

ANNEE 1990

N° 21



ETUDE DE L'EFFET HEPATOPROTECTEUR DU COCCULUS PENDULUS DIELS (MENISPERMACEAE)



ECOLE INTER-ETATS
DES SCIENCES ET MEDICINE
VETERINAIRES DE DAKAR
RUE DE LA
RADIOTELEVISION

T H E S E

présentée et soutenue publiquement le 13 Juillet 1990
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar
pour obtenir le grade de DOCTEUR VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ETAT)

par

Lota Dabio TAMINI

né le 15 Septembre 1965 à Ouarkoye (BURKINA FASO)

- Président du Jury** : Monsieur René NDOYE
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar
- Directeur de Thèse** : Monsieur Alassane SERE
Professeur à l'E.I.S.M.V. de Dakar
- Membres** : Monsieur Antoine NONGONIERMA
Professeur à la Faculté des Sciences et IFAN Ch. A. DIOP de Dakar
- Monsieur Papa El Hassan DIOP
Professeur Agrégé à l'E.I.S.M.V. de Dakar

**Scolarité
MS / fd**

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

= 0 = 0 = 0 = 0 = 0 = 0 = 0 = 0 = 0 =

I - PERSONNEL A PLEIN TEMPS

1 - ANATOMIE-HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE

Kondi M.	AGBA	Maître de Conférences Agrégé
Jacques	ALAMARGOT	Assistant
Amadou	NCHARE	Moniteur

2 - CHIRURGIE-REPRODUCTION

Papa El Hassane	DIOP	Maître de Conférences Agrégé
Franck	ALLAIRE	Assistant
Nahé	DIOUF (Mlle)	Moniteur

3 - ECONOMIE-GESTION

Cheikh	LY	Assistant
--------	----	-----------

**4 - HYGIENE ET INDUSTRIE DES DENREES
ALIMENTAIRES D'ORIGINE ANIMALE (HIDAOA)**

Malang	SEYDI	Maître de Conférences Agrégé
Ibrahim	SALAMI	Moniteur

**5 - MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PATHOLOGIE INFECTIEUSE**

Justin Ayayi	AKAKPO	Professeur Titulaire
Rianatou	ALAMBEDJI (Mme)	Assistante
IDRISSOU	- BAPETEL	Moniteur

**6 - PARASITOLOGIE - MALADIES PARASITAIRES -
ZOOLOGIE**

Louis Joseph	PANGUI	Maître de Conférences Agrégé
Jean	BELOT	Maître Assistant
Charles	MANDE	Moniteur

**7 - PATHOLOGIE MEDICALE - ANATOMIE
PATHOLOGIQUE ET CLINIQUE AMBULANTE**

Théodore	ALOGNINOUIWA	Maître de Conférences Agrégé
Roger	PARENT	Maître Assistant
Jean	PARANT	Maître Assistant
Yalacé Y.	KABORET	Assistant
Lucien	MBEURNODJI	Moniteur

8 - PHARMACIE - TOXICOLOGIE

François A.	ABIOLA	Maître de Conférences Agrégé
Moctar	KARIMOU	Moniteur

**9 - PHYSIOLOGIE - THERAPEUTIQUE -
PHARMACODYNAMIE**

Alassane	SERE	Professeur Titulaire
Moussa	ASSANE	Maître Assistant
Mohamadou M.	LAWANI	Moniteur
Lota Dabio	TAMINI	Moniteur

**10 - PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET
MEDICALES**

Germain Jérôme SAWADOGO
Adam ABOUNA

Maître de Conférences Agrégé
Moniteur

11 - ZOOTECHNIE - ALIMENTAIRE

Kodjo Pierre ABASSA
Mobinou A. ALLY

Assistant
Moniteur

**- CERTIFICAT PREPARATOIRE AUX ETUDES
VETERINAIRES (C.P.E.V.)**

Tchala KAZIA

Moniteur

II - PERSONNEL VACATAIRE**- BIOPHYSIQUE**

René NDOYE

Professeur
Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université Ch. A. DIOP

Jacqueline PIQUET (Mme)

Chargée d'Enseignement
Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université Ch. A. DIOP

Alain LECOMTE

Maître Assistant
Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université Ch. A. DIOP

Sylvie GASSAMA (Mme)

Maître de Conférences Agrégée
Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université Ch. A. DIOP

- BOTANIQUE - AGRO - PEDOLOGIE

Antoine NONGONIERMA

Professeur
I.F.A.N. - Institut Ch. A. DIOP
Université Ch. A. DIOP

III - PERSONNEL EN MISSION (Prévu pour 1989 - 1990)

- PARASITOLOGIE

Ph. DORCHIES

Professeur
E.N.V. - TOULOUSE

L. KILANI

Professeur
E.N.V. SIKI THABET (TUNISIE)

S. GEERTS

Professeur
Institut Médecine Vétérinaire
Tropicale - ANVERS (Belgique)

**- PATHOLOGIE PORCINE ANATOMIE
PATHOLOGIE GENERALE**

A. DEWAELE

Professeur
Faculté Vétérinaire de CURGHEN
Université de LIEGE (Belgique)

- PHARMACODYNAMIE

H. BRUGERE

Professeur
E.N.V. - ALFORT

- PHYSIOLOGIE

J. FARGEAS

Professeur
E.N.V. - TOULOUSE

- MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE

J. OUDAR

Professeur
E.N.V. - LYON

Nadia HADDAD (Mlle)

Maître de Conférences Agrégée
E.N.S. - SIDI THABET (Tunisie)**- PHARMACIE - TOXICOLOGIE**

L. EI BAHRI

Professeur
E.N.V. - SIDI THABET (Tunisie)**- ANATOMIE PATHOLOGIQUE SPECIALE**

M. ECKHOUTE

Professeur
E.N.V. - TOULOUSE

J. ROZIER

Professeur
E.N.V. - ALFORT**- CHIRURGIE**

A. CAZIEUX

Professeur
E.N.V. - TOULOUSE

JE

DEDIE

CE

TRAVAIL...

