens de lutte individuels et non collectifs. Ce sont :

- la réduction du contact Homme/Vecteur, par l'utilisation de moustiquaires surtout imprégnées d'insecticides ou l'utilisation de serpentins fumigènes.
- La chimiothérapie systématique des accès fébriles. Un schéma national de prise en charge des accès palustres simples prenant en compte la possibilité de faire un examen microscopique ou non a été élaboré (figure 1).

TRAITEMENT DU PALUDISME 1991

Confirmé par examen microscopique



Quand examen microscopique impossible

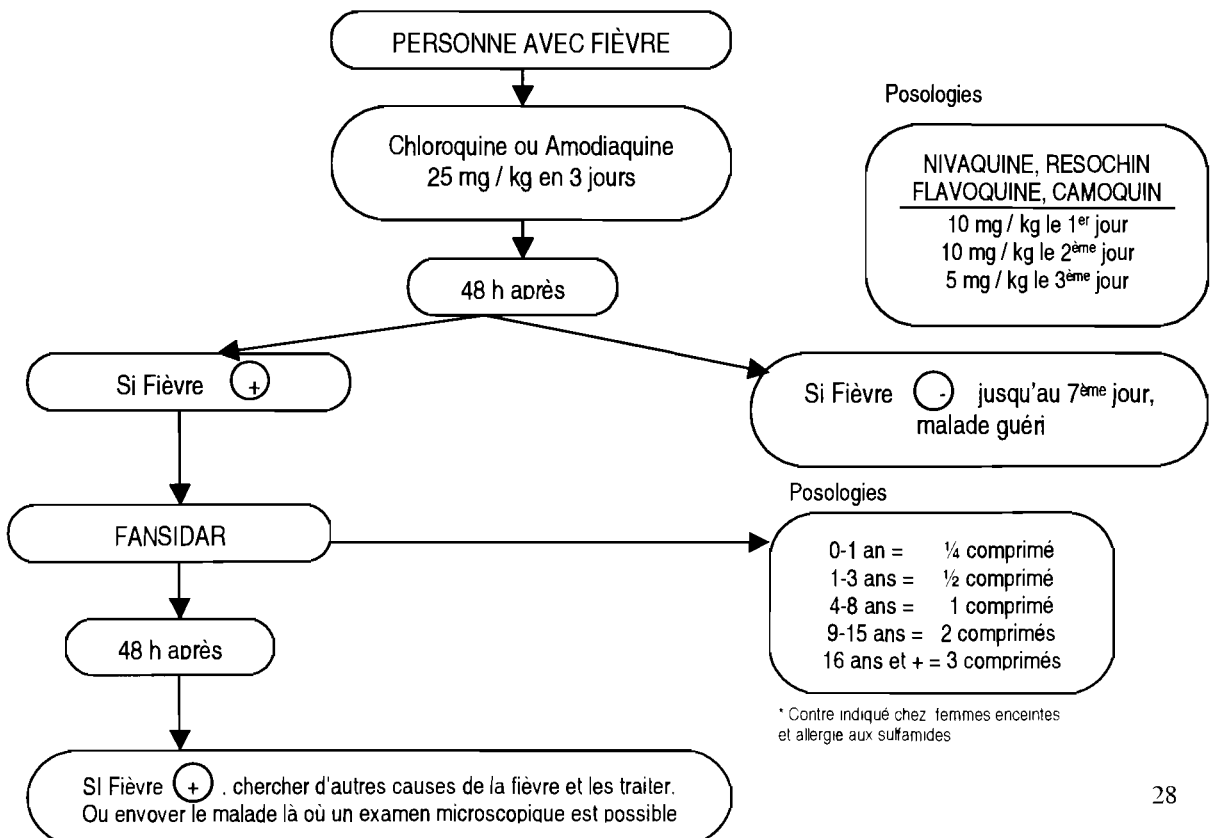


Figure 1 : Schémas thérapeutiques du paludisme simple au BF

III.1.6 LES PRINCIPES ACTIFS ANTIPLASMODIQUES D'ORIGINE VEGETALE

On appelle principes actifs des plantes, des substances chimiques simples ou complexes contenues dans les parties de plantes et qui seraient à l'origine de leur action thérapeutique.

Le premier antipaludique d'origine végétale est la quinine (alcaloïde) isolée des racines de *Cinchona* (Rubiaceae) vers 1820 par PELLETIER et CAVENTOU.

La connaissance de la structure chimique de la quinine a permis le développement de molécules antipaludiques de synthèse.

En 1947 au cours de l'investigation de plus de 600 espèces végétales testées pour leur activité antiplasmodiale *in vivo* sur *Plasmodium gallinaceum* chez les poulets et *Plasmodium cathemerium* ou *Plasmodium lophurae* chez les canards, seulement 30 espèces ont montré une activité notable avec deux familles en particulier: les Amaryllidaceae et les Simaroubaceae (Phillipson et col., 1991).

Les molécules de synthèse par contre avaient connu entre temps un grand succès avec la mise au point de la culture *in vitro* des érythrocytes humains parasités en 1976, et en 1979 avec la technique des plaques de microculture.

L'intérêt pour les plantes comme sources potentielles de nouvelles drogues antiplasmodiales a été stimulé avec l'émergence de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* à la plupart des antipaludiques de synthèse.

C'est ainsi que les chercheurs surtout ceux des pays en voie de développement ont constitué des équipes pluridisciplinaires pour l'investigation de nouvelles drogues végétales à activité antiplasmodique.

a) Les alcaloïdes

a.1) Les Bisbenzylisoquinoléines

* La Tétrandrine:

Elle a été isolée chez *Stephania tetrandra* S. MOORE. La plante était utilisée pendant longtemps dans la médecine chinoise comme antirhumatismale ou comme analgésique.

C'est un dérivé bisbenzylisoquinoléine qui a une structure similaire à celle des amino-4 et des amino-8 quinoléines.

YE et VAN DYKE (1989) ont montré que la tétrandrine avait *in vitro* une efficacité plus importante sur les souches chloroquinorésistantes de *Plasmodium falciparum* que sur les souches sensibles.

Combinée à la chloroquine, elle préviendrait l' émergence de la chloroquinorésistance (Ye et col.,1989).

* La phaeanthine:

Enantiomère de la tétrandrine, la phaeanthine a été isolée chez *Triclisia patens* (Menispermaceae). Elle présente à peu près les mêmes effets que cette dernière. EKONG et ses collaborateurs ont montré en 1991 que la phaeanthine était active *in vitro* sur *Plasmodium falciparum*.

* La 7-0-diméthyltétrandrine et la limacine:

Elles ont été isolées respectivement chez *Strychnopsis thouarsii* et *Spirospermum penduliflorum* THOU.

Elles ont montré toutes les deux une activité antiplasmodiale *in vitro* (CI50 similaires 740nM et 789nM contre 214nM pour la chloroquine) (Ratsimamanga Urverg et col.,1987).

Ces molécules comme la tétrandrine potentialisent l' effet de la chloroquine sur les souches résistantes.

*La fébrifugine- l'isofébrifugine.

L' activité antipaludique de l' extrait de plante *Dichroea febrifuga* (Saxifragaceae) a été mise en évidence en 1947 par SPENCER et ses collaborateurs. La molécule active(la fébrifugine) a été isolée immédiatement en 1948. Cependant sa toxicité a limité son emploi et son développement.

* La Berberine.

Elle est présente chez les Annonaceae, les Berberidaceae et les Menispermaceae. Son activité antiplasmodiale a été démontrée *in vitro* mais pas *in vivo* (Phillipson et col.,1991) .

*Les Alcaloïdes anticancérigènes.

Un exemple est la vinblastine isolée chez *Catharanthus roseus* (Apocynaceae), et active sur *Plasmodium falciparum* (Nkunya,1983).

* Les alcaloïdes acridiniques

Ils ont été isolés chez *Citrus grandis*. L'atalaphillinine a une activité *in vivo* sur *Plasmodium berghei* chez les souris; l'infection est complètement supprimée avec une dose intrapéritonéale de 50mg/kg pendant trois jours (Nkunya, ; Phillipson et col.,1991).

*Les alcaloïdes indoliques

La 4-méthoxy-1-vinyl-beta- carboline et la 6-hydroxy-4-méthoxy-1-vinyl-beta-carboline ont montré une activité antiplasmodiale *in vitro* sur certaines souches résistantes de *Plasmodium falciparum* (Nkunya, 1983). On peut citer également la strychnopentamine et la 3' , 4' -dihydrousambarensine isolées chez *Strychnos usambarensis*. Elles ont une activité élevée sur *Plasmodium falciparum*; cependant *in vivo*, elles sont inactives sur *Plasmodium berghei* (Phillipson et col.,1991).

b) Les terpènes

b.1) Les sesquiterpènes-lactones

* *Artémisinine ou qinghaosu*

Il a été isolé en 1971 par des chimistes chinois à partir d'extraits de feuilles d'*Artémisia annua* L. (armoise). C'est une plante qui était utilisée traditionnellement pour ses vertus antipyrétiques et antipaludiques (Bougnoux et col.,1993).

Le qinghaosu se présente sous forme de cristaux constitués de fines aiguilles dont le point de fusion est compris entre 151 et 153 °C, de formule brute C₁₅H₂₂O₅, et de poids moléculaire de 282 daltons.

Son spectre d'absorption en UV est compris entre 210 et 220 nm (Bryskier et col.,1988). L'étude de la relation structure-activité du qinghaosu a mis en évidence que l'endopéroxyde est indispensable à l'activité antiplasmodique. L'artémisinine et ses dérivés (arhéméther, arthéether, artésunate) constituent une nouvelle classe de drogues végétales antipaludiques efficaces contre les souches résistantes de *Plasmodium falciparum*.

* *La cynaropicrine*

Elle a été isolé de *Vernonia glutinosa*. Si l'activité antiplasmodique *in vitro* est prononcée, *in vivo* il n'en est rien.

* *La parthénine*

Elle a été isolée de *Parthenium nysterophorus* (Asteraceae). Son activité antiplasmodique a été démontrée *in vitro*.

b.2) Les quassinoïdes (triterpénoïdes)

Ce sont des principes actifs amers présents chez la plupart des Simaroubaceae. 26 quassinoïdes ayant 8 structures différentes ont été testés *in vitro* sur *Plasmodium falciparum* (Bryskier et col.,1988).

Il a été démontré que les quassinoïdes sont des inhibiteurs de la synthèse protéique chez *Plasmodium falciparum* et ont un faible effet sur la glycolyse.

b.3) Les limonoïdes des meliaceae

Certains ont été testés *in vitro*. C'est le cas de la gédunine, la dihydrogédunine, et la nimbidine avec des CI50 comprises entre 0,5 et 3 µg/ml (Phillipson et col.,1991).

c) Quinones, composés phénoliques et autres produits secondaires

- Les naphthoquinones: Elles sont actives *in vitro* sur *P. falciparum*. On peut citer le laphachol rencontré chez les Bignoniaceae.
- Le gossipol (polyphénol) est actif *in vitro* sur *P. falciparum*.
- Certains flavonoïdes (artémétine, casticine) ont une activité antiplasmodique mais à doses élevées (Phillipson et col.,1991).

Si la plupart de ces composés ont fait l'objet d'études *in vitro*, il ressort que beaucoup d'entre eux nécessitent des études *in vivo* aussi bien pour l'activité antiplasmodique que pour la toxicité.

III.1.7 LA CHIMIORESISTANCE

a) Définition

La chimiorésistance *in vivo* se définit comme: "l'aptitude d'une souche de parasite du paludisme à survivre ou à se reproduire, malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées mais comprises dans les limites de la tolérance du sujet" (OMS 1965).

In vitro, la chimiorésistance est définie comme "la capacité d'une souche de parasite à se multiplier ou à survivre en présence d'une dose de médicament qui détruit normalement les parasites de la même espèce. " (OMS, 1965).

b) Facteurs favorisant l'émergence et la diffusion de la chimiorésistance.

b.1) La pression médicamenteuse

Son rôle a été démontré par plusieurs études (Breman, 1988 ; Bryskier et col.,1988 ; Charmot, 1988).

Sous une forte consommation d'antipaludiques, les souches les plus sensibles sont éliminées au profit des souches les plus résistantes. La chimiorésistance s'est d'abord manifestée dans les régions où la prophylaxie de masse a été appliquée mais la sélection des souches est plus le fait des traitements à visée curative avec posologie insuffisante et répétée (Charmot, 1988). C'est le cas des automédications en Afrique (Breman, 1988 ; Charmot, 1988), du fait de la méconnaissance de la posologie et de l'existence des présentations sous dosées de fabrication illicite.

b.2) L'Immunité de la population

L'immunité (cellulaire ou humorale) agit de la même manière sur les plasmodium qu'ils soient sensibles ou résistants à un médicament. Dans une zone d'endémie palustre ou dans une zone de transmission continue, le degré de l'immunité de la population est élevé et les mutants résistants qui échappent aux effets du médicament sont détruits par les facteurs de l'immunité.

Dans une population où l'immunité est insuffisante (expatriés, enfants, déficients immunitaires) les mutants résistants peuvent se multiplier et provoquer des manifestations cliniques. Ces sujets permettent la diffusion des mutants résistants s'ils font la chimio-prophylaxie de masse.

b.3) Les voyages

Un voyageur non immun peut apporter des gamétocytes de mutants résistants d'une zone de chimiorésistance dans une zone indemne de cette situation. Cet état de fait peut entraîner la dissémination et le développement des souches résistantes.

b.4) Rôle de l'anophèle dans la diffusion de la résistance (Charmot et col.,1991).

Cinq manières sont évoquées:

- l'intensité de la transmission
- la durée de la transmission
- l'avantage sélectif des souches chloroquinorésistantes chez le vecteur: *Anopheles balabacensis* et *Anopheles stephensi* favoriseraient la diffusion des souches chloroquinorésistantes en Asie du Sud-Est.
- la compatibilité vecteur-parasite
- la recombinaison chez les vecteurs.

c) Mécanisme de résistance aux antipaludiques.

Si l'efficacité sélective des amino-4-quinoléines et des amino-alcools est due à la concentration très élevée atteinte dans les érythrocytes parasités par rapport aux érythrocytes non parasités, la résistance aux antipaludiques est étroitement liée à la diminution de leur accumulation à l'intérieur des érythrocytes parasités par des plasmodies résistantes (Fitch, 1972 ; 1973).

Plusieurs hypothèses sont proposées:

c.1) Hypothèse de la ferriprotoporphyrine IX (FPP IX)

La résistance serait due:

- à la séquestration plus efficace de la FPP IX diminuant ainsi la formation du complexe FPP IX- chloroquine. Différents mécanismes sont proposés pour expliquer ce phénomène: augmentation de la quantité ou de l'affinité de la "Protéine liant l'hème" et l'accélération de la séquestration de ferriprotoporphyrine (fitch, 1984).
- à une augmentation de l'activité des protéases: les souches chloroquinorésistantes ont une activité protéolytique très élevée, entraînant une digestion complète de l'hémoglobine avec production de monoxyde de carbone et absence d'hémozoïne (Mahoney, 1981).

c.2) Hypothèse du gradient de pH

Selon cette hypothèse, la résistance est due:

- à une diminution ou l'élimination totale de l'effet non base faible, liée à la réduction de la pénétration de la chloroquine dans la vacuole digestive (Krogstad, 1987).
- à la présence de la perméase dans la membrane vacuolaire expliquant l'efflux de la chloroquine accumulée dans la vacuole vers le cytoplasme parasitaire (Krogstad, 1987).
- à une modification des phospholipides qui influe sur les interactions phospholipides membranaires-schizontocides et la perméabilité membranaire aux bases protonées, permettant une fuite des schizontocides en dehors du parasite.
- à une augmentation du pH vacuolaire: le pH vacuolaire serait moins acide chez *P. falciparum* chloroquino-résistant (Gingsburg et col., 1992). Plus le pH vacuolaire est élevé, plus le taux de chloroquine non protonée est élevé et diffuse librement vers l'extérieur suivant le gradient de concentration.

c.3) Hypothèse du métabolisme accru des schizontocides.

Selon Salganik et col.(1987), la résistance est attribuée à la sélection de mutants ayant une capacité de métabolisation des composés antipaludiques élevée. Cet auteur constate qu'une souche chloroquinorésistante de *P. berghei* possède une quantité d'enzymes associées à la dégradation de la chloroquine supérieure à celle d'une souche chloroquinosensible.

Les enzymes qui inactivent la chloroquine seraient les mono-oxygénases ou les isoenzymes du cytochrome P450, aminopyrine N-diméthylase et aryl-hydrocarbure hydroxylase. Par l'action de ces enzymes, la chloroquine qui pénètre dans le parasite est inactivée et transformée en métabolite polaire qui, par la suite, est éliminée des érythrocytes parasités (Salganik et col.,1987)

c.4) Hypothèse de l'efflux de la chloroquine (Krogstad et col., 1987)

Cette hypothèse est fondée sur la cinétique du passage de la chloroquine radiomarquée dans les 2 directions – influx et efflux– chez *P. falciparum* sensible et résistant, en les exposant à une concentration de chloroquine qui n'altère pas le pH vacuolaire.

Après l'influx de la chloroquine marquée dans les quatre premières minutes par une vitesse initiale d'accumulation sensiblement identique pour les deux souches, les minutes qui suivent sont marquées par un état d'équilibre de l'accumulation qui est plus significatif chez les souches sensibles (Krogstad et col., 1987).

Ensuite se déroule un efflux avec une sortie rapide de la chloroquine marquée chez les souches de *P. falciparum* résistantes ($T_{1/2} = 2,2$ mn) que chez les souches de *P. falciparum* sensibles ($T_{1/2} = 85$ mn). Ceci explique la différence du taux de chloroquine à l'état d'équilibre chez les deux souches. Cet efflux est ATP-dépendant et pH indépendant par l'intermédiaire d'une protéine transporteuse qui est absente ou non fonctionnelle chez les souches chloroquino-sensibles.

III.2 DONNEES SUR LA PLANTE : *Cissus quadrangularis* L. (VITACEAE).

III.2.1 Caractéristiques botaniques

a) Classification (Cronquist, 1988)

Embranchement : Spermaphyta

Sous-embranchement : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Sous classe : Rosidae

Ordre : Rhamales

Famille : Vitaceae ou Ampelidaceae

Genre : *Cissus*

Espèce : *Cissus quadrangularis*

b) Dénomination (Berhaut, 1971 ; Nacoulma/Ouedraogo, 1996)

Synonyme: *Vitis quadrangularis* (L.) Wall. ex. Wight et Arn.

Nom français: Vigne de Bakèl; Raisin de Galam; *Cissus* de Galam.

Noms vernaculaires:

Bambara: ulu ndoloko.

Diola: Si ral

Mandingue: Sunkaro; ulu ndolo; baporé; sitadé

Maure: as fèl; èl fil.

Mooré: Wobzanré

Ndoute: yan hos.

Peul: kudi nivo; induno; adinéo; innu.

Safèn: irak pané.

Sérère: mindali mbindal

Volof: tèbigolo; fèr; nèy; férangay; karak

c) Description botanique (Berhaut, 1971 ; Kerharo et col. Lavie, 1990 ; Nacoulma/Ouedraogo, 1996)

Cissus quadrangularis L. (figure 2) fait partie de la famille des VITACEAE.

Type biologique: plante glabre, lianescente pouvant atteindre huit à dix mètres de longueur, vivace par ses tiges, rampante si elle n' a pas de support ou recouvrant entièrement les

arbustes d'un enchevêtrement impénétrable de tiges charnues, quadrangulaires, verdâtres, défeuillées en saison sèche.

Les **feuilles** sont alternes, glabres, cordiformes pentagonales à 5 ou 6 lobes plus ou moins profonds, denticulées.

Le **pétiole** est quadrangulaire opposé à une vrille simple.

L' **inflorescence** en corymbe est constituée de petites fleurs verdâtres.

Les **fruits** sont des baies glabres, rouges à maturité, sub-globuleuses, ovoïdes.

La **reproduction** se fait par voie végétative.



Figure 2 : *Cissus quadrangularis* Linn.(Photo prise au CNRST en octobre 1999)

d) Ecologie et répartition géographique (Berhaut, 1971 ; Kerharo et col.,).

Cissus quadrangularis L. est rencontrée en Afrique tropicale, en Arabie et en Inde. C'est une espèce sahélo-soudanaise à tendances nettement xérophytiques. On la rencontre essentiellement dans les bosquets xérophytes, en savane, dans les sols sablonneux.

III.2.2 Caractéristiques physico-chimiques (Kerharo et col. ; Ouedraogo/Nacoulma, 1996).

Tiges: Le parenchyme cortical est constitué de raphides d' oxalate de calcium.

Tiges feuillées: constituées de: gomme, pectines, cire jaune, acide tartrique, sels de potassium, cristaux d' oxalate de calcium, cendres composées de carbonates de Ca et Mg,

métaux alcalins, provitamine A, vitamine C (267mg/100g); stéroïdes, résines, stérols, mucilages, saponosides, tanins, alcaloïdes.

SEN (1963) en isole un principe stéroïdique, un 3-cétostéroïde insaturé en 4-5, 6-7 et possédant au moins 3 groupes chromophores, c=O, c=c avec une double liaison exocyclique et une chaîne conjuguée.

III.2.3 Données ethnopharmacologiques

a) Usages populaires

* En tradithérapeutique

Cette espèce est considérée au Sénégal comme dangereuse sinon toxique et ses rares applications thérapeutiques sont externes (Kerharo et col.).

Le décocté de tiges et de feuilles en lavage et friction est indiqué dans les douleurs fébriles et le paludisme (Kerharo et col. ; Lavie, 1990 ; Ouedraogo/Nacoulma, 1996).

Voir annexes pour autres utilisations thérapeutiques de la plante.

b) Eléments de pharmacologie

Propriétés de la plante (Ouedraogo/Nacoulma, 1996):

Hémostatique, antibiotique, digestif, stomachique, antiseptique, tonique, aphrodisiaque, fébrifuge, antalgique, galactogène, dépuratif, détersif, anti-inflammatoire, antihelminthique (nématode, trématode), anticholinergique, cicatrisante.

Cette plante a également fait l'objet d'analyses et d'expérimentations assez poussées de la part de chercheurs indiens:

Les réponses sur la pression sanguine du chien sont à certains égards analogues aux actions muscariniques et nicotiniques de l'acétylcholine. L'atropine ne peut pas bloquer complètement l'action cardio-dépressive de *Cissus quadrangularis*. Il s'est révélé sans action sur le muscle strié de grenouille (Das et col., 1964).

Les mêmes auteurs estiment que cette drogue peut être employée dans les cas d'indigestions, de dyspepsies, de gastrites, en raison de son action favorable sur l'évacuation gastro-intestinale.

Des observations d'un ordre tout différent, concernant les fractures ont été faites par Prasad et Udupa (1963). Lors de fractures expérimentales fermées du membre antérieur du lapin, le traitement à la cortisone déclenche une action anti-anabolique avec un retard considérable de consolidation ; or cette action peut être neutralisée par le "durabolin" et mieux encore par un extrait total de *C. quadrangularis* en injection parentérale (Prasad et col., 1963).

Ces auteurs, au cours d'expérimentations longues, minutieuses et contrôlées biologiquement (taux de mucopolysaccharides et du collagène) de même que histologiquement et radiologiquement, ont constaté lors de l'emploi de l'extrait de *C. quadrangularis* chez les rats (voie intramusculaire) et sur les chiens (emploi local en pâte), une réduction de 33 % du temps de convalescence pour les fractures (Madan et col., 1959 ; Singh et col., 1962 ; Udupa et col., 1961 ; 1964). Ces résultats ont été confirmés par Chopra et al. (1976). Des études histo-pathologiques effectuées sur trois à six semaines sur une fracture du fémur droit de chien, montrent une reconstruction osseuse accélérée chez les animaux qui ont été traités par injection IM d'extraits alcooliques de *C. quadrangularis* (Chopra et col., 1976).

Les études biochimiques ont montré une différence non significative au niveau des valeurs sériques de la phosphatase alcaline, du phosphate inorganique et de calcium entre les chiens traités et ceux non traités. Ceci indique que le focus primaire de l'action de la drogue est la région de régénération osseuse (Chopra et col., 1975)

De plus, à l'aide du calcium marqué ⁴⁵Ca ils ont noté qu'après injection du même extrait total aux rats, la calcification était précoce et le remodelage meilleur. Les mesures mécaniques effectuées au cours de ces expérimentations montrent qu'après six semaines, l'os a retrouvé 90% de sa force antérieure (Udupa et col., 1964).

Leurs études sur les fractures les ont finalement conduit à constater que la carence en calcium et en vitamine C ralentit la réparation des fractures, mais que l'administration parentérale à fortes doses des deux substances accélère grandement leur consolidation (Udupa et col., 1964).

c) Eléments de Toxicologie

Malgré les nombreux effets thérapeutiques, cette plante est douée d'effets toxiques. Une étude, réalisée sur des moutons du désert et des chèvres de Nubie avec des doses variant entre 0.25 à 10 g/ kg / j de tiges desséchées de *Cissus quadrangularis*, a montré les signes d'intoxication suivantes: inappétence, abattement, inaction, démarche ébrieuse, dyspnée, accès de diarrhée, perte de condition et vossûre du dos.

Les modifications pathologiques dominantes étaient représentées par des hémorragies dans les reins, les poumons, le cœur et l'intestin, de l'entérite catarrhale localisée, une atrophie séreuse de la graisse cardiaque, de l'hydropéritoine et de l'hydropéricarde.

Un accroissement de l'activité des GOT, une augmentation de créatinine et d'ammoniaque ainsi qu'une baisse des protéines totales ont été décelés dans le sérum.

Une leucocytose et une anémie étaient les seules modifications hématologiques (Barakat et col., 1985).

En outre cette plante a été démontrée mutagénique. Cette mutagénicité est attribuée à la forte dose d'acide ascorbique qu'elle contient (Balachandran et col., 1991 ; Narendar Sivaswamy et col., 1991).

IV- OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

IV.1 Objectif général

Etudier l'activité antiplasmodique *in vivo* du décocté aqueux de *Cissus quadrangularis* Linn. (Vitaceae) sur la souris NMRI infestée par *Plasmodium berghei*.

IV.2 Objectifs spécifiques

- 1) Caractériser par criblage phytochimique les principes chimiques majeurs du décocté aqueux de *Cissus quadrangularis* Linn. (Vitaceae).
- 2) Identifier les constituants histochimiques de la plante.
- 3) Déterminer les doses létales 50% du décocté en IP et en PO chez la souris.
- 4) Mesurer l'activité antiplasmodique (DE50) *in vivo* du décocté aqueux en administrations IP et PO chez la souris NMRI infestée par *P. berghei*.

V- MATERIEL ET METHODES

V.1 CADRE DE L'ETUDE

Notre étude s'est déroulée dans trois institutions:

- **Au laboratoire de pharmacognosie de la Faculté des Sciences de la Santé à Ouagadougou (FSS).**

Il a abrité nos activités d'extraction et de criblage phytochimique

- **Au laboratoire de Biochimie et Chimie Appliquée de la Faculté des Sciences et Techniques à Ouagadougou.**

Nous y avons réalisé les coupes histochimiques de la plante.

- **Au laboratoire de Parasitologie-Entomologie du Centre Muraz à Bobo Dioulasso**

Nous y avons évalué l'activité antiplasmodique et la toxicité générale aiguë de la drogue.

V.2 MATERIEL

V.2.1 Les animaux

Deux supports biologiques ont été utilisés :

a) *Le Plasmodium berghei*

Il s'agit d'un plasmodium murin. Fourni par l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers au laboratoire de Parasitologie / Entomologie du Centre Muraz, ce plasmodium est conservé par inoculations successives aux souris ou dans l'azote liquide.

b) **La souris NMRI**

Nous avons utilisé des souris des deux sexes de poids corporel compris entre 25 et 30 g. Ces souris proviennent de l'animalerie du CIRDES. Elles sont stabulées dans les mêmes conditions d'humidité, de température (25 à 28 °C) de l'animalerie et en éclairage dans la journée. Elles sont alimentées en granulés pour rats, souris et lapins à 20% de protéines de l'AFAB. Leur eau de boisson est prélevée directement au robinet.

Elles sont destinées à l'étude de la DL50 et de l'activité antiplasmodique de la drogue.

V.2.2 Le matériel végétal

Il est constitué de la plante entière de *Cissus quadrangularis* Linn. (Vitaceae), récoltée à Gonsé dans la province d'Ouhritenga en janvier 1999.

La plante, séchée à l'abri du soleil, est finement broyée ; avec cette poudre nous avons réalisé un décocté à 10% (m/v).

Un lyophilisat est remis en solution dans de l'eau pour préparation injectable pour les différents tests.

V.2.3 Matériel d'extraction

- Plaque chauffante type Labo-Moderne HC502
- Eau distillée
- Verrerie (ballons, cupules, entonnoirs ...)
- Tissu popeline
- Centrifugeuse ALC N°4225
- Lyophilisateur BIOBLOCK CHRIST ALPHA 1-2
- Balance BERKEL
- Rotavapor BÜCHI R-114

V.2.4 Matériel pour le test biologique et pour l'étude de la DL50

- Cage de contention
- Cloche
- Eau pour préparation injectable (eau PPI)
- Seringues à insuline de 1 ml
- Seringues de 2 ml
- Sonde de gavage pour souris et rats
- Tube de prélèvement sanguin avec EDTA
- Ether Gifrer
- Coton hydrophile
- Lames porte-objets
- Sèche-cheveux
- Compteur manuel
- Balance type SARTORIUS modèle 17 02 001
- Alcool 70°
- Méthanol
- Colorants : Field A et Field B.

V.2.5 Matériel analytique et réactifs

a) Matériel analytique

- Gel de silice G60F254
- Solvants de migration (Eau, Chloroforme, Méthanol, Toluène, Dichloromethane, 1-butanol, Acétate d'éthyle, Acide acétique, nhexane)
- Solvants d'extraction : Eau, Dichloromethane, Chloroforme, 1-butanol
- Burette
- Microscope optique adapté à un appareil photo type CONTAX 167 MT
- Lampe UV
- Verrerie (fiolle, tube à essai, ampoule à décanter ...)

b) Réactifs

* Réactifs pour les coupes histologiques

- Eau de javel
- Acide acétique
- Carmino-vert

* Réactifs pour le screening phytochimique et pour le dosage oxydo-réduction.

- Solution d'acide sulfurique à 3% dans du méthanol
- Solution de Dragendorff
- Solution de FeCl₃ à 2% d'un mélange eau /méthanol (2,3 ; v/v)
- Ammoniaque
- Permanganate de potassium 0,1 N.
- Réactif de Folin Ciocalteus

V.3 METHODE D'ETUDE

V.3.1 Etude chimique

Elle comprend les méthodes d'extractions et/ou de caractérisation des principaux groupes chimiques.

a) Préparation du décocté

La décoction consiste à humecter 200g de drogue végétale dans 2 litres d'eau distillée. L'ensemble est porté à ébullition pendant 15 à 20 minutes. La décoction est filtrée. Le filtrat est centrifugé à 2000 tours/mn pendant 5 minutes. Le surnageant est ensuite lyophilisé.

Rendement de l'extraction = 17,08%

b) Criblage phytochimique :

Le criblage phytochimique de la drogue vise à caractériser et/ou identifier les différents groupes chimiques présents dans celle-ci. Les différents groupes chimiques recherchés sont ceux susceptibles d'être responsables soit de l'activité antiplasmodique soit de la toxicité de la drogue.

b.1) Recherche des saponosides

Protocole : Il consiste à déposer 5 à 10 μ l de décocté à 10% en bande de 0,5 cm sur la chromatoplaque.