- A mes grands parents
- A mon père et à ma mère

Je vous suis reconnaissant pour tous les sacrifices et la tolérance dont vous avez toujours fait preuve à mon égard.
Trouvez dans ce travail un faible témoignage de ma gratitude et de mon éternel amour filial.

- A "papa mimi" (in memorium)
- A Tanti Pascaline

Tu es pour moi une mère.

- A mes frères (Victor, Dominique, Eric), mes soeurs (Mylène, Bénédicte, Gisèle, Tatiana), mes cousins (Auguste et Hervé) et mes cousines (Pauline, Bernadette, Eléonore et Laure).

Nous formons une famille soudée. Que notre solidarité et notre amour fraternel nous aident à regarder davantage dans la même direction.

- A mes oncles et tantes
- A mes cousins et cousines
- A Mamadou TRAORE et famille

Vous avez guidé mes premiers pas à Dakar. Eternelle reconnaissance.

- A Seydou PARE et famille
- A tous mes amis et amies

Je ne vous citerai point.

- A la promotion "Yacine NDIAYE"
- A tous les étudiants burkinabé à Dakar
- Au BURKINA FASO mon pays
- Au SENEGAL pays hôte.

A NOS MAITRES ET JUGES

- A NOTRE PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur René NDOYE

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider notre Jury de thèse.
Profonde gratitude et hommage respectueux.

- A NOTRE DIRECTEUR ET RAPPORTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Alassane SERE

Vous avez accepté malgré vos multiples occupation de diriger ce travail et d'en être le rapporteur.

Votre goût du travail bien fait, vos qualités sociales et professionnelles suscitent le respect et l'estime.

Profonde gratitude.

- A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Antoine NONGONIERMA

C'est un plaisir pour nous de vous voir juger ce travail. Votre simplicité et votre rigueur scientifique suscitent respect et admiration.

Sincère admiration.

- A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Papa El Hassan DIOP

C'est pour nous un grand honneur de vous voir juger ce travail malgré vos multiples occupations.

Sincère. admiration et hommage respectueux.

NOS REMERCIEMENTS

- A Monsieur ROHOU, Chef du laboratoire de chimie de l'Hôpital Principal
- A Monsieur KA, Technicien au laboratoire de chimie de l'Hôpital Principal
- A Messieurs BA, GAYE, MBENGUE et DIEDHIOU du Département de
Physiologie Thérapeutique et Pharmacodynamie de l'E.I.S.M.V.
- A Monsieur Jérôme NDIAYE

"Par délibération, la Faculté et l'Ecole ont décidé que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner aucune approbation ni improbation".

ETUDE DE L'EFFET
HEPATOPROTECTEUR DU *Cocculus pendulus*
(MENISPERMACEES)

II-C- LA CHOLERESE.....	14
1- Caractéristiques de la bile.....	14
2- Composition de la bile.....	14
3- Rôles physiologiques de la bile.....	17
II-D- AUTRES FONCTIONS HEPATIQUES	17
1- Régulation du métabolisme hormonal	17
2- Fonction circulatoire	17
3- Défense de l'organisme.....	18
4- Fonction de réservoir	18
5- Fonction hématopoïétique et hémolytique.....	18
III - LES TROUBLES HEPATIQUES	18
III-A- ETIOLOGIE	18
1- Facteurs alimentaires	18
2- Facteurs infectieux et parasitaires.....	18
3- Toxiques et médicaments	18
4- Autres facteurs	19
III-B- CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES D'UNE ATTEINTE HEPATIQUE.....	19
IV - EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE.....	20
IV-A- L'HISTOLOGIE.....	20
IV-B- LES TESTS BIOCHIMIQUES.....	20
1- Tests non enzymatiques.....	21
2- Tests enzymatiques	21
3- Tests de la rétention biliaire.....	23
4- Exploration de la fonction excrétrice du foie.....	23
IV-C- CHOIX D'UNE METHODE D'EXPLORATION DE L'INTEGRITE HEPATIQUE.....	23
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE DE L'EFFET HEPATOPROTECTEUR DU <i>Cocculus pendulus</i>.....	25
PREMIER CHAPITRE : PREPARATION DE LA DROGUE ET TESTS PRELIMINAIRES.....	27
I - PREPARATION DE LA DROGUE.....	28
I-A. RECOLTE DE LA PLANTE	28
I-B. SECHAGE.....	28
I-C. EXTRACTION.....	28

II - ETUDE DE LA TOXICITE	28
II- A. DETERMINATION DE LA DL50	29
1. Bases théoriques de détermination de la DL50.....	29
2. Matériel et protocole expérimental.....	30
3. Résultats.....	30
4. Analyse des résultats.....	31
II-B. LA TOXICITE "CHRONIQUE"	31
II-C - CONCLUSION	32
III - TESTS D'ORIENTATION	32
III-A. ETUDE DE LA CHOLERESE	32
1. Principe.....	32
2. Matériel.....	32
3. Méthode.....	33
4. Résultats.....	34
5. Analyse des résultats.....	46
6. Discussion.....	47
III-B. ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIBIOTIQUE	48
1. Matériel.....	48
2. Méthode.....	48
3. Résultats.....	49
4. Discussion.....	49
IV- CONCLUSION	49
DEUXIEME CHAPITRE: ETUDE DE L'EFFET HEPATOPROTECTEUR DES EXTRAITS LYOPHILISES DU <i>Cocculus pendulus</i>	50
I- APPRECIATION BIOCHIMIQUE DE L'ACTION DU <i>Cocculus pendulus</i>	51
I- A- MATERIEL	51
1. Le matériel animal.....	51
2. Le matériel technique et les produits.....	51
I-B- METHODE	52
1. Constitution des lots.....	52
2. Obtention de l'hépatite.....	52
3. Administration de la drogue.....	52
4. Prélèvements de sang.....	52
5. Dosages biochimiques.....	53

I-C. RESULTATS	54
I- D. ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS	60
I-E. DISCUSSION	61
1. Le choix des animaux	61
2. Les prélèvements.....	61
3. Le protocole expérimental.....	61
4. Les résultats	61
I-F. CONCLUSION	64
II- ETUDE HISTOLOGIQUE DE L'ACTION DU <i>Cocculus pendulus</i>	65
II-A. MATERIEL	65
1. Le matériel animal.....	65
2. Le matériel technique et les produits.....	65
II-B. METHODE	65
1. Constitution des lots.....	65
2. Obtention de l'hépatite.....	65
3. Administration de la drogue	66
4. Prélèvements hépatiques.....	66
II-C. RESULTATS	66
II-D. INTERPRETATION DES RESULTATS	68
CONCLUSION GENERALE	72
BIBLIOGRAPHIE	75

INTRODUCTION

La médecine par les plantes est et sera encore longtemps un élément important de la lutte de l'homme contre les agressions de toutes sortes que subit l'organisme.

Ainsi, partout dans le monde, par cette pratique, plusieurs millions de personnes traitent toutes sortes d'affections. Les motivations entraînant l'utilisation de la thérapie par les plantes sont cependant très variables :

- utilisation des plantes pour certaines affections jugées incurables par la médecine moderne.
- innocuité de la phytothérapie par rapport à la thérapie par des substances chimiques de synthèse.
- faible coût de revient du traitement par les plantes:

En Afrique, la place prépondérante de la phytothérapie est sans aucun doute liée au contexte socio-économique et culturel qui prévaut. En effet, la faiblesse des moyens financiers d'une grande partie de la population, l'insuffisance des infrastructures sanitaires et un certain nombre de croyances et d'habitudes, amènent inexorablement une grande partie de la population vers la phytothérapie. Elle permet ainsi à une importante couche de la population de satisfaire ses besoins en santé (humaine comme animale).

Malheureusement, force nous est de constater que, peu et même très peu de plantes médicinales africaines ont été étudiées afin de cerner leurs propriétés exactes ; la grande majorité d'entre elles étant utilisées de façon empirique.

Aujourd'hui il est impérieux de dépasser ce stade.

C'est conscient de cela que, les ministres africains de la santé, lors de la 39^{ème} session du Comité régional de l'O.M.S. (Organisation Mondiale de la Santé) pour l'Afrique (tenue à Niamey du 6 au 13 Septembre 1989) ont décidé de créer une cellule "médecine traditionnelle" la ramenant ainsi à l'ordre du jour.

C'est pour contribuer à cet important travail de connaissance de nos plantes, qu'est menée cette étude sur le *Cocculus pendulus* ("Sangol") plante essentielle de la pharmacopée traditionnelle des pays du sahel. Le "sangol" est utilisé surtout pour ses propriétés anti-ictériques et hépatoprotectrices. Il n'est utilisé que dans les cas graves.

L'étiopathogénie des ictères bien que très large traduit toujours une souffrance du foie, glande qui, de par ses multiples fonctions est indispensable à la vie. Un bon fonctionnement de l'organisme est donc étroitement lié à l'intégrité hépatique. C'est donc là l'intérêt de ce travail qui se subdivise en 2 parties :

- une première comportant des rappels sur le *Cocculus pendulus* et sur le foie et ses fonctions.
- la deuxième partie nous permet de juger des propriétés de la plante tant sur le plan préventif que curatif et cela en considérant des arguments biochimiques, histologiques et pharmacologiques.

PREMIERE PARTIE

NOTIONS PRELIMINAIRES

PREMIER CHAPITRE : *Le Cocculus pendulus*

Parmi les plantes de la pharmacopée sénégalaise jouissant d'une bonne réputation figure incontestablement le *Cocculus pendulus*. Dans ce premier chapitre, nous ferons une brève étude botanique de cette plante. Cela nous permettra de nous familiariser avec sa taxonomie, sa morphologie et son aire géographique.

I - TAXONOMIE (11)

Le *Cocculus pendulus* est une plante de la tribu des Cocculeae et de la famille des Menispermaceae. C'est une famille appartenant :

- à l'ordre des Dialycarpiques (Ranales)
- à la sous-classe des Dialypétales
- au sous-embranchement des Angiospermes
- à l'embranchement des phanérogames
- au Règne Végétal

II - AIRE GEOGRAPHIQUE

La famille des Menispermacées est considérée comme tropicale avec cependant quelques espèces en zone tempérée chaude.

Le *Cocculus pendulus* se rencontre dans les zones sahéliennes, subdésertiques et même désertiques. Ainsi on le trouve dans des pays comme la Mauritanie, le Sénégal, le Nord Nigéria, la Somalie. Hors d'Afrique, on le rencontre en Israël, en Iran, aux Indes... (39).

Au Sénégal où nous avons prélevé nos échantillons, la vallée du fleuve Sénégal (Dagana, Podor) surtout mais également le Cayor, le Nord Ferlo et le Djolof sont les zones de prédilection de la plante (23).

III - MORPHOLOGIE

III-A. - MORPHOLOGIE GENERALE

Plante sous ligneuse lianescente, prostrée ou dressée, le *Cocculus pendulus* se caractérise par son aptitude à monter très haut (12 à 15 m) recouvrant ainsi la cime des arbres.