La révélation se fait en trempant la plaque dans une solution d'acide sulfurique (H_2SO_4) à 3% dans du méthanol puis à la placer à l'étuve à 110°C pendant 5 à 10mn

La phase stationnaire est constituée de Gel de silice G₆₀ F₂₅₄ et la phase mobile: se compose de dichlorométhane-méthanol-eau (8;8;1;v/v)

Résultats:

- Nous avons observé une trainée violacée. Cela témoigne de la présence de saponines à genines triterpéniques pentacycliques.

b.2) Caractérisation des genines stéroïdiques et triterpéniques

Ces composés sont caractérisés après hydrolyse acide du décocté aqueux.

Protocole :

A 25 ml de décocté à 10% (m/v), ajouter 15 ml d' HCl à 10% et chauffer à reflux pendant une heure.

Après refroidissement, les génines stéroïdiques et triterpéniques sont extraites avec de petites quantités de chloroforme dans une ampoule à décanter. Les phases chloroformiques sont réunies puis lavées à l'eau distillée jusqu'à pH neutre de la phase aqueuse.

La phase chloroformique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre, filtrée et réduite au rotavapor.

Des CCM sur gel de silice G₆₀F₂₅₄ sont réalisées avec le volume final.

Nous avons utilisé deux témoins : α amyryne et le β sitostérol.

La phase mobile se compose de n-hexane-acetate d'éthyle-toluène (6; 2; 2 ; v/v)

La révélation s'est faite par le réactif de Liebermann-Buchard.

b3) Recherche des alcaloïdes

Protocole

Il consiste à acidifier 50 ml de décocté aqueux à 10% avec 5 ml d'H₂SO₄ à 3%. Après agitation, la solution est basifiée avec 3 ml de NH₄OH à 25%. Les alcaloïdes bases sont alors extraits selon un partage liquide/liquide avec 50 ml de CH₂Cl₂ dans une ampoule à décanter.

La phase chloroformique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre puis réduite pour les CCM.

La phase mobile se compose de dichlorométhane – méthanol – ammoniacque – toluène (20 ; 5; 0,5; 5 v/v) et la révélation s'est faite par le réactif de Dragendorff

b4) Recherche de flavonoïdes

Protocole :

Il consiste à acidifier 50 ml de décocté à 10% avec 15 ml d'HCl à 10%, suivi d'un chauffage à reflux pendant une heure.

Après refroidissement les flavonoïdes sont extraits selon un partage liquide/liquide avec 50 ml de chloroforme. La phase chloroformique est lavée à l'eau distillée jusqu'à pH neutre de la phase aqueuse. Elle est ensuite séchée sur du sulfate de sodium anhydre, filtrée et réduite au ratavapor. Une CCM sur Gel de silice G₆₀F₂₅₄ est réalisée avec le volume final.

Deux témoins sont utilisés : le rutoside et la quercétine

La phase mobile se compose de Acide acétique – Eau – Méthanol (0,25 ; 6 ; 4) et la révélation s'est faite à l'UV254 et 365 nm. La plaque est ensuite trempée dans une enceinte contenant des vapeurs d'ammoniacque puis révélée à l'UV254 et 365 nm (l'effet bathochrome des flavonoïdes en milieu basique entraîne une intensification de leur coloration jaune ou jaune orangée).

b.5) Caractérisation des tanins, des acides phénols et leurs dérivés

Protocole :

Il consiste à soumettre 100 ml de décocté à 10% (m/v) à un partage liquide/liquide avec 100ml de 1-butanol dans une ampoule à décanter.

La phase butanolique est filtrée sur du sulfate sodique anhydre. Le filtrat, réduit par évaporation, renferme les tanins, les acides phénols et leurs dérivés.

Une CCM sur gel de silice G₆₀F₂₅₄ est réalisée à partir de l'extrait final concentré.

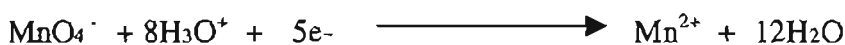
La phase mobile se compose de 1-butanol-méthanol-eau-acide acétique (10 ;1.25 ;3.5 ;1.25).

Deux réactifs de révélation sont utilisés : - FeCl₃ à 2% dans du méthanol .

- Réactif de Folin Ciocalteus. Ce réactif est spécifique aux acides phénols: acide p-coumarique, acide caféique, acide férulique, acide sinapique ainsi que leurs esters.

b.6) Dosage de l'acide oxalique par manganimétrie

Il s'agit d'une réaction d'oxydo-réduction basée sur la propriété réductrice de l'acide oxalique:



Bilan global de la réaction



Extraction de l'acide oxalique dans le lyophilisat

Elle est faite par épuisement successif d'une phase aqueuse obtenue par solubilisation de 5g de lyophilisat dans 160 ml d'eau distillée, par des solvants de polarité croissante. Nous avons utilisé successivement: 150 ml de cyclohexane, 100 ml de chloroforme, 100 ml d'acétate d'éthyle, 100 ml de 1-Butanol. A chaque fois le mélange des deux phases est bien homogénéisé dans une ampoule à décanter et laissé pendant plusieurs heures pour permettre la séparation des deux phases.

Le dosage de l'acide oxalique a été fait dans la phase aqueuse finale.

Préparation de la solution de KMnO_4 0,1N

$0,1 \text{ N} = 0,02 \text{ mole} = 158 / 50 = 3,16 \text{ g}$

Peser exactement 0,800g de KMnO_4 dans un becher.

Epuiser à plusieurs reprises par de l'eau bouillante en décantant à chaque fois à travers un tampon de laine de verre placé sur un entonnoir, laisser refroidir, diluer à 250 ml. La solution ainsi obtenue est conservée dans un flacon de verre brun.

Préparation d'une solution témoin d'acide oxalique – solution 1 N

Peser exactement 3,15175 g de $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ pur, faire passer dans un ballon jaugé de 50 ml, dissout par environ 30 ml d'eau chaude: après refroidissement complet diluer jusqu'au trait et rendre homogène.

- Solution 0,1 N

Prélever 10 ml de solution 1 N et les verser dans un ballon jaugé de 100 ml; compléter avec de l'eau et rendre homogène; la solution 0,1 N ainsi obtenue et utilisée pour déterminer le titre de la solution 0,1 N de KMnO_4

Détermination du titre

-Témoin

Prélever 2,5 ml de solution 0,1 N de $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$, ajouter 50 ml d'eau chaude et 3 ml de H_2SO_4 20%.

Verser peu à peu la solution de KMnO_4 au moyen d'une burette jusqu'à coloration rose faible persistant pendant environ 1 mn.

Les premières gouttes ajoutées se décolorent assez lentement mais ensuite la décoloration se fait régulièrement.

- Echantillon

Prélever 2,5ml de la solution aqueuse finale, ajouter 50ml d'eau chaude et 3ml de H_2SO_4 à 20%.

Le titrage se fait comme la solution témoin.

Résultats

Le tableau II représente le titrage volumétrique de l'échantillon et du témoin par la solution de KMnO_4 0,1 N (ml)

Tableau II : Titrage volumétrique de l'échantillon et du témoin par la solution de KMnO_4 0,1 N

N° Essai	Témoin	Echantillon
1	3,4	5,8
2	3,2	5,6
3	3,3	5,5
4	3,3	5,6
5	3,3	5,6
Moyenne (ml)	3,30	5,62

Calcul de la concentration

$$- N_{\text{ox}} V_{\text{ox}} = N_{\text{red}} V_{\text{red}}$$

Normalité du permanganate

$$N_{\text{ox}} = N_{\text{red}} V_{\text{red}} / V_{\text{ox}} = 0,1 \times 2,5 / 3,30 = 0,076$$

- Nombre de moles de $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ dans l'échantillon.

$$n_e = N_{\text{ox}} V_{\text{ox}} = N_{\text{red}} V_{\text{red}} = 0,076 \times 5,62 \times 10^{-3} = 0,427 \cdot 10^{-3} \text{ N}$$

$$\text{nombre de moles dans 2,5 ml} = 0,427 \times 10^{-3} / 2$$

$$\text{nombre de moles dans 79,5 ml (volume final de l'extrait)} = 0,214 \times 79,5 \times 10^{-3} / 2,5 = 6,789 \cdot 10^{-3} \text{ moles.}$$

$$\text{Masse molaire } \text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 = 90\text{g}$$

$$\text{Masse} = 6,914 \cdot 10^{-3} \times 90 = 0,611 \text{ g}$$

$$0,611 \text{ g} \longrightarrow 5 \text{ g lyophilisat}$$

or

$$100 \text{ g de poudre de plante} \longrightarrow 17,08 \text{ g de lyophilisat soit}$$

$$2,09 \text{ g de } \text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4. \quad 2,09\% \text{ dans } 100 \text{ g de poudre de plante.}$$

V.3.2 Etude histochimique

L'étude histochimique de la plante a consisté à faire de fines coupes de celle-ci afin de pouvoir observer les différentes cellules et organites contenus dans ces cellules.

Elle vise à caractériser les cristaux d'oxalate de calcium et de potassium, probablement responsables de l'activité antiplasmodique. Cette activité antiplasmodique des oxalates a été mise en évidence par Ye X. et al. lors d'une étude comparative *in vivo* entre la trifluoro acétoprimaquine oxalate (M8506) et la primaquine (Ye et col., 1990 ; 1991 ; 1994) sur des souris infectées par *P. berghei*, *P. yoelii* et sur des singes infectés par *P. cynomolgi*.

Les fines coupes trempées dans l'eau de javel pendant 10 à 15 minutes sont rincées au robinet, puis trempées à nouveau dans l'acide acétique pendant 5 minutes ; après épuisement sur du papier buvard, elles sont colorées au carmino-vert pendant 10 minutes.

Le Carmino-vert est un mélange de deux solvants : Le carmino et le vert d'iode. Le carmino colore tous les tissus celluloses alors que le vert d'iode colore tous les tissus ligneux.

L'eau de javel détruit le contenu cellulaire tout en préservant les parois cellulaires. Le trempage dans l'acide acétique permet d'éliminer toute trace d'hypochlorite de sodium.

Le montage se fait en déposant les coupes dans une goutte de glycérine sur une lame, puis recouvertes par une lamelle.

L'observation est faite au microscope optique aux grossissements x10 et x40.

V.3.3 Protocole d'étude de la DL50

Principe

La détermination de la DL50 consiste, suite à une administration unique de doses croissantes d'une substance à différents lots d'animaux, à évaluer la dose qui tue 50% des animaux en expérience selon la méthode cumulée.

Nous avons étudié cette toxicité de la drogue selon deux principales voies d'administration : PO et IP.

Protocole

* Voie intrapéritonéale (IP)

Les souris sont mises à jeun pendant 24 heures. La DL50 a été déterminée sur sept lots de six souris dont un lot témoin. Les doses testées sont : 600, 650, 700, 750, 800, 900 mg/kg.

De l'eau pour préparation injectable est administrée aux témoins.

Le volume de solution administrée à chaque souris est de 0,4 ml, volume maximum autorisé chez la souris par voie IP (McLeod, 1970).

La durée d'observation a été de 24 heures. Nous avons choisie d'étudier la toxicité aiguë immédiate.

Les tests ont été répétés trois fois.

*** Voie orale**

Les souris ont été également mises à jeun pendant 24 heures. Cinq lots de six souris ont été constitués dont un lot témoin. Les doses testées sont : 2000, 3000, 4000 et 5000 mg/kg.

Nous sommes allés jusqu'à la limite de solubilité de notre extrait et 1 ml de solution est administrée à chaque souris, volume maximal autorisé par voie orale chez la souris (McLeod, 1970). Les témoins reçoivent de l'eau PPI.

Evaluation :

La DL50 est déterminée par le logiciel Programme Informatique PHARM/PCS de Tallarida et Murray version 4.2 (Tallarida et col., 1987). Les valeurs DL1 et DL90 sont obtenues à partir d'une courbe tracée avec le logiciel Excel 97 selon les valeurs du logiciel. Le degré de toxicité de l'extrait de la plante est apprécié en fonction de la valeur absolue de la DL50 et des valeurs des rapports DL1/DL99, DL1/DL50 et DL50/DL99.

V.3.4 Etude de l'activité antiplasmodique.

Elle a été faite selon une technique adaptée du protocole de PETERS (PETERS W. et Col., 1975).

Principe

Le test pharmacologique consiste en la vérification de l'activité antiplasmodique de la drogue telle qu'utilisée par le tradipraticien. Pour cela nous-nous sommes intéressés aux deux principales voies d'administration des drogues: La voie intrapéritonéale (IP) et la voie per os (PO).

Protocole

Les tests ont été réalisés sur des souris NMRI de deux mois, de poids compris entre 25 et 30g et maintenues dans les mêmes conditions de diète (24 heures), de température (25 à 28 °C) et d'éclairage dans la journée. Nous avons constitué six lots de cinq souris dont un lot témoin.

Les tests par voie intrapéritonéale (IP) ont été faits sur des souris femelles et ceux, par voie Per os (PO), sur des souris mâles.

A J₀, 10⁷ érythrocytes parasités par *P. berghei* sont administrés par voie IP à chaque souris. Les souris des lots tests reçoivent en plus la solution de *C. quadrangularis* selon la voie d'administration.

Les différentes doses ont été fractionnées en deux fois dans la journée. De l'eau PPI est administrée aux souris du lot témoin.

De J₁ à J₃, les doses respectives de drogue sont administrées.

A J₄, des frottis sanguins sont réalisés en prélevant le sang sur le bout de la queue de chaque souris. Les lames sont fixées au méthanol, colorées au Field et la réduction de la parasitémie dans chaque lot est appréciée par rapport au témoin.

$$\text{Pourcentage de réduction de la parasitémie} = (P_0 - P) \times 100 / P_0$$

P₀ = Parasitémie moyenne du lot témoin

P = Parasitémie moyenne du lot test

V.3.5 Evaluation de l'activité anti plasmodique *in vivo* de la quinine

Elle est réalisée dans les mêmes conditions que celle de la drogue. Les doses testées sont : 10, 15, 25, 50, 100 et 200 mg/Kg.

Les résultats obtenus nous permettront de discuter ceux du décocté de *Cissus quadrangularis*.

VI- RESULTS

VI.1 PRESENTATION DES RESULTATS

VI.1.1 Résultats de l'étude chimique

a) Le criblage phytochimique du décocté

Le criblage phytochimique du décocté a mis en évidence la présence de saponosides, de triterpènes, de stéroïdes, de tanins galliques, d'acides phénols et dérivés. En outre une absence d'alcaloïdes, de flavonoïdes a été notée. Ces résultats sont résumés dans le tableau III.

Tableau III: Tableau récapitulatif des principes chimiques mis en évidence dans le décocté aqueux par chromatographie unidirectionnelle sur gel de silice.

Groupes Chimiques	Décocté aqueux
Alcaloïdes	-
Saponosides	++
Flavonoïdes	-
Tanins	
-galliques	++
-catéchique	-
Stérols et triterpènes	++
Acides phénoliques et dérivés	++
Acide oxalique	++

Légende :

++ : réaction positive forte

- : réaction négative

Les figures 3, 4, 5 montrent les plaques de Chromatographie sur Couche Mince (CCM) des triterpènes et stéroïdes, des tanins, des acides phénols et dérivés.



α Amyrine Extrait Extrait β Setosterol

Figure 3 : CCM unidirectionnelle sur plaque de silicagel dans nhexane – acetate d'ethyle – toluène (6, 2, 2 v/v) de la phase chloroformique du décocté de *Cissus quadrangularis* L.

La révélation s'est faite par le réactif de Liebermann - Buchard

La CCM met en évidence six spots de Rf 0,06 ; 0,10 ; 0,18 ; 0,29 ; 0,41 et 0,63.