La tige peut atteindre 15 cm de diamètre au niveau du sol et les nombreux rameaux qui en partent sont grêles, pendants et très longs. Les rameaux âgés sont couverts de rhytidomes à stries jaunes pâles irrégulières.

Les feuilles ont une taille de 1 à 3,5 cm de long et 0,5 à 1,8 de large. Elles sont généralement glabres ou très légèrement pubérulentes sur les 2 faces. On note la présence

de 3 nervures basales. Les latérales se prolongent jusqu'aux trois quarts de la longueur du limbe. Les feuilles possèdent un pétiole de 0,2 à 1 cm de long.

Notons également que l'on a des feuilles de deux types :

- Les jeunes sont peltées auriculaires, lanceolées entières ou lobées (trilobées).
- Les adultes sont ovales lancéolées glâbres.

III-B. - LES INFLORESCENCES (39)

Les inflorescences mâles sont en cimes multiflores. Elles sont axillaires, fasciculées ou glomérulées et de 0,5 à 1,5 cm de long. Elles sont rarement solitaires.

Les inflorescences femelles sont en cimes pauciflores. Elles sont solitaires ou fasciculées et ont de 0,7 à 1,3 cm de long.

III-C. - LES FLEURS (39)

III-C.1. - *L'Androcée*

L'androcée est composé de 6 sépales : 3 extérieurs réduits et 3 intérieurs concaves. Présence de 6 pétales munis à la base d'auricules subcharnus et infléchis entourant les filets de 6 étamines qui sont bifides ou profondément échancrées au sommet.

Les fleurs mâles sont sessiles ou très brièvement pédicellées.

III-C.2. - *Le Gynécée*

Il a un pédicelle atteignant un centimètre de long. Pétales et sépales sont semblables à ceux de l'androcée avec cependant un moindre développement des pétales.

Présence de 6 staminodes, de 3 carpelles subovoïdes et d'un stigmate de 0,5 mm de longueur.

III-D. - LE FRUIT (39)

Les fruits sont des drupes obovales de 4 à 7 mm de long, 4 à 5 de large et 2 à 3 d'épaisseur. Ils sont de couleur rouge et présentent un endocarpe à faces latérales côtelées.

IV - LE CYCLE DE REPRODUCTION

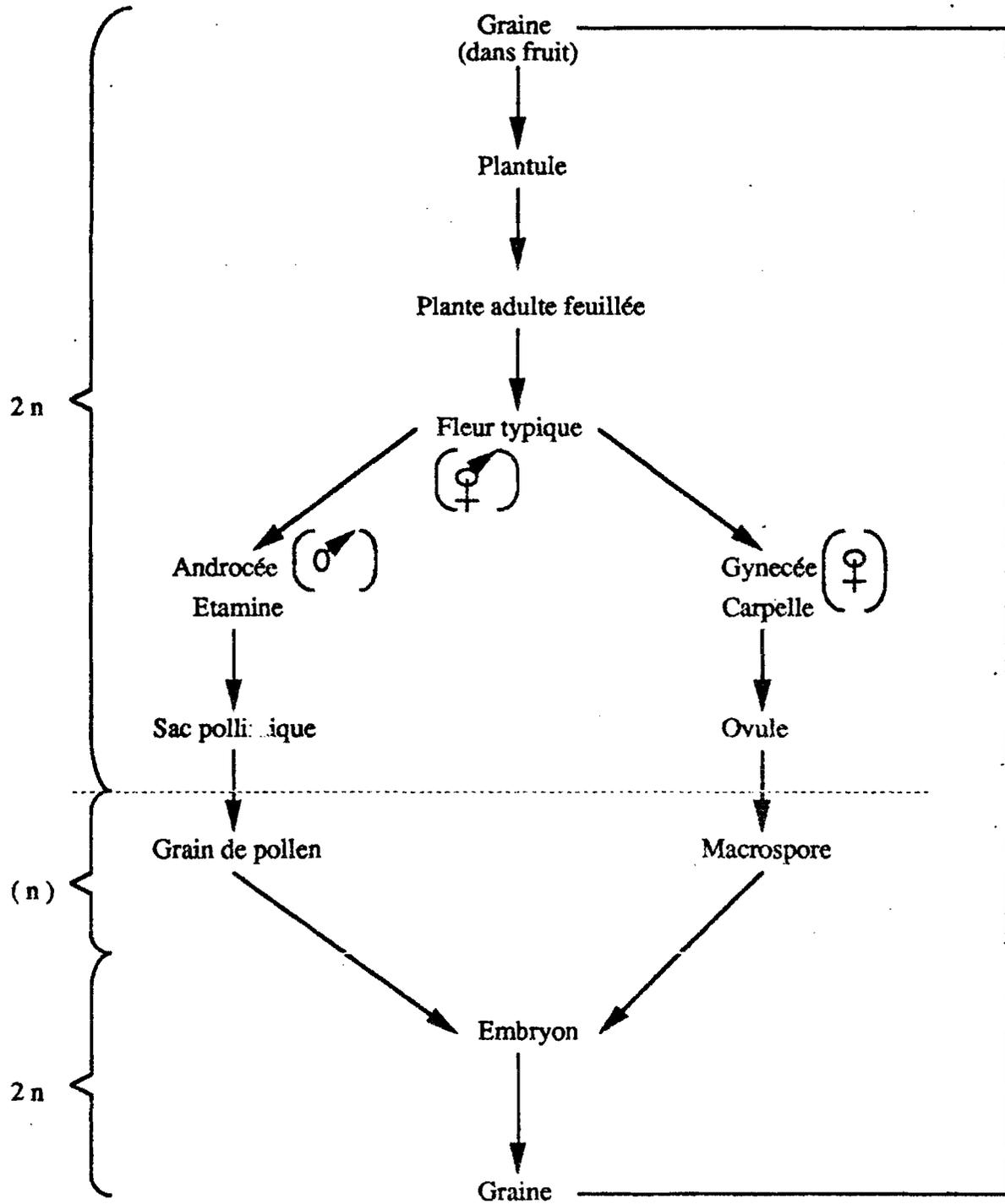


Figure 1 : Cycle de développement des angiospermes

V - SYNONYMIES (39)

Elles sont fort nombreuses et nous n'en citerons que quelques unes :

- *Epibaterium pendulum* (J.R. et G. FORST)
- *Cebatha pendula* (J.R. et G. FORST)
- *Cebatha esculenta* (FORSK)
- *Menispermum ellipticum* (POIR)
- *Cocculus Leaeba*

VI - NOMS VERNACULAIRES ET UTILISATIONS

VI-A. - NOMS VERNACULAIRES

- Wolof : . Sāgol
 . nbum sehöt
 . taat
 . nbum téré
- Toucouleur : . Safatu
- Peulh : . Girloy

VI-B. - UTILISATIONS (22)

Parmi les plantes sénégalaises jouissant d'une réputation de grands médicaments figure incontestablement le *Cocculus pendulus*.

La racine est utilisée comme fébrifuge, cholagogue et diurétique.

Les associations sont en général de règle et la plante est utilisée pour des maladies graves.

Ainsi, le *Cocculus pendulus* sera associé aux feuilles de *Combretum glutinosum* ou aux racines de *Tinospora bakis* dans le traitement des hépatites à virus, de la fièvre jaune et des ictères. Notons que l'activité anti ictérique du *Tinospora bakis* a été prouvée (21).

La racine du *Cocculus pendulus* aurait également une activité revigorante et aphrodisiaque. Les feuilles seraient vermifuges.

Le "Sangol" entre également dans certaines préparations anti-lépreuses et anti-syphilitiques.

DEUXIEME CHAPITRE : LE FOIE : ANATOMIE - HISTOLOGIE - FONCTIONS

De par sa taille (3 à 4 p.100 du poids du corps), sa densité cellulaire, sa position anatomique (interposition entre le courant sanguin provenant de l'intestin et le reste du corps) et ses multiples fonctions, le foie constitue l'une des plus importantes glandes de l'organisme.

Son développement dans l'échelle zoologique est en relation avec la présence du glucose dans le sang. Les organismes supérieurs ne recevant pas les aliments de façon continue, le foie aura pour fonction de fournir un courant continu de matériaux susceptibles d'être transformés en énergie.

Le métabolisme, la circulation, la respiration, la digestion et l'immunité seront à des degrés très divers sous la dépendance du foie.

I - RAPPELS D'ANATOMIE ET D'HISTOLOGIE

I-A. - ANATOMIE (2)

Volumineuse glande annexée au tube digestif, le foie est logé dans la coupole diaphragmatique droite. C'est un organe lobé, de couleur brun foncé et de consistance ferme.

L'arrivée du sang oxygéné au foie se fait par l'intermédiaire de l'artère hépatique qui naît du tronc cœliaque. Le sang veineux hépatique est chassé vers la veine cave par l'intermédiaire des veines sushépatiques. De plus, le foie reçoit tout le sang du tube digestif par l'intermédiaire de la veine porte.

La bile produite par les hépatocytes chemine dans le canal cholédoque qui débouche au niveau du duodenum dans l'ampoule de Vater.

I-B. - HISTOLOGIE

Le foie est un organe lobulé. Les hépatocytes unités fonctionnelles, sont disposés autour d'une veine centrolobulaire. A la périphérie des lobules se trouvent les espaces portes avec en leur sein une triade constituée d'un petit conduit biliaire, d'une artériole et d'une veinule.

Le sang circule des espaces portes vers la veine centrolobulaire qui se charge de la collecte. C'est la réunion de ces veines qui donne les veines sushépatiques.

La collecte biliaire, se fait de façon centrifuge.

L'hépatocyte, seule cellule parenchymateuse du foie est une cellule cubique qui remplit à la fois la fonction exocrine (cholérèse) et endocrine.

II - FONCTIONS HEPATIQUES

II-A. - REGULATION DES GRANDS METABOLISMES (36)

Par cette fonction, le foie déverse dans le milieu intérieur, et cela par l'intermédiaire du pool sanguin, des matériaux qui lui sont parvenus du tube digestif. Ces matériaux auront été préalablement remaniés et stockés en partie ou en totalité. Le foie constitue donc un élément central indispensable des différents métabolismes.

III-A.1. - *Le métabolisme glucidique*

Les glucides sont des substances ternaires (C, H, O) polyalcools possédant une fonction carbonyle qui est aldéhyde ou cétone. Ils se subdivisent en oses et osides. L'ensemble des opérations réalisées au niveau du foie aura pour guide le maintien de la glycémie à un taux constant.

a) *Fonction glycogénique*

Le foie réalise la synthèse du glycogène à partir du glucose provenant de la digestion. C'est sous cette forme que le foie stocke les excédents de glucose et, la concentration hépatique en glycogène est étroitement liée à l'état nutritionnel, le pool digestif constituant la principale source de glucides.

Grâce à une phosphorylase hépatique, le foie dégrade le glycogène et libère le glucose. C'est la voie de la glycogénolyse, qui permet de fournir à l'organisme de l'énergie.

b) *La néoglucogenèse*

Le foie par l'intermédiaire de précurseurs non glucidiques (amino-acides, glycérides, lactates) peut réaliser la synthèse de glucides.