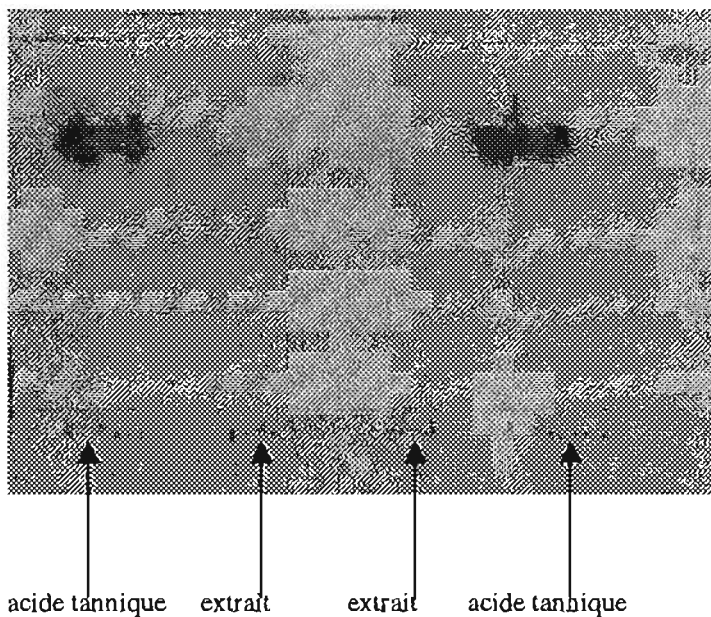


Figure 4 : CCM unidirectionnelle sur plaque de silicagel dans 1-butanol-méthanol-eau-acide acétique(10 ;1,25 ;3,5 ;1,25 v/v) de la phase butanolique du décocté de *Cissus quadrangularis* L.

La révélation s'est faite par le FeCl₃ à 2% dans du méthanol

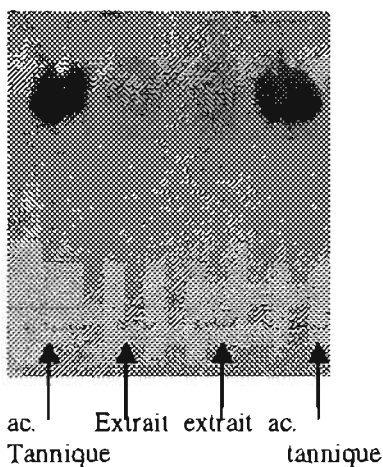


Figure 5 : CCM unidirectionnelle sur plaque de silicagel dans 1-butanol-méthanol-eau-acide acétique(10 ;1,25 ;3,5 ;1,25 v/v) de la phase butanolique du décocté de *Cissus quadrangularis* L.

La révélation s'est faite par le réactif de Folin Ciocalteus

Les acides phénols sont colorés en bleu par le réactif de révélation.

b) Dosage de l'acide oxalique par manganimétrie

Ce dosage a mis en évidence la présence d'acide oxalique à la teneur d'environ 2,09%.

VI.1.2 Résultats de l'étude histochimique

Elle a révélé la présence de raphides de cristaux d'oxalate de calcium. A coté de ces cristaux, nous avons trouvé des amyloblastes, des lipides, des grosses cellules sécrétrices. Les figures 6, 7, 8 représentent les coupes histochimiques de la tige de *C. quadrangularis* en microscopie optique aux grossissements x10 et x40.

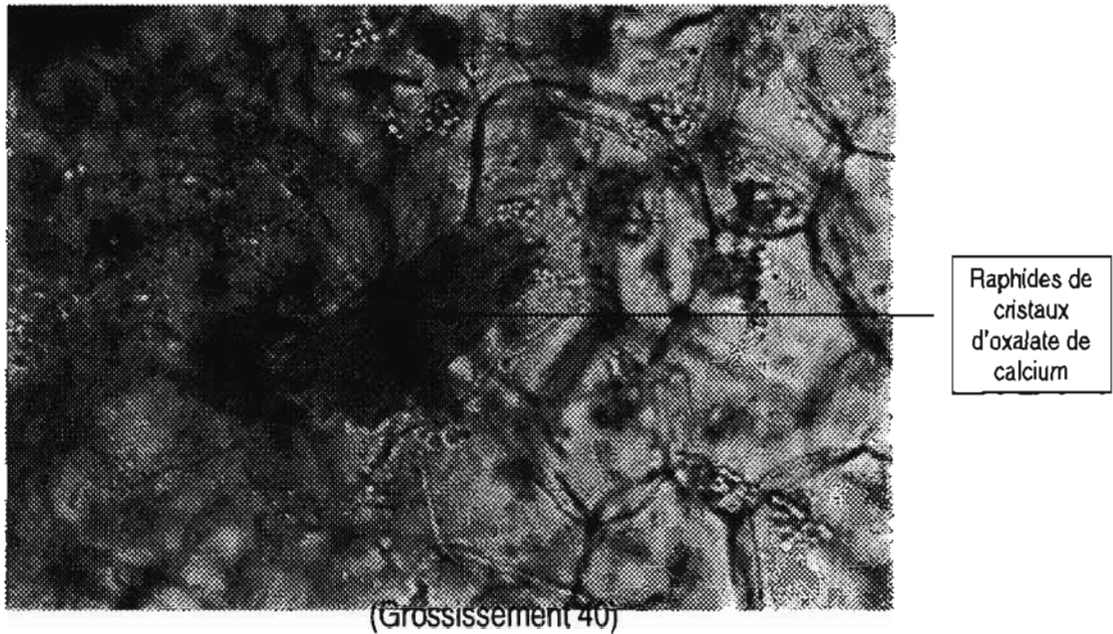


Figure 6 : Coupe histochimique de la tige de *C. quadrangularis* en microscopie optique montrant des raphides de cristaux d'oxalate de calcium.

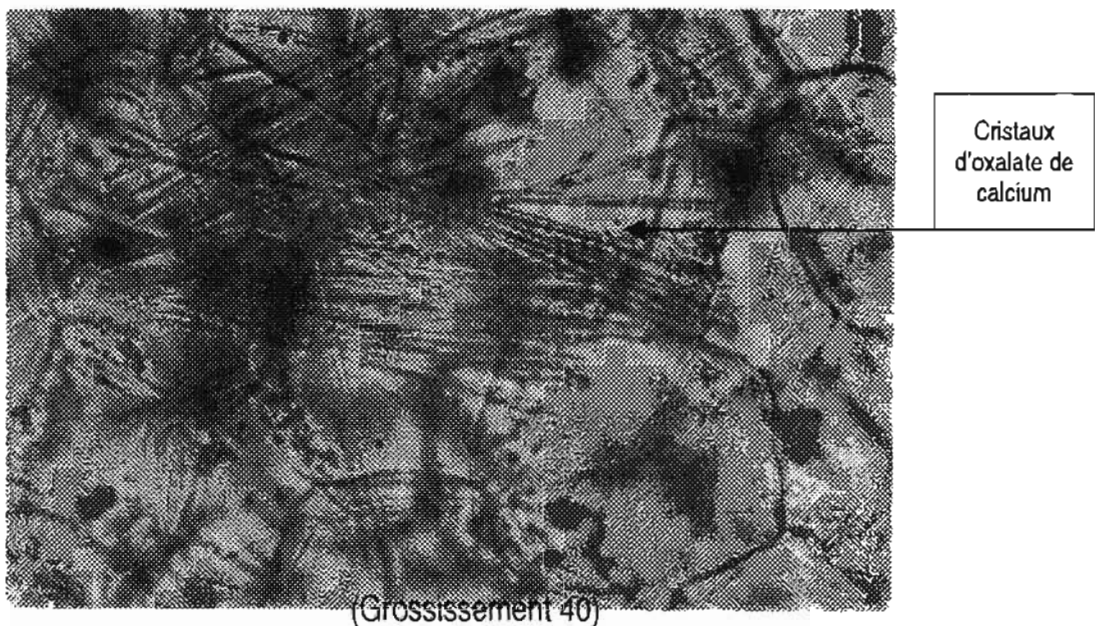


Figure 7 : Coupe histochimique de la tige de *C. quadrangularis* en microscopie optique montrant les cristaux d'oxalates de calcium dispersés.

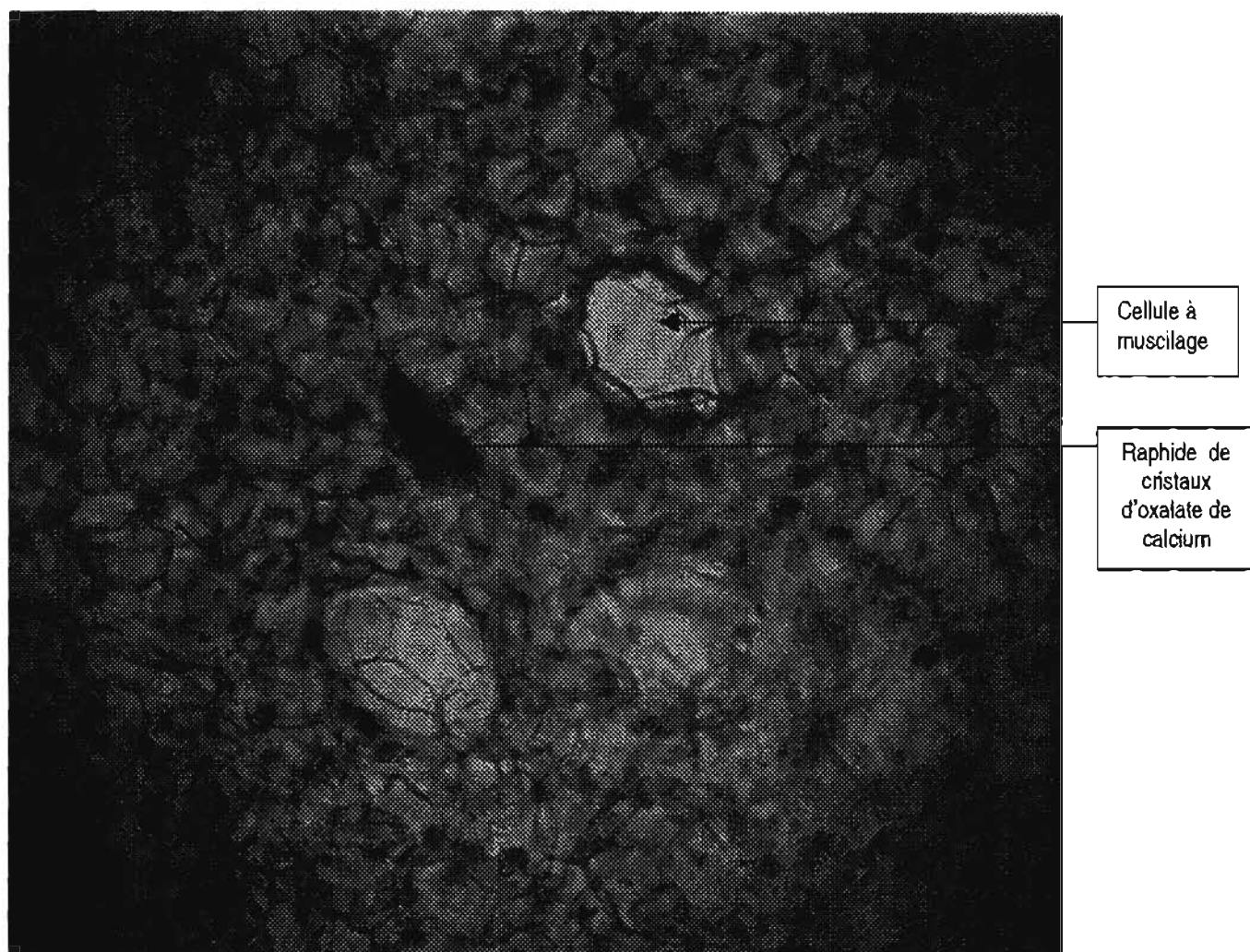


Fig 8 : Coupe histochimique de la tige de *C. quadrangularis* en microscopie optique montrant des raphides de cristaux d'oxalates de calcium à coté de cellules à mucilage.

VI.1.3 Résultats de l'étude de la DL50

La mortalité des souris en fonction des doses administrées est exprimée dans les tableaux IV et V respectivement par voie per os et par voie intrapéritonéale.

Tableau IV : Mortalité des souris en fonction de la dose administrée par voie orale

Lot	Nombre d'animaux	Dose administrée (mg/kg)	Nombre de mort par lot	Mortalité
N°1	6	2000	0/6	0
N°2	6	3000	0/6	0
N°3	6	4000	0/6	0
N°4	6	5000	0/6	0

Aux doses testées nous n'avons pas observé de mortalité.

Tableau V : Mortalité des souris en fonction de la dose administrée par voie intrapéritonéale.

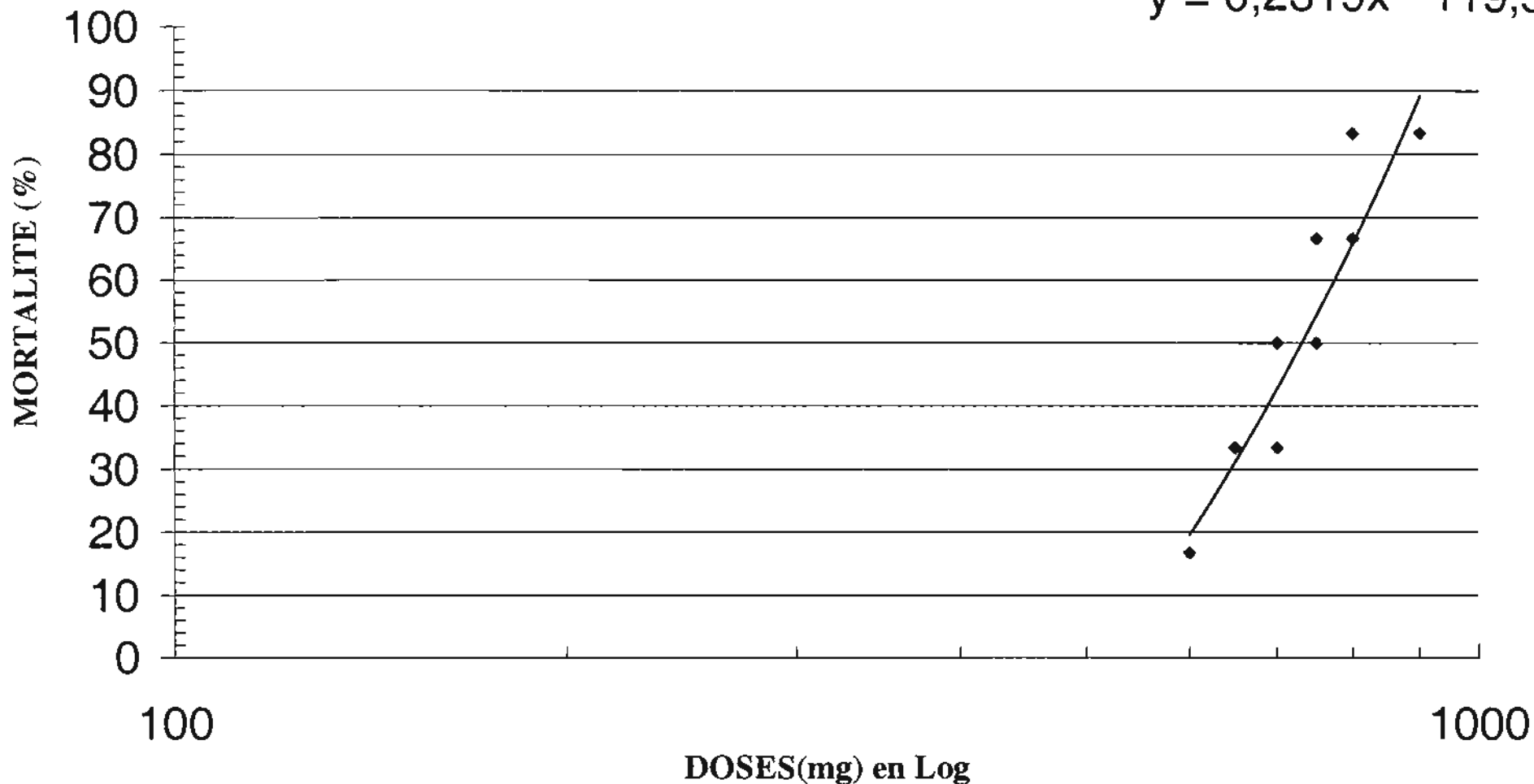
Lot	600	650	700	750	800	900
Nombre de morts Test 1	1	2	3	4	5	5
Nombre de morts Test 2	0	2	2	3	4	5
Nombre de morts Test 3	1	2	2	3	4	6

Avec les doses de 600 mg/kg et 900 mg/kg nous avons observé des mortalités respectives de 11% et de 89%.