A côté de cette néoglucogenèse, on a une glucogenèse hépatique à partir d'autres hexoses comme le galactose et le fructose.

L'utilisation du glucose dans l'organisme (glycogénolyse) se fera au niveau de toutes les cellules selon la voie de Embden-Meyerhof (34).

c) *Régulation de la glycémie*

Elle n'est pas un but en soi mais plutôt un moyen d'assurer aux cellules de l'organisme un apport suffisant en glucose donc en énergie.

Chez un animal hépatectomisé, la glycémie baisse rapidement jusqu'à des niveaux très bas montrant ainsi que les autres organes sont incapables de la maintenir à un taux constant (35).

Quand la glycémie est élevée, le foie stocke le glucose sous forme de glycogène et lorsqu'elle est basse, il le libère dans le courant sanguin. Cette régulation est sous l'influence de l'insuline (hormone hypoglycémisante) et de l'adrénaline, le glucagon et le cortisol (hormones hyperglycémisantes).

II-A.2. - Le métabolisme lipidique

Les lipides constituent un ensemble de composés chimiques insolubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques. Ils se subdivisent en :

- triglycérides
- stérides
- lipides complexes

Ce sont des esters d'acides gras et d'alcool. Le foie constitue le lieu le plus important de transformation des chylomicrons en lipoprotéines qui vont constituer non seulement une forme importante de transport mais également une source importante d'énergie. Les chylomicrons, premiers produits de digestion des graisses sont obtenus à la suite de phénomènes faisant intervenir la bile, le suc pancréatique et les cellules intestinales.

Le foie joue également un rôle important dans le maintien du rapport cholestérol total (exogène et endogène) sur cholestérol estérifié par l'entremise d'une cholestérolase hépatique.

La céto-genèse, l'utilisation des acides gras libres plasmatiques et la lipolyse adipocytaire sont également sous l'influence du foie.

II-A.3. - Le métabolisme protéique

Les protéines sont des molécules formées d'acides aminés (en grand nombre) assemblés en chaînes.

Elles se subdivisent en :

- holoprotéines : elles ne contiennent que des acides aminés ;
- hétéroprotéines : elles sont constituées d'acides aminés et d'un groupement non protéique.

Les aminoacides issus de la digestion des protéines arrivent au niveau du foie par le pool veineux. A partir de là, ils suivent trois voies possibles :

- remise en circulation
- transformation
- anabolisme protéique

a) Remise en circulation

Après un temps de transit plus ou moins bref dans le foie, une portion des aminoacides part vers les divers tissus de l'organisme. C'est grâce à ce "pool d'acides aminés" que seront synthétisés les divers constituants cellulaires.

b) Transformations hépatiques

Elles sont regroupées en 4 types :

- Les désaminations oxydatives : on a transformation d'un acide aminé en un acide cétonique correspondant, par phénomène de déshydrogénation. Cette réaction est le point de départ de la néoglycogénèse.

- Les décarboxylations : elles donnent naissance à des amines (cobalamine, cystéine, histamine) qui seront par la suite désaminées.

- Les transaminations : il s'agit du transfert du groupe NH₂ d'un acide aminé à un autre. Les transaminases sont spécifiques.

- Les phénomènes de conversion : elles ont lieu entre aminoacides ; exemple : la phénylalanine peut donner la tyrosine, la glycine et la sérine.

c) Anabolisme protidique

A partir des acides aminés en provenance du tube digestif, on a au niveau du foie plusieurs phénomènes.

- 1 - Edification de protéines cellulaires : cela se fait en cas d'excès. De plus le foie emmagasine le surplus protéique qui sera libéré au moment des "vaches maigres".

- 2 - Synthèses enzymatiques : de nombreuses enzymes sont synthétisées par les hépatocytes. Certaines d'entre elles sont spécifiques du foie ou considérées comme telles. Exemple : Ornithine carbamoyl transférase (O.C.T.), Sorbitol déshydrogénase (S.D.H.) etc...

A côté de celles-ci, certaines autres sont ubiquitaires mais très utiles en sémiologie hépatique : exemple : phosphases alcalines (P.A.) lactate déshydrogénase (L.D.H.) transaminases etc...

- 3 - Synthèse des protéines plasmatiques : elles se fait pour 90 à 95 p.100 dans le foie. Ces protéines plasmatiques se répartissent en albumine et en globuline que le foie utilise pour la synthèse des lipo et des glycoprotéines.

Le foie synthétise également les protéines intervenant dans la coagulation sanguine (fibrinogène, prothrombine).

4 - Transformation de l'ammoniaque, substance toxique, en urée beaucoup moins toxique et facilement éliminée dans l'urine.

II - B - BIOTRANSFORMATION DE SUBSTANCES ETRANGERES

Par un ensemble de réactions biochimiques, le foie modifie la structure de la plupart des composés introduits dans l'organisme.

Ces réactions aboutissent dans la majorité des cas à une inactivation puis une élimination rapide du produit exogène. Cependant dans certains cas par ce phénomène, le foie exacerbe l'action de substances étrangères ; exemples : méthylation du mercure, acétylation des sulfamides.

III-B.1. - Réactions de dégradation

Elles se font selon 3 procédés :

- l'oxydation
- la réduction
- l'hydrolyse

a) Les réactions d'oxydation

Elles sont catalysées par des enzymes localisées essentiellement au niveau des microsomes hépatiques. Ces enzymes se retrouvent également au niveau des mitochondries et des lysosomes. Au titre de ces réactions, nous pouvons citer les réactions d'hydroxylation, les réactions de N et S oxydation, les désaminations oxydatives.

b) Les réactions de réduction

Elles sont beaucoup plus fréquentes. Au niveau des cellules hépatiques, elles ont dans la plupart des cas lieu en aérobiose ;

c) Les réactions d'hydrolyse

Elles ont lieu non seulement au niveau du foie mais également au niveau du plasma du tube digestif et de nombreux autres tissus. Ces réactions sont catalysées par des cholinestérases et des estérases.

II-B.2. - Réactions de conjugaison

Dans ce cas, la substance étrangère (ou son produit de dégradation) toxique ou médicamenteuse est associée à une molécule endogène.

Par cette voie sont toujours obtenus des produits biologiquement inactifs.

Comme exemple de conjugaison nous pouvons citer : la glucuroconjugaison, la sulfoconjugaison, la glycyconjugaison.

II-C. - LA CHOLERESE

Par cette fonction le foie secrète de manière continue et déverse dans le tube digestif la bile.

Une augmentation du débit sanguin, de la température de 28 à 40 degrés accroissent le débit biliaire tandis que le jeûn, un accroissement de la température au delà de 40 degrés, l'anoxie et une baisse du débit sanguin entraînent sa réduction.

II-C.1. - Caractéristique de la bile

La bile hépatique est un liquide filant de saveur amer et de couleur variant avec les espèces animales : elle est brune chez le cheval, vert émeraude chez les bovins et lapins et jaune rougeâtre à brune chez le chien. Sa réaction est neutre ou légèrement alcaline peu après sa récolte (pH 7 à 7,5). Par perte de l'acide carbonique, elle devient très basique après un long séjour à l'extérieur.

Sa quantité varie avec l'alimentation et l'espèce animale.

Espèce	Débit biliaire (/ kg / h)	Ecart type
Cobaye	7 ml	± 2,5 ml
Lapin	3,5 ml	± 1,5 ml
Rat	1,57 ml	± 0,52 ml
Chien	0,8 ml	± 0,24 ml

Tableau 1 : Débit biliaire en fonction de l'espèce animale (13).

II-C.2. - Composition de la bile

Elle est très variable, les facteurs de variation étant d'abord l'individu et sur un même sujet l'heure et l'âge.

On note également une différence de composition entre la bile hépatique et la vésiculaire.

	Bile hépatique		Bile vésiculaire
	p.100 bile totale	p.100 solides totaux	p.100 bile totale
Eau	97	-	85,92
Solides	2,52	-	14,08
Acides biliaires	1,93	36,9	9,14
Mucine et pigments	0,53	21,3	2,98
Cholestérol	0,06	2,4	0,26
Acides gras et graisses	0,14	5,6	0,32
Sels inorganiques	0,84	33,3	0,65
Densité	1,01	-	1,04
pH	7,1 - 7,3		6,9 - 7,7

Tableau 2 : Composition des biles vésiculaire et hépatique (17)

Parmi ces constituants biliaires, il convient de revenir sur les sels et pigments biliaires.

* Les sels biliaires : Ce sont les sels des acides glyco et taurocholiques. Ils sont synthétisés au niveau du foie à partir du cholestérol.

La dégradation hépatique du cholestérol aboutit à la formation des acides choliques, chénodésoxycholique et en moindre quantité désoxycholique. Ils vont former des acides glyco ou taurocholiques par liaison peptidique avec la taurine ou le glyco-colle. On les trouve dans la bile sous forme de sels de sodium ou de potassium.

Dans l'intestin, ces acides dits primaires subissent une attaque bactérienne et donnent des acides désoxycholiques (transformation de l'acide cholique) lithocholiques (transformation des acides chénodésoxycholiques).

L'acide lithocholique est éliminé dans les fecès tandis que l'acide désoxycholique suit un cycle entérohépatique.

* Les pigments biliaires : il s'agit de la biliverdine et surtout de son produit de dégradation la bilirubine. Ils sont issus du catabolisme des globules rouges.

La bilirubine se trouve sous deux formes :

- une forme dite libre ou indirecte : est insoluble dans l'eau et circule dans le sang liée à l'albumine. Son taux sanguin est faible.

- une forme dite conjuguée ou directe. Là, la bilirubine se trouve conjuguée à l'acide glycuronique. Cette forme est éliminée par la bile. On la retrouve cependant en faible quantité dans le sang car une partie est réabsorbée au niveau de l'intestin tandis que l'autre portion transformée en stercobilinogène est éliminée dans les fecès leur donnant leur couleur (figure 2).