La figure 9 représente la courbe dose létale 50% du décocté aqueux en IP. La valeur de la DL50 déterminée à partir de la courbe nous permettra de classer la toxicité de l'extrait par rapport à l'échelle du tableau VI.

figure 9: Courbe Dose létale 50% du décocté de *C. quadrangularis* en I.P.

$$y = 0,2319x - 119,5$$



La DL50 déterminée graphiquement est de **730,92 mg/kg**

Tableau VI : Echelle de toxicité d'après HODGE ET STERNER (1949)

Classe de toxicité	DL50 (rat, souris) (mg/kg)	Doses toxiques pour enfant de 12,5 kg
Extrêmement toxique	< 1	8 mg (fait de gouter)
Très toxique	1 à 50	500 mg (petite gorgée)
Moyennement toxique	50 à 500	5 g ou une cuillère à café
Faiblement toxique	500 à 5000	60g ou coquetier
Pratiquement non toxique	5000 à 15000	180 g
Relativement sans danger	> 15000	> 180g

Ce tableau nous permet de classer la toxicité de notre extrait comme étant pratiquement non toxique par voie orale et faiblement toxique par voie intrapéritonéale.

VI.1.4 Résultats de l'étude de l'activité antiplasmodique

L'activité antiplasmodique de l'extrait est appréciée par rapport à la réduction de la parasitémie en fonction des doses testées en comparaison au lot témoin. Les résultats sont consignés dans les tableaux VII et VIII.

Tableau VII : Pourcentages moyens de réduction de la parasitémie en fonction des doses administrées par voie orale

Doses (mg/Kg)	100	200	400	600	800
Pourcentage de réduction Test 1	18,60	19,43	29,7	31,82	43,64
Pourcentage de réduction Test 2	17,28	18,76	30,36	29,11	31,48
Pourcentage de réduction Test 3	16,99	22,23	30,90	28,22	34,09
Moyenne	17,62	20,14	30,32	29,72	36,40
Ecartype	0,9	2	0,6	1,9	6,4

DE50 = 1314,72 mg/kg

DE50 : Dose provoquant une létalité de 50% de la population parasitaire .

La réduction de la parasitémie est dose dépendante. A la plus forte dose (800 mg/kg) la réduction de la parasitémie est inférieur à 50%. Ces données sont graphiquement représentées à la figure 10.

Tableau VIII : Pourcentages moyens de réduction de la parasitémie en fonction des doses administrées par voie intrapéritonéale.

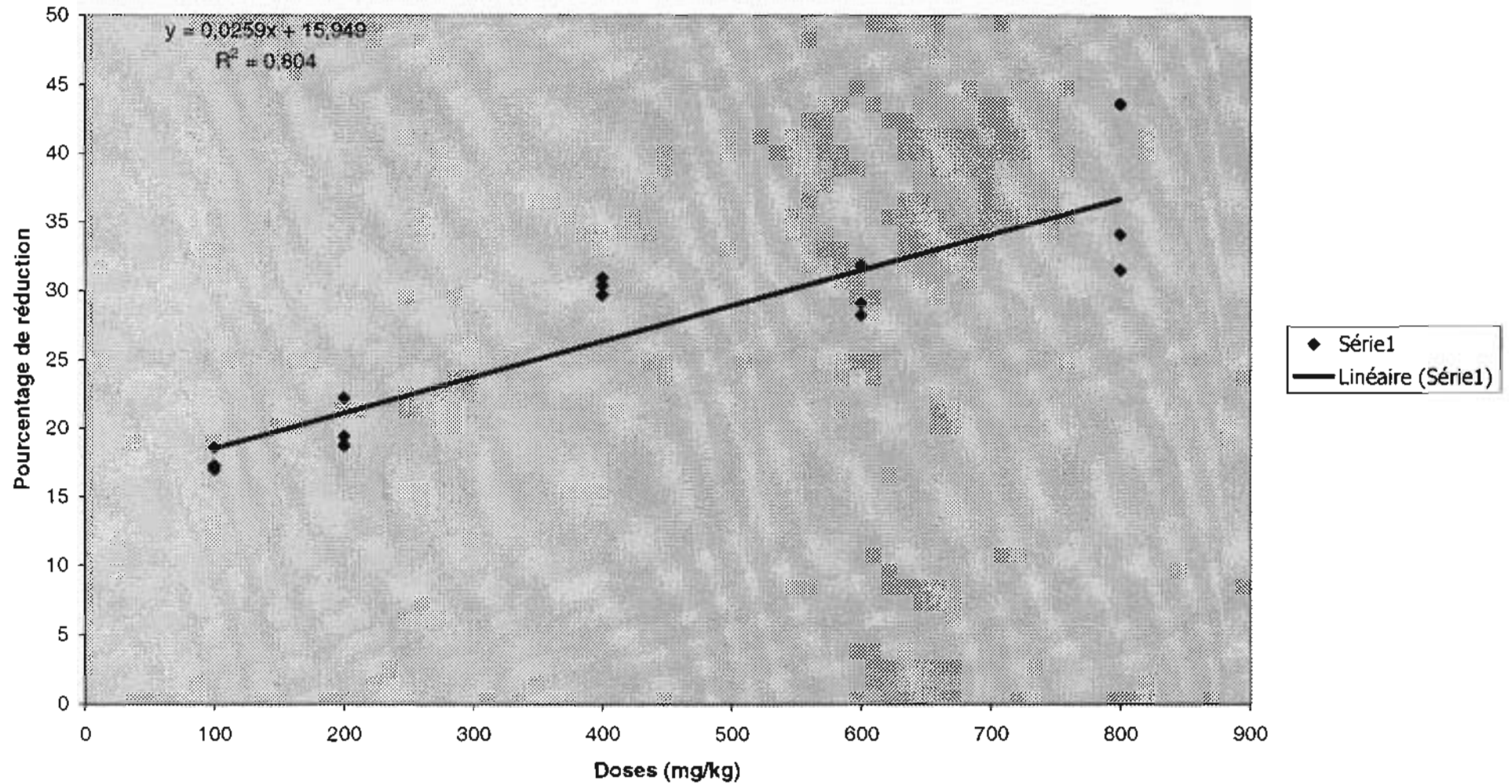
Doses (mg/Kg)	100	200	300	400	500
Pourcentage de réduction Test 1	21,91	28,52	34,41	42,45	54,06
Pourcentage de réduction Test 2	26,29	30,40	32,98	49,14	46,74
Pourcentage de réduction Test 3	26,55	31,62	32,57	56,39	55,98
Moyenne	24,92	30,18	33,32	49,31	52,26
Ecartype	2,6	1,6	1	7	5

DE50 = 462,72 mg/kg

DE50 : Dose provoquant une létalité de 50% de la population parasitaire .

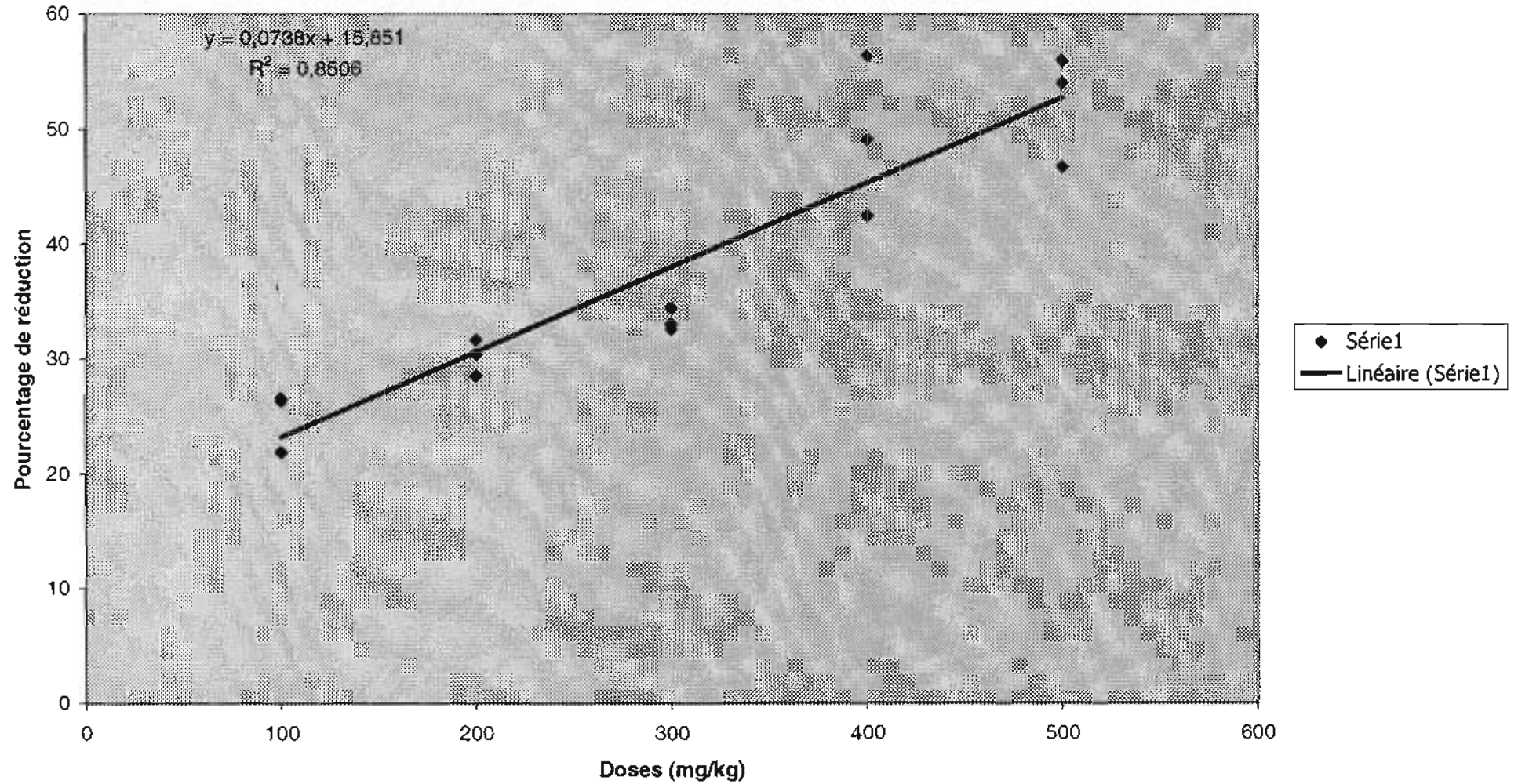
La réduction de la parasitémie est toujours dose dépendante. A la plus forte dose (500 mg/kg) la réduction maximale est de 52,26%. Ces données sont graphiquement représentées à la figure 11.

Figure 10: Courbe dose-effet du décocté de *C. quadrangularis* en PO



La DE50 déterminée graphiquement est de 1314,72 mg/kg

Figure 11: Courbe dose-effet du décocté de *C. quadrangularis* en IP



La DE50 déterminée graphiquement est de 462,72 mg/kg

VI.I.5 Activité antiplasmodique de la quinine

Le tableau IX représente les pourcentages moyens de réduction de la parasitémie en fonction des doses de quinine testées.

Tableau IX : Pourcentage moyen de réduction de la parasitémie en fonction des doses de quinine administrées.

Doses (mg/kg)	10	15	25	50	100	200
Pourcentage de réduction	43,01	50,94	57,77	82,61	91,70	99,38

DE20 = 4,85 mg/kg

DE50 = 14,83 mg/kg +/- 0,05 [11,03 mg/kg ; 19,95 mg/kg]

DE90 = 81,30 mg/kg

Aux doses de 10mg/kg et de 200mg/kg nous avons des réductions respectives de 43,01 et de 99,38%.

DE50 Extrait / DE50 Quinine = 31,20

VI.2 COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

VI.2.1 Résultats de l'étude chimique

Le criblage phytochimique

La CCM sur gel de silice a mis en évidence :

- **Des composés polyphénoliques (tanins galliques, acides phénols et dérivés).**

Les plaques utilisées sont fluorescentes en UV254 de type Kieselgel60G254.

L'acide tannique est utilisé comme témoin. Nous avons utilisé deux types de réactifs de révélation : le FeCl₃ à 2% dans du méthanol et le réactif de Folin ciocalteus.

Après révélation sous la lampe UV, une tâche brillante sur fond sombre est observée. Selon MAHUZIER de telles tâches indiquent des molécules comportant des électrons π .

La révélation au FeCl₃ nous montre un spot correspondant à l'acide tannique.

La révélation au réactif de Folin ciocalteus donne un spot, coloré en bleu dans le visible. Nous pouvons déduire que cette tâche correspond aux acides phénols (Merck, 1975) et /ou leurs dérivés.

En effet, les VITACEAE sont riches en esters d'alcools aliphatiques en particulier des esters d'acide tartrique (mono et dicafeyltartrates). Ces esters d'acides phénols seraient les précurseurs des oxalates de potassium et de calcium retrouvés en grande quantité dans les coupes histochimiques.

La plante, du fait qu'elle soit autotrophe, a la possibilité de couper les molécules d'oxalates pour piéger les ions divalents (Cu²⁺, Fe²⁺, Pb²⁺, Zn²⁺ etc...) et peut donc être utilisée pour la dépollution de certains sols.

L'acide oxalique libre est toxique pour la plante.

Ces esters d'acides phénols, également à l'intérieur des cellules animales, sont des pourvoyeurs d'oxalates.

En outre les acides phénols sont antiparasitaires végétaux : l'acide benzoïque, l'acide salicylique sont antiseptiques, l'acide gallique est astringent, l'acide caféique et l'acide chlorogénique sont cholagogues. Ces acides phénols auraient aussi des propriétés antibactérienne, antifongique, anti-inflammatoire (Nacoulma/Ouedraogo, 1996), antioxydante et préventive des cancers (Okuta, 1993). Ils constitueraient un écran photorécepteur et pourraient être exploités dans la fabrication de produits cosmétiques (Nacoulma/Ouedraogo, 1996). Ils seraient aussi antidrèpanocytaires.

Ces résultats justifient les nombreux usages de *Cissus quadrangularis* L.

- Des triterpènes et stéroïdes

La révélation s'est faite par le réactif de Liebermann.

Le chromatogramme montre 6 spots de références frontales (rf) respectives 0,06 ; 0,10 ; 0,18 ; 0,29 ; 0,41 et 0,63. Les spots de rf 0,29 et 0,63 correspondent respectivement au β sitostérol et à l' α amyrine. En l'absence de témoins appropriés nous n'avons pas pu identifier les autres spots.

La présence de ces triterpènes et stéroïdes corroborent les résultats de beaucoup d'auteurs(Das et Sanyal, 1964 ; Nacoulma/Ouedraogo,1996 ; Udupa et Prasad, 1964).

L'absence d'alcaloïdes dans nos extraits corrobore les résultats de Das et Sanyal (1964).

Nacoulma (1996) par contre, mentionne la présence des alcaloïdes. Il serait intéressant de les rechercher dans un extrait chloroformique de la plante.

VI.2.2 Résultats de l'étude histochimique

Les nombreux raphides d'oxalate de calcium observés ont déjà été signalés par Madan et Nayar (1959) .

VI.2.3 Résultats de l'étude pharmacologique

VI.2.3.1 Résultats de l'étude de la DL50

- Par voie orale

Des contraintes telles que la solubilité de l'extrait et la limite de volume à administrer à la souris ne nous ont pas permis d'aller au delà de **5g/kg de poids corporel**. A cette dose aucune létalité n'a été observée. Notre extrait est donc pratiquement non toxique par voie orale chez la souris.

- Par voie intrapéritonéale

La **dose létale 50% (DL50)** déterminée graphiquement est de **730,92 mg/kg**. Les valeurs des rapports **DL1/DL50 = 0,711**, **DL50 / DL99 = 0,776**, **DL1/DL99 = 0,552**

montrent que la plante est faiblement toxique par voie IP. La DL50 = 730,92 mg/kg permet de classer la drogue comme étant toxique sur l'échelle de toxicité d'après **Ac Hodge** et **J.H.**

Sterner (tableau VI).

Chopra S.S. et al. (1976) ont montré que l'extrait alcoolique de la plante est non toxique chez le rat.

Les manifestations de l'intoxication, observées chez les souris sont :

- un étirement du train postérieur juste après l'administration avec une tendance à la compression de l'abdomen.
- une anorexie
- une atteinte oculaire dans les 30 minutes qui suivent l'administration et évoluant vers la fermeture de l'un ou des deux yeux.
- une perte de tonus
- puis la mort dans un tableau de somnolence et d'atonie générale.

VI.2.3.2 Résultats de l'étude de la DE50

- *Par voie orale*

La dose efficace 50% (DE50) déterminée graphiquement est de **1314,72 mg/kg**.

DE50PO / DE50IP = 2,84 ; ce rapport montre que la DE50 PO est environ trois fois la DE50 IP.

Notre drogue est moins active par voie orale. Cela pourrait s'expliquer par :

- ◆ Soit par l'existence d'une synergie entre deux ou plusieurs molécule(s) active(s) dont certaines non pas été absorbées.
- ◆ Soit l'activité est due à une ou plusieurs molécule(s) active(s) moins biodisponible(s) par voie orale. Cette faible biodisponibilité pourrait s'expliquer par :
 - une absorption partielle au niveau du tractus digestif
 - l'effet du premier passage hépatique.
 - une inactivation de la ou des molécule(s) active(s) par des enzymes digestives.

En plus de ces hypothèses, il faudra tenir compte de la différence biologique (hormonale) entre les souris mâles et femelles qui peut influencer les résultats.

A la plus forte dose testée la réduction maximale obtenue avec notre extrait est de **36,40%** en per os. A titre de comparaison cette réduction est voisine de celle des extraits aqueux de certaines plantes étudiées au Brésil. Ce sont : *Vernonia brasiliiana*, *Eupatorium squalidum*,

Acanthospermum australe, *Esenbeckia febrifuga*, *Lisianthus speciosus*, *Tachias guianensis* qui ont montré une activité schizontocide de 40 à 50% d'inhibition de la croissance de *P. berghei* *in vivo* (Carvalho et col., 1991).

Par contre, elle est très inférieure à la réduction observée avec les extraits aqueux de *Solanum erianthum* et *Pisum sativum* ; ces deux plantes ont montré des réductions de 78,9% à la plus forte dose testée pour *Solanum erianthum* et 31,9% à 50 mg/kg pour *Pisum sativum* en per os (Abatan et col., 1986 ; Makinde et col., 1987).

- *Par voie intrapéritonéale*

La Dose Efficace 50%(DE50) déterminée graphiquement est de **462,72 mg/kg** ;

la **DE90 = 1004,73 mg/kg**

Dans nos conditions expérimentales, il n'a pas été possible d'avoir 100% de réduction de la parasitémie : à 600 mg/kg, à J2 nous observions une létalité dans ce lot ; à J3 toutes les souris y meurent.

La DE50 de l'extrait est environ 31 fois la DE50 du sulfate quinine.

Ce résultat ne nous est tout de même pas étonnant et pourrait s'expliquer par le fait que l'extrait aqueux contient de nombreuses molécules à caractères polaires telles que : glucides, saponosides, mucilages, oxalates de calcium et de potassium etc...Le sulfate de quinine étant une molécule pure et demeure la molécule antipaludique de référence.

Si nous partons de l'hypothèse que ce sont les oxalates qui sont responsables de l'activité, la DE50 extrait / DE50 sulfate de quinine = 3,82. Ce rapport montre que la DE50 extrait est environ 4 fois la DE50 sulfate de quinine.

La première hypothèse sur le mécanisme d'action de notre extrait serait de type chélateur du fer intracellulaire. Cette propriété chélatrice est attribuée aux cristaux d'oxalate de Ca^{2+} et de K^+ qui libèreraient le Ca^{2+} et le K^+ pour complexer le Fe^{2+} et s'éliminer dans les urines sous forme de cristaux d'oxalates de fer. Un dosage de ces métabolites confirmerait cette hypothèse.

Plusieurs études ont mis en évidence l'activité antiplasmodique des chélateurs du fer (Iheanacho et col., 1990 ; 1991 ; Lytton et col., 1993 ; 1994). Les mécanismes d'action sont :

- 1) inhibition des métabolismes parasites fer-dépendants : en chélatant le fer intracellulaire, ces chélateurs bloquent la synthèse de l'ADN parasite via la ribonucléotide réductase (RNRase) (Lytton et col., 1993 ; 1994).
- 2) Genèse de radicaux libres qui complexent le fer intracellulaire entraînant la mort du parasite (Iheanacho et col., 1990 ; 1991).

La propriété antiplasmodique des oxalates a été déjà mise en évidence par de nombreux auteurs. C'est le cas d'une étude comparative entre la trifluoroacetyl-primaquine-oxalate (M8506) et la primaquine menée par Ye X. Y. Shao B. R. et Chu Y.

Ces auteurs ont montré que M8506 a une action schizontocide plus marquée que la primaquine sur *Plasmodium cynomolgi* chez le singe, *Plasmodium yoelii* et *Plasmodium berghei* chez la souris. En outre M8506 est moins toxique (Ye et col., 1990 ; 1991 ;1994).

Une deuxième hypothèse serait l'activité antiplasmodique reconnue aux triterpènes :

↳ les acides ursolique, bétulinique, les quassinoides isolés respectivement de *Mitragyna inernis*, de *Uapaca nitida*, de *Brucea javanica* et l'acide oléanolique ont montré, *in vitro*, une activité sur les souches de *P. falciparum* chloroquinosensibles et chloroquinorésistantes (O'Neil et col.,1987 ; Steele et col.,1999 ;Traore Keita et col.,2000).

Cette deuxième hypothèse est moins probable car la plupart de ces molécules à l'exception des quassinoides sont non actives *in vivo* et sont toxiques aux doses testées.

VII- CONCLUSION

Cissus quadrangularis L. de la famille des VITACEAE est une plante lianescente de 8 à 10 m de longueur, des bosquets xérophi les de la zone sahélo-soudana éenne.

Elle connaît de nombreux usages en médecine et pharmacopée traditionnelles. De nombreuses investigations pharmacologiques ont été faites par les chercheurs indiens. On lui reconnaît la capacité d'accélérer la reconstitution osseuse, d'avoir des activités hémostatiques, digestives, galactogènes, anticholinergiques, cicatrisantes, fébrifuges et antiplasmodiques.

L'étude histo chimique a mis en évidence la présence de saponosides, de tanins galliques, d'acides phénols, d'acide oxalique dans le lyophilisat et de raphides de cristaux d'oxalate de calcium et de potassium dans le parenchyme cortical.

L'étude pharmacologique a mis en évidence une activité antiplasmodique *in vivo* chez la souris NMRI infestée par *P. berghei*.

Sur le plan toxicologique, l'extrait aqueux de *Cissus quadrangularis* est faiblement toxique par voie intrapéritonéale et non toxique per os chez la souris.

L'activité antiplasmodique de la drogue est essentiellement attribuée aux cristaux d'oxalate de calcium et potassium; l'hypothèse d'une activité due aux triterpènes n'est pas à écarter.

Ces résultats obtenus sont certes une contribution à la valorisation de la médecine et de la pharmacopée traditionnelles pour ce qui est de *Cissus quadrangularis* L.

Nous suggérons, pour une étude approfondie de l'activité antiplasmodique de la plante de:

- Précipiter le mucilage et extraire les principes chimiques pour les différents tests.
- Extraire uniquement les cristaux d'oxalate de calcium et de potassium en vue d'une étude comparative *in vivo* et *in vitro* sur des souches de *Plasmodium falciparum* chloroquinosensibles et chloroquinorésistantes
- Réaliser des extraits organiques pour des tests ultérieurs quand on sait la richesse de la plante en principes chimiques non hydrosolubles.
- Extraire les acides phénols et leurs dérivés et les tester dans les mêmes conditions que le totum

BIBLIOGRAPHIE

Abatan M. O., Makinde M. J.

Screening *Azadirachta indica* and *Pisum sativum* for possible antimalarial activities.

J. Ethnopharmacol 1986 Jul ; 17 (1) : 85-93

Abeye J. ,Aké Assi L., Guinko S., Giguët R., Bangavou X. et coll.

Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques en République Centrafricaine

Médecine traditionnelle et pharmacopée. Rapport / ACCT 1985 : 19

Adjanohoun E.J. , Ahyi A.M.R., Ake Assi L., Dan Dicko L., Daouda H. et col.

Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Niger

Médecine traditionnelle et pharmacopée. Rapport / ACCT 1985 :23.

Adjanohoun E. J., Ahyi A.M.R., Aké Assi L., Chibon P. , Akpagana K.,

El Hadji A. et col.

Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Togo.

Médecine traditionnelle et pharmacopée. Rapport ACCT 1986 : 367

Adjanohoun E. J. , Ahyi. A.M.R., Aké Assi L., Baniakina J., Chibon P.,

Cusset G. et Col.

Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques en République Populaire du Congo.

Médecine traditionnelle et pharmacopée. Rapport ACCT 1988 : 361

Adjanohoun E. J., Ahyi A.M.R., Aké Assi L., Adjakidje V., Akoegninou A.,

d'Almeida J. et col.

Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques en république populaire du Bénin

Médecine traditionnelle et pharmacopée. Rapport ACCT 1989 : 543

Balachandran B., Narender Sivaswamy S. & Sivaramakrishnan V.M.

Genotoxic effects of some foods and food components in Swiss mice.

Indian J. Med. Res. 1991, 94, 378-383

Balkouma P.

Etude de l'activité antiplasmodique *in vivo* de l'extrait hydroalcoolique de *Cochlospermum tinctorium* A Rich (COCHLOSPERMACEAE) sur la souris NMRI infestée par *Plasmodium berghei*.

Thèse de doctorat en pharmacie, Ecole de Médecine et de Pharmacie du Mali, 1999 : 133 P

Barakat S.E.M., Adam S.E.I., Maglad M.A. and Wasfi I. A..

Effects of *Cissus quadrangularis* on goats and sheep in Sudan.

Rev. Elev. Méd. Vet.Pays Trop. 1985, 38(2):185-194

Basco L. K. Muggeri C. Le Bras J.

Moécules antipaludiques. Masson 1994

Basko L. K., Ringwald P., Simon F., Doury J. C. Le Bras J.

Evolution of chloroquine resistance in central and west Africa.

Trop. Med. Parasitol. 1993; 44 : 111 – 112

Bhaskara R.M., Seshadri.

Chimical composition of *Vitis quadrangularis* (Wall).

Proceed. Indian Acad. Sc. 1939, 9: 121-127.

Baudon D.

Moyens de lutte et stratégie d'utilisation des antipaludiques *in* Paludisme: ELLIPSES / AUPELF, Paris, 1991,240 P

Berhaut J.

Flore illustrée du Sénégal : Tome I : Acanthacées à Avicenniacees

Gouvernement du Sénégal, Ministère du Développement Rural, Direction des Eaux et Forêts

Dakar 1971 : 227-228

Bougnoux M.E., Ancelle T.

Place de l'artéether parmi les dérivés du quinghaosu

Cahiers Santé, Vol3, n°4, Juillet-Août 1993 : 308-313

Breman J.

Une analyse de la résistance aux médicaments contre le paludisme.

Actes de la conférence internationale sur les stratégies de lutte sur les paludismes, OCCGE

1988 : 71-74

Bricaire F., Wolff M., Charmot G.

Utilisation pratique des antipaludiques usuels chez l'adulte.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Paludisme : 1-12

Bryskier A. , Labro M. T.

Paludisme et médicaments

Arnette 1988

Cardoso M.A., Colli C., Garcia P.B., Ferreira M.U., Penteadó M. V., Andrade Junior H.F.

Effect of distary iron of the course of *Plasmodium berghei* malaria in young rats

Facultade de Ciencias Farmaceuticaes, Universidade de Sao Paulo, Brasi

Braz J. Med. BIOL. Res. 1993 Dec ; 26(12) : 1297-303

Carvalho L.H., Brandao M.G., Santos Filho D., Lpoez J.L., Krettli A.U.

Antimalarial activity of crude extracts from Brazilian plants studied *in vivo* in *Plasmodium berghei* infected mice and *in vitro* against *P. falciparum* in culture.

Brazilian J. Med Biol. Res. 1991, 24 (11) : 1113-1123

Charmot G.

Les antipaludiques en 1987

Pub. Med. Afr. 1988; 91, (8): 48-54

Charmot G. Ama Rose J.M., Rodhain F., Le Bras J., Coulaud J.P.

Abord géographique de l'épidémiologie de la chloroquinorésistance de *P. falciparum* en Afrique tropicale.

An. Soc. Belg. Med. Trop., 1991, 71 (3)

Chevli R., Fitch C. D.

The antimalarial drug mefloquine bind to membrane phospholipides.

Antimicrob. Agents chemother. 1982, 21, 4, 581-586

Chopra S.S., Patel MR. And Awadhiya R.P.

Studies on *Cissus quadrangularis* in experimental fracture repair: A histopathological study

Indian J. Med. Res. 64; 9, September 1976 :1365-1368

Chopra S.S., Patel M.R., Gupta L.P., and Datta I.C.

Studies on *Cissus quadrangularis* in experimental fracture repair: Effect on chemical parameters in blood.

Indian J. Med. Res. 63, 6, June 1975 : 824-828

Chou A.C. Chevli R., Fitch C.D

Ferriprotoporphyrin IX full fills the criteria for identification as the chloroquine receptor of malaria parasites.

Biochemistry 1980, 19 : 1543-1549

Chou A. C., Fitch C. D.

Mechanism of hemolysis induced by ferriprotoporphyrin IX

J. Clin. Invest. 1981, 68 : 672-677

Cohen S. N. , Yielding K. L.

Inhibition of DNA and RNA Polymerase reaction by chloroquine

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1965, 54 : 521-527

Coulibaly M.

Contribution à l'étude *in vitro* de l'activité antipaludique d'extraits de quelques plantes médicinales au Burkina Faso : Activité antiparasitaire des extraits comparée avec quelques médicaments de synthèse.

Thèse de 3e cycle en Sciences 1996, Faculté des Sciences et Techniques Ouaga 156 P.

Cronquist A.

The evolution and classification of flowering plants

The Now York Botanical Garden. Bronx, New York 10458, USA, 1988 :555P

Das P.K., Sanyal A. K.

Studies on *C. quadrangularis* L. I. Acetylcholin like action of the total extract.

Indian J. Med. Res., 1964, 52, n°1 : 63-67.

De La Pradilla C.F. 1978

Plantes médicinales vendues sur les marchés de Ouagadougou.

2^e édition PABRE 1982 : 14

Eckman J.R., Modler S., Eaton J.W., Berger E. Engel R. R.

Host heme catabolism in drug – sensitive and drug – resistant malarial parasites.

J. Lab. Clin Med. 1977, 90 : 767-770

Fitch C. D.

Chloroquine resistance in malaria: drug binding and cross resistance patterns.

Proc. Helminthol. Soc. Wash. 1972,39 : 265-271

Fitch C. D.

Chloroquine – resistant *Plasmodium falciparum*: a difference in the handling of amodiaquine-¹⁴C and chloroquine-¹⁴C.

Antimicrob. Agents Chemother. 1973, 3,5 : 545-548

Fitch C.D.

Mode of actions of antimalarial drugs. *in* Malaria and the red cell.

Ciba Foundation Symposium 94. PITMAN, ed. London 1984 : 222-232

Fitch C. D.

Plasmodium falciparum in owl monkeys: drugs resistance and chloroquine binding capacity.

Science 1970, 169 : 289-290

Fitch C. D., Chevli R., Banyal H. S., Philips G., Pfaller M. A., Krogstad D.J.

Lysis of *Plasmodium falciparum* by ferriprotoporphyrin IX and a chloroquine ferriprotoporphyrin IX complex.

Antimicrob. Agents chemother. 1982, 21.5 : 819-822

Fritsch G., Sawatzki G., Treumer J., Jung A., Spira D.T.

Plasmodium falciparum: inhibition *in vitro* with lactoferrin, desferrithiocin and desferricrocin
Exp. Parasitol. 1987, 63 : 1-9.

Gentilini M.

Paludisme in Médecine Tropicale

Medecine-Sciences, Flammarion, 5^e ed. 1993 :91-122

Ginsburg H., Demel R. A.

The effect of ferriprotoporphyrin IX and chloroquine on phospholipid mono layers and the possible implications to antimalarial activity.

Biochem. Biophys. Acta 1983, 732 : 316-319.

Ginsburg H., Krugliak M.

Quinoline – Containing antimalarials ...Mode of action, drug resistance, and its reversal.

Biochem. Pharmacol. 1992, 43, 1 : 63-70.

Gu H.M., Warhurst D.C., Peters W.

Uptake of [3H] dihydroartemisinin by erythrocytes infected with *Plasmodium falciparum* *in vitro*.

Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1984, 78 : 265-270

Guiguemdé T. R.; Coulibaly N.; Coulibaly S. O.; Ouédraogo J. B. et Gbary A. R.

Esquisse d'une méthode d'estimation du coût économique chiffré des accès palustres: application à une zone rurale au BF.

Trop. Med. And Internation Health, 1997, Vol.2, N°7 : 646-653

Guiguemdé T.R., Sturchler D., Ouédraogo J.B., Drabo M., Etlenger H., Douchet C. et coll.

Vaccination contre le Paludisme : Premier essai avec un vaccin antisporozoïte, le (NANP)₃-TT (Ro 40-2361) en Afrique (Bobo Dioulasso, Burkina Faso)

Bull. Soc. Path. Ex. 1990 ; 83 : 217-227

Hershko C., Peto T.E.A

Desferoxamine inhibition of malaria is independent of host iron status.

J.Exp. Med. 1988, 168 : 375-387

Iheanacho E.N., Samuni A., Avramovici-Grisaru S., Sarel S., Spira D.T.

Inhibition of *Plasmodium falciparum* growth by a synthetic iron chelator

Kuvin center for the study of infectious and tropical diseases, Hadassah medical school, Jerusalem, Israel.

Trans.R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1990 Mar-apr ; 84(2) :213-6

Iheanacho E.N., Samuni A., Avramovici-Grisaru S., Sarel S., Spira D.T.

Growth inhibition of *Plasmodium falciparum* involving carbon centered iron-chelate radical (L,X-)-Fe (III) based on pyridoxal – betaine. A novel type of antimalarials active against chloroquine-resistant parasites.

Kuvin center for the study of infectious and tropical diseases, Hadassah medical school, Jerusalem, Israel.

Free. Radic. Res. Commun. 1991 ; 15(1) :1-10

Kerharo J. et J.G. Adam 1974.

La pharmacopée sénégalaise traditionnelle; plantes médicinales et toxiques.

Ed. Vigot, Paris 1011 P : 784 – 785.

Killick-Kendrick

Parasitic Protozoa of the blood of rodents: a revision of *P. berghei*. in *Malaria : Principles and Practice of malariology*. Ed. Wernsdorfer. Sir Mc Gregor. Churchill Livingstone. 1974, vol.2 : 1503-1537.

Krogstad D.J., Schlesinger P. H.

The basis of antimalarial action: non weak base effects of chloroquine on acid vesicle pH.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 1987; 36,2: 213-220

Krogstad D. J., Schlesinger P. H., Gluzman I.Y., Koziol C. M.

Weak bases are antimalarials.

Clin. Res. 1986, 34, 2, 523 A

Krungkrai J., Cerami A., Henderson G. B.

Pyrimidine biosynthesis in parasitic protozoa: purification of a monofunctional dihydro orotase from *Plasmodium berghei* and *Crithidia fasciculata*.

Biochem. 1990, 29 : 6270-6275

Landau I., Boulard Y.

Life, cycles and morphology in Killick-Kendrick R. Peters W(eds) rodent malaria in *Malaria: Principles and Practice of malariology*.

Ed. Wernsdorfer Sir.Mc Gregor Churchill Livingstone, vol.2, pp: 1503-1537.

Lavie P.

Vitaceae de l' ouest africain: Espèces sénégalaises

Ministère de la coopération et du développement. 1990 : 66-75

Lukwa N., Nyazema N. Z., Curtis C.F., Mwaiko G. L., Chandiwana S. K.

People's perceptions about malaria transmission and contrôle using mosquito repellent plants in a locality in Zimbabwe.

Blair Research Laboratory, Harare, Zimbabwe.

Cent. Afr. J. Med. 1999 Mar ; 45(3) :64-8

Lullmann H.; Wehling M.

The binding of drugs to different polar lipids *in vitro*.

Biochem. Pharmacol. 1979, 28 : 3409-3415

Lytton S. D., Loyevsky M., Mester B., Libman J., Landau I., Shanzer A., Cabantchik Z.I.

In vivo antimalarial action of a lipophilic iron (III) chelator : suppression of *Plasmodium vinckei* infection by reversed siderophore.

Am. J. Hematol. 1993 Jul ; 43(3) : 217-20

Lytton S. D., Mester B., Libman J., Shanzer A., Cabantchik Z.I.

Mode of action of iron (III) chelators as antimalarials : II. Evidence for differential effects on parasite iron-dependent nucleic acid synthesis.

Department of biological chemistry, Hebrew university, Jerusalem, Israel.

Blood. 1994 Aug 1 ; 84(3) : 910-5

Madan C. L., Mayar S. L.

A pharmacognostical study of the stem of *Cissus quadrangularis* Linn.

J. Sci Ind Res. 1959, 18 : 253-255

Mahoney J. R., Eaton J. W.

Chloroquine – resistant malaria: Association with enhanced plasmodial protease activity.

Biochem. Biophys. Res. Comm. 1981, 100, 3 : 1266-1271

Makinde J.M., Obih P.O., Jimoh A.A.

Effect of *Solanum erianthum* aqueous leaf extract on *Plasmodium berghei* in mice.

Afr. J. Med. Sci. 1987 Dec ; 16 (4) : 193-6

Merck E. (1975)

Révélateurs pour la chromatographie en couches minces et sur papier.

Imprimé par Waltherdruck, Francfort / M. Allemagne Fédérale, 149 P.

McLeod L. J.

Pharmacological experiments on intact preparation by the staff of the department of Pharmacology.

University of Edinburgh Churchill Livingstone

Edinburgh, London and New York 1970 :9

Ministère de la Santé de l'Action Sociale et de la Famille, Burkina Faso

Direction des études et de la planification

Statistiques sanitaires 1993

Rapport annuel: 91 P.

Ministère de la Santé de l'Action Sociale et de la Famille, Burkina Faso

Direction des études et de la planification

Statistiques sanitaires 1994

Rapport annuel: 101 P.

Nacoulma /Ouedraogo O. G.

Plantes médicinales et pratiques médicales traditionnelles au Burkina Faso. Cas du Plateau Central. Tome 1: 320 P

Thèse de Doctorat d'Etat , Faculté des Sciences et Techniques / Université de Ouagadougou 1996

Narendar Sivaswamy S., Balachandran B., Balanehru S. & Sivaramakrishnan V.M.

Mutagenic activity of south Indian food items.

Indian J. of Exp. Biology. 29 : 730-737

Nkunya M.H.H.

Progress in the search for antimalarials

Published by NAPRECA. Addis Ababa University. Addis Ababa, 1983, 35

O'Brien R. L., Olenick J. G, hann F. E.

Reactions of quinine, chloroquine and quinacrine with DNA and their effects on the DNA and RNA polymerases reactions.

Proc. Nat. Acad. Sci. 1966, 55 : 1511-1517

Okuta T., (1993).

Natural polyphenols as antioxidants and their potential use in cancer prevention

Polyphenolic phenomena. Ed. INRA : 221-226

OMS Genève

Rapport sur la santé dans le monde 1998. "La vie au 21 e siècle: Une perspective pour tous" :103-104

OMS Genève.

Aide-Mémoire n° 94 (Révisé Octobre 1998) : 1-8

OMS. Genève

Unis contre le paludisme

Santé du monde, 1998, 51, N° 3 : 1 – 31

O. Neil M.J, Bray D.H. Boardmand P., Chan K.L ; Phillipson J.D ; Warhurst DC ; Peters W.

Plants as sources of antimalarial drugs, Part 4 : Activity of *Bruscea javanica* fruits against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum in vitro* and against *P. berghei in vivo*.

J. Nat Prod 1987 Jan-Feb, 50 (1) : 41-8

Ouédraogo A.

Etude *in vivo* de l'activité antiplasmodique de l'extrait hydroalcoolique de *Gardenia sokotensis* HUTCH (RUBIACEAE) chez la souris NMRI infestée par *Plasmodium berghei*.

Thèse de doctorat en pharmacie, Faculté des Sciences de la Santé / Université de

Ouagadougou 1998 : 75 P

Parker, F. S., Irvin J. L.

The interaction of chloroquine with nucleic acids and nucleoproteins.

J. Bid. Chem. 1952, 199 : 827-909

Peters Wo

The prevention of antimalarial drug resistance

Pharmac. Ther. 1990, 47 : 499-508.

Peters W., Portus J. H., Robinson B. L..

Ann. Trop. Med. Parasitol, 1975, 69-195 ;155-171

Phillipson J. D., Wright C. W.

Antiprotozoal agents from plant sources.

Planta Med. 1991, 57, 1 : 53-59

Prasad G. C. and Udupa K. N.

Effect of *C. quadrangularis* on healing of cortisone treated fractures.

Indian J. Med. Res. 1963, 51, 667

Qinghaosu Antimalarial Coordinating Research Group

Antimalaria studies on qinghaosu

Chinese Med. J. 1979, 92, 12 : 811-816

Ratsimamanga-Urverg S., Rasoanaivo P., Ramiaramanana L., et al.

In vitro antimalarial activity and chloroquine potentiating action of two bisbenzylisoquinoléine enantiomer alkaloids isolated from *Strychnopsis thouarsii* and *Spirospernum penduliflorum*

Planta Med. 1987

Salganik R. I, Pankova T. G., Chekhonadskikh T.V., Igonina T.M.

Chloroquine resistance of *Plasmodium berghei*: biochemical basis and counter measures.

Bull. W.H.O. 1987; 65, 3 : 381-386.

Sen S. P

Preliminary clinical studies of *Cissus quadrangularis* L.

J. Med. Res., 1963, 4, 26

Singh L. M. and Udupa K.M.

Studies on *Cissus quadrangularis* in fractures by using phosphorus 32. Part. III

Indian J. Med. Sci., 1962, 16, 926 Slater A. F. G., Cerami A.

Inhibition by chloroquine of novel haem polymerase enzyme activity in malaria trophozoites.

Nature 1992, 355 : 167-169

Steele J.C ; Warhurst D.C., Kirby G. C. , Simmonds M.S.

In vitro and *in vivo* evaluation of betulinic acid as an antimalarial

Jodrell laboratory, Richmond, Surrey, UK.

Phytother Res 1999 Mar 13(2) : 115-9

Surolia N. , Padmanabam G.

Chloroquine inhibits heme-dependant protein synthesis in *Plasmodium falciparum*.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88 : 4786-4790

Tallarida R. J., Murray R. B.

Pharmacological calculation system based on « Manual of Pharmacological calculations with computer programs » 2nd ed, Springer-Verlag NEW YORK Inc. : 1987

Touze J. E.; Charmot G.

Le paludisme à *Plasmodium falciparum*: situation actuelle et perspectives.

Cahiers Santé 1995, 3,4:217-219

Traoré Keita F., Gasquet M. Di Giorgio C., Ollivier E., Delmas F., Keita A., Doumbo O., Ralansard G., Timon David P.

Antimalarial activity of four plants used in traditional medicine in Mali

Laboratoire de parasitologie, Faculté de pharmacie, Marseille, France

Phytother Res 2000 Feb ; 14 (1) : 45-47.

Udupa K. M., Arnikar H.J and Singh L.M.

Experimental studies on use of *Cissus quadrangularis* L. healing of fractures.

Indian J. Med. Sci. 1961, 15, 551.

Udupa K. M., Prasad G. C.

Further studies on the effect of *C. quadrangularis* in accelerating fracture healing.

Indian J. Med. Res. 1964, 52, 26.

Vander Jagt D.L., Hunsaker L.A. Campos N.M.

Characterization of a hemoglobin-degrading, low molecular weight protease from *Plasmodium falciparum*.

Mol. Biochem. Parasitol 1986, 18 : 389-400

Vincke I. H., Lips M.

Un nouveau Plasmodium d'un rongeur du Congo, *Plasmodium berghei* n. sp. in Malaria.

Principes and Praticce of malariology.

Ed. Wernsdorfer Sir Mc Gregor Churchill Livingstone, 1948, Vol. 2 : 1503-1537

Warhurst D. C.

The quinine hemin interaction and its relevance to antimalarial activity.

Biochem. Pharmacol. 1981, 30 : 3323-3327

Ye Z., Dyke K. V.

Selective antimalarial activity of tetrandrine against chloroquine resistant *Plasmodium falciparum*

Biochem. Biophys. Res. Comm. 1989, 159, 1 : 242-247

Ye XY; Shao B.R

Tissue schizontocidal effect of trifluoroacetyl primaquine in *Plasmodium yoelii* infected mice and *Plasmodium cynomolgi* infected monkeys.

Institute of parasitic diseases, chinese academy of preventive medicine, WHO collarating center for Malaria, Shanghai.

Southeast Asian J. Trop. Med Public Health 1991 Mar ; 22(1) : 81-3

Ye XY; Shao B.R

Tissue schizontocidal action and acute toxicity of trifluoroacetyl primaquine.

Institute of parasitic diseases, chinese Academy of preventive medicine, Shanghai

Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao 1990 Jul ; 11(4) : 359-62

Ye XY, Shao B.R. ;Chu Y.

Effect of trifluoroacetylprimaquine on erythrocytic schizonts of rodent malaria

Chung Kuo Chi Sheng Chung Hsueh Yu Chi Sheng Chung Ping Tsa chih 1994 ; 12 (3) :223-4



ANNEXES

AUTRES UTILISATIONS THERAPEUTIQUES DE *Cissus quadrangularis* L. (VITACEAE)

Les utilisations thérapeutiques suivantes sont rapportées dans la littérature (Abeye et col., 1985 ; Adjanohoun et col., 1985 ; 1989 ; Berhaut, 1971 ; Kerharo et col. ; Lavie, 1990 ; Ouedraogo/Nacoulma, 1996):

- le suc de la tige fraîche est appliqué sur les plaies atones ;
- les tiges et les feuilles sont appliquées en pâte comme cataplasme et constituent un tonique rafraîchissant pour les brûlures ;
- les racines charnues sont employées comme topique maturatif ;
- la sève est utilisée pour combattre les filaires de l'œil ;
- les infusions de plante entière seule ou associée avec du tamarin constituent un traitement de la syphilis et de la gonorrhée respectivement ;
- le décocté de plante entière est donnée à boire aux femmes qui ont des règles abondantes et douloureuses ainsi qu'aux hommes atteints de blennorragie chronique ;
- les tiges bouillies et sucrées combattent les gastroentérites ;
- la présence des cristaux d'oxalate de calcium peut expliquer l'action irritante sur la peau des tiges fraîchement coupées (Kerharo et col.) ;
- les parties de la plante (racines, tiges, feuilles) amélioreraient la lactation chez la vache (berhaut, 1971) ;
- aux environs de Tambacounda, cette espèce est considérée comme un médicament stimulant, fortifiant et aphrodisiaque: le décocté de tiges feuillées, additionné de sel et pris en boisson la nuit et le matin, à jeun, serait un bon remède contre l'impuissance (Berhaut, 1971 ; Ouedraogo/Nacoulma, 1996) ;
- le macéré de la tige feuillée dans du vin de palm est utilisé par voie orale pour traiter l'asthénie sexuelle (Adjanohoun et col.,1986) ;
- le décocté des feuilles est utilisé pour le traitement de la drépanocytose (Adjanohoun et col., 1988);
- la pulpe de tige est utilisé contre le ver de Guinée (De la Pradilla, 1982 ; Ouedraogo/Nacoulma, 1996) ;

Cette plante est parfois utilisée comme poison de pêche, mais presque toujours mélangée à d'autres espèces présentant une toxicité certaine vis à vis des animaux à sang froid comme *Tephrosia vogelii* Hooker f. et *Balanites aegyptiaca* L.

Tableau X : Plantes utilisées dans le traitement du paludisme au BURKINA FASO

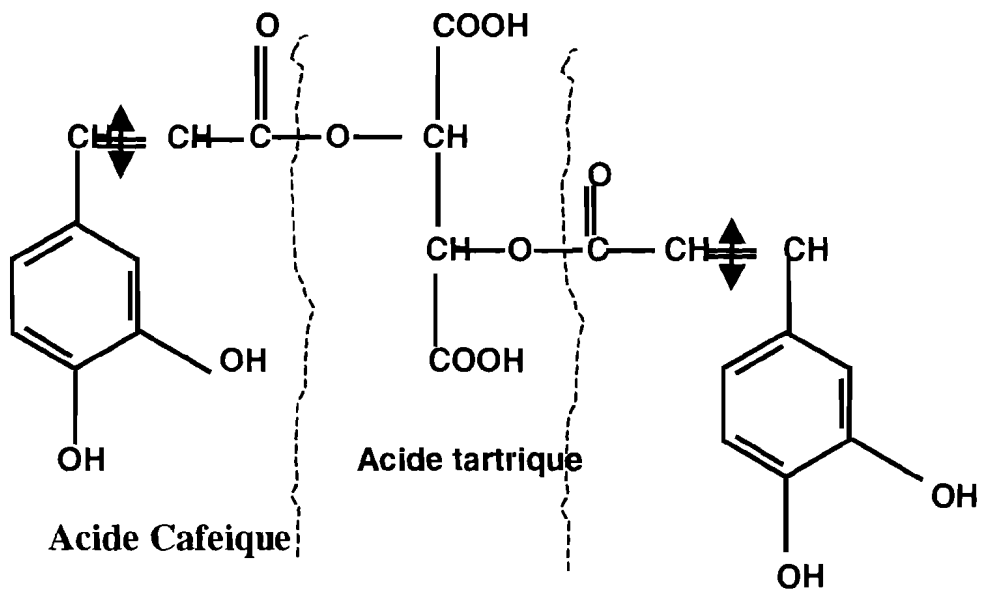
(B) : Bambara (M) : Mooré (P) : Fulfudé

Noms scientifiques	Noms vernaculaires	Parties utilisées	Mode d'emploi	Références
<i>Azadirachta indica</i>	nim(B) et (M)	feuilles	boissons	Aké(1991)
<i>Nauclea latifolia</i>	Bari(B) goinga(M)	Feuilles racines	boissons	Aké(1991) Guinko(1989)
<i>Securidaca longepedunculata</i>	Doro(B) pèlga(M)	Ecorces racines	boissons	Aké(1991) Somé(1983) Fourgues(1980)
<i>Cassia occidentalis</i>	Balambala(B) Kinkeliba(M)	Feuilles Graines	boissons	Aké(1991)
<i>Combretum micranthum</i>	Ngolobé(B) randega(M)	Feuilles racines	Boissons bains	Aké(1991) Somé(1991)
<i>Parkia biglobosa</i>	Néré(B) doaga(M)	Feuilles écorces	Boissons ablutions	Aké(1991) Kaboré(1992)
<i>Indigofera sp</i>	Kaneda(M)	Tiges feuillées	boissons	Kaboré(1992)
<i>Sorghum bicolor</i>	Kazeega(M)	Feuilles vertes	boissons	Kaboré(1992)
<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Bito(M)	Vieilles feuilles	Appliquer sur la peau	Kaboré(1992)
<i>Pseudocedrela kotchyi</i>	Sugdré(M)	Tiges feuillées	boissons	Kaboré(1992)
<i>Acassia ataxacantha</i>	Koroto(B) kaong-pèlga(M)	Tiges feuillées	boissons	Aké(1991) Somé(1983)
<i>Acacia gourmanoensis</i>		racines	Bains boissons	Somé(1983)
<i>Daniella oliveri</i>	Sanan(B) aongo(M)	feuilles	Boissons fumigation	Somé(1983)
<i>Kaya senegalensis</i>		écorces	Bains boissons	Somé(1983)
<i>Hyptis spicigera</i>		Fleurs feuilles	bains	Somé(1983)
<i>Ficus platyphella</i>		Fleurs feuilles	Bains boissons	Somé(1983)
<i>Vernonia colorata</i>	Ko-safna(B) koa-safandé(M)	feuilles	boissons	Aké(1991)
<i>Annona senegalensis</i>	Dyangara(B) batama(M)	Feuilles écorces de racines	Boissons ablution	Aké(1991)

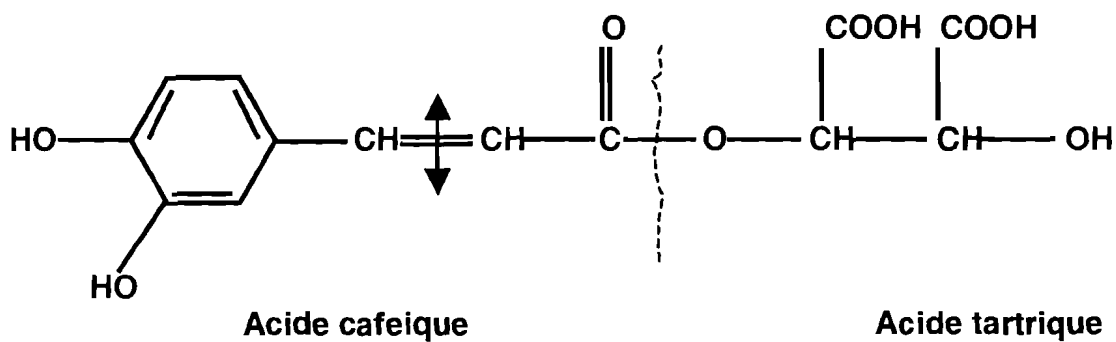
<i>Uvaria chamae</i>	Bou-riay(B) kelen-bale(P)	feuilles	boissons	Aké(1991)
<i>Chrysanthellum americanum</i>	Dye-dye-seni(B) ko-anga(M)	Plante entière	boissons	Aké(1991)
<i>Adansonia digitata</i>	Sira(B)	écorces	boissons	Aké(1991)
<i>Ceiba pentandra</i>	Bana(B) gounga(M)	écorces	boissons	Aké(1991)
<i>Cassia siberiana</i>	Sindjan(B) koumbrissaka(M)	racines	boissons	Aké(1991)
<i>Isobertima doka</i>	Sosio(B) kalsaka(M)	Feuilles écorces	boissons	Aké(1991)
<i>Piliostigma reticulatum</i>	Nyama(B) baghen-daga(M)	feuilles	Ablution inhalation	Aké(1991)
<i>Piliostigma thoningii</i>	Nyama-ba(B) baghen-nyanga(M)	Feuilles racines	boissons	Aké(1991)
<i>Tamarindus indica</i>	Domi, n'tomi(B) pousga(M)	feuilles	boissons	Aké(1991)
<i>Carica papaya</i>	Mandé(B) papai(M)	Feuilles fraîches	boissons	Aké(1991)
<i>Cochlospermum planchonii</i>	N'dribala(B) soasga(M)	feuilles	Boissons ablution	Aké(1991)
<i>Anogeissus leiocarpus</i>	Kalama(B) silga(M)	Racines feuilles	boissons	Aké(1991)
<i>Combretum molle</i>	Manaka, vanaka(B)	feuilles	boissons	Aké(1991)
<i>Guiera senegalensis</i>	Kounguiè(B) wilinwiga(M)	feuilles	boissons	Aké(1991)
<i>Terminalia laxiflora</i>	Wolo(B) kondré(M)	Feuilles fraîches	boissons	Aké(1991)
<i>Terminalia macroptera</i>	Olofira, volo-ba(B) kodpoko(M)	feuilles	Boissons ablution	Aké(1991)
<i>Bridelia ferruginea</i>	Sâgoua(B) ambriaka(M)	Feuilles	Boissons inhalation	Aké(1991)
<i>Jatropha curcas</i>	Bagani(B) ouabin- bangman(M)	sève	boissons	Aké(1991)
<i>Tapinanthus bangwensis</i>	Dô, ladô(B) welbré(M)	feuilles	boissons	Aké(1991)
<i>Wissadula amplissima var rostrata</i>	Gomti-lango(M) dadé(P)	feuilles	boissons	Aké(1991)
<i>Trichilia emetica sub. Sp.suberosa</i>	Soula-finzan(B) kinkirs-taanga	feuilles	Boissons ablution	Aké(1991)
<i>Syzygium guineense</i>	Kouri(B) kadotangol(M)	feuilles	boissons	Aké(1991)
<i>Ximenia americana</i>	Nogbé(B) mouhi-ni(M)	feuilles	Boissons inhalation ablutions	Aké(1991)
<i>Opilia celtidifolia</i>	Wagsalogo, wagsbalga(M)	feuilles	bains	Aké(1991)

<i>Andira mermis</i>	Kiné-dou elangoaro(B)	feuilles	Boissons ablutions	Aké(1991)
<i>Crossopteryx febrifuga</i>	o- koloba koumbréwago(M)	feuilles	Boissons ablutions	Aké(1991)
<i>Fadogia agrestis</i>	Bit-kôbré	feuilles	boissons	Aké(1991)
<i>Gardenia sokotensis</i>	Farakolo-tiga(B)	feuilles	boissons	Aké(1991)
<i>Gardenia ternifolia</i>	Mbourê-k(P)	feuilles	boissons	Aké(1991)
<i>Mitragina inermis</i>	Diou, doum(B) yiilga(M)	feuilles	Boissons bains	Aké(1991)
<i>Pavetta crassipes</i>	mokbissiri	feuilles	Boissons inhalation	Aké(1991)
<i>Scoparia dulcis</i>	Kafremane(M)	Plante entière	Ablutions lavements boissons	Aké(1991)
<i>Strachytarpheta angustifolia</i>	Bassa-kou(B)	Plante entière	boissons	Aké(1991)

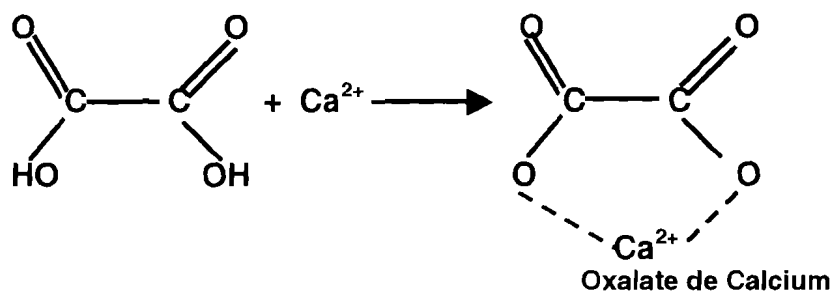
FIGURE 12 : ACIDES PHENOLS PRESENTS DANS LES VITACEAE



Acide Dicafeyltartrique



Acide Monocafeyltartrique



L'acide oxalique piège tous les cations divalents intracellulaires
(Ca^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} etc. ...)

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

M.....

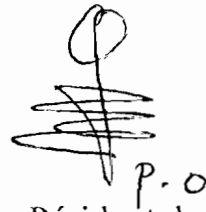
Le Doyen

Lu et approuvé



Le Directeur de Thèse

Lu et approuvé



Le Président du Jury

Le Doyen

Antimalarial activity of *Cissus quadrangularis* L. (VITACEAE) aqueous extract on *Plasmodium berghei* in mice.

Cissus quadrangularis L., a member of the family VITACEAE is recognised as a medicinal plant in tropical african, asian and arabian countries.

In the present study, the aqueous extract of this plant has been investigated for antimalarial activity to the four-day suppressive test in *Plasmodium berghei* infected mice NMRI.

Histological analysis of the stem of the plant revealed the presence of raphids calcium crystals.

Phytochemical analysis of the aqueous extract revealed the presence of gallic tannins, saponins, triterpenes, steroids, oxalic acid, phenolic acids and their derivatives. Oxalic acid content was found to be **2,09%** in the plant. Alkaloids and flavonoids are not revealed in the drug.

Pharmacological studies showed :

- a weak toxicity by the intraperitoneal (IP) route and non toxicity by the per os (PO) route on the basis of letal dose **50% (LD50)** study in mice : **LD50** by the IP route is **730,92 mg/kg**.
- the extract produced dose related activity with some **effect-doses 50% (ED50)** values of **462,72 mg/kg** and **1314,72 mg/kg** respectively by **IP** and **PO** routes.

It is suggested that the drug may be acting :

- by chelating intracellular iron. Our study indicates that parasites display a limited capacity to recover from intracellular iron depletion evoked by iron chelators as oxalates crystals.
- by the triterpenes revealed in the drug on the basis of the antimalarial propriety of these compounds.

So as to approve the first hypothesis we will suggeste to measure the metabolites as ferrous oxalates in the urine.

Key words : *Cissus quadrangularis* L. – Histology – Phytochemical – *P. berghei* – mice – antimalarial activity.

KABORE Zoewenpaoré Pascal

Titre**Etude de l'activité antiplasmodique *in vivo* du décocté aqueux de *Cissus quadrangularis* Linn. (VITACEAE) sur la souris NMRI infestée par *Plasmodium berghei*****Résumé**

Cissus quadrangularis Linn. (VITACEAE) est une plante glabre, lianescente, pouvant atteindre 8 à 10 m de hauteur, localisée dans les bosquets xérophiles d'Afrique tropicale, d'Arabie et d'Inde.

En thérapeutique traditionnelle, elle connaît de nombreux usages dont le traitement du paludisme. L'objectif de notre étude était d'étudier l'activité antiplasmodique *in vivo* du décocté aqueux sur la souris NMRI infectée par *Plasmodium berghei*.

L'étude histochimique de la plante a mis en évidence la présence de raphides de cristaux d'oxalates de calcium, de tanins galliques, d'acides phénoliques et leurs dérivés, de saponosides, de triterpènes et de stéroïdes. Nous n'avons pas retrouvé d'alcaloïdes et de flavonoïdes. Le dosage oxydo-réduction par manganimétrie a donné une teneur de **2,09%** d'acide oxalique dans la plante.

L'étude pharmacologique a permis de notifier :

- une faible toxicité de la drogue par voie intrapéritonéale (IP) avec une **DL50** de **730,92 mg/kg** et une absence de toxicité par per os (PO) chez la souris.
- une **DE50 en IP** de **462,72 mg/kg** et de **1314,72 mg/kg en PO**.

Le mécanisme d'action de la drogue serait de type chélateur du fer intracellulaire. Un dosage des oxalates de fer éliminés dans les urines serait nécessaire pour confirmer cette hypothèse

L'hypothèse d'une activité antiplasmodique due aux triterpènes n'est pas à écarter.

Mots clés : *Cissus quadrangularis* Linn. – Histologie – Phytochimie – *P. berghei* – Souris NMRI – Activité antiplasmodique – *in vivo* .