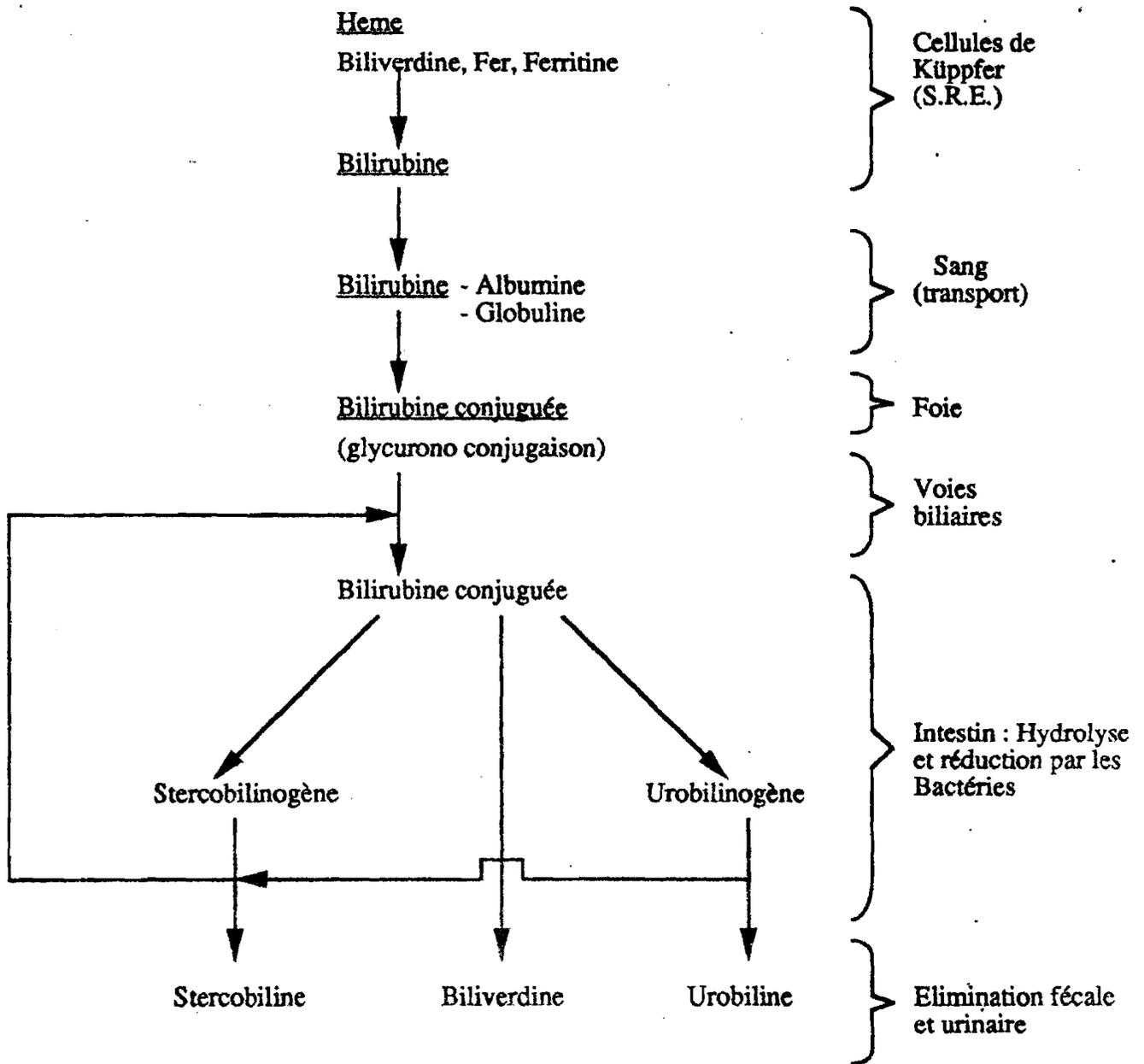


Figure n° 2 : Origine de la bilirubine et son cycle
(D'après GRANICK S. et MAUZERALL D.)

II-C.3. - Rôles physiologiques de la bile

C'est dans la bile, produit de sécrétion que le foie concentre et élimine la plupart des substances à excréter et dont il purifie le sang (bilirubine, produits du catabolisme de certaines hormones, substances xénobiotiques etc...).

A côté de cette fonction épuratrice, la bile joue un rôle très important dans la digestion :

- Emulsion des graisses et vitamines liposolubles (D, E, K) et du cholestérol ce qui accroît l'étendue de leur contact avec la lipase pancréatique dont elle augmente également l'activité.

- Par le pouvoir hydrotropique des sels biliaires on a facilitation de la solubilisation des acides gras favorisant ainsi leur absorption.

- La bile renforcerait l'action de la trypsine et de l'amylase pancréatique.

- La bile augmente le péristaltisme de l'intestin grêle mais modère la contractilité du gros intestin. Elle favoriserait également le déclenchement de la défécation et joue un rôle antiputride par action sur les bactéries anaérobies.

La stase biliaire, en plus d'importants troubles digestifs entraîne également une coloration jaunâtre de tous les téguments par accumulation des pigments biliaires.

II - D - AUTRES FONCTIONS HEPATIQUES

II-D.1. - Régulation du métabolisme hormonal

Le foie synthétise une prohormone, l'angiotensinogène I qui transformée en angiotensine I joue un rôle important au niveau du rein (vasoconstriction et stimulation de la sécrétion d'aldostérone).

L'érythropoïétine sous forme inactivée est également synthétisée à ce niveau.

Les corticostéroïdes, les hormones femelles (œstrogènes, progestérone), les androgènes et la thyroxine sont inactivées au niveau du foie.

II-D.2. - Fonction circulatoire

De par sa position anatomique et de la contractilité de ses vaisseaux, le foie se comporte comme un réservoir de sang à contenu très adaptable.

II-D.3. - Défense de l'organisme

En plus de sa fonction antixénique, le foie est capable de phagocytose grâce aux cellules de Küpffer participant ainsi à la lutte contre les micro-organismes.

II-D.4. - Fonction de réservoir

Le foie joue un rôle de réservoir pour les vitamines liposolubles (A et E), la vitamine B12, les folates et les oligoéléments comme le cuivre, le manganèse et le fer.

II-D.5. - Fonction hématopoïétique et hémolytique

La fonction hématopoïétique du foie n'est que secondaire par le rôle de réservoir qu'il joue pour le fer, le cuivre, les folates et la vitamine B12. Chez le fœtus cependant, cette fonction est réelle.

De plus, le foie partage avec les cellules endothéliales de la rate et de la moelle osseuse, la fonction hémolytique.

Cette brève étude des fonctions hépatiques fait apparaître l'importance du foie. Cependant très souvent une ou plusieurs fonctions sont touchées entraînant des troubles plus ou moins graves.

III - LES TROUBLES HEPATIQUES

La multiplicité de ses fonctions, sa position anatomique, la sensibilité de ses cellules ainsi que son irrigation essentiellement veineuse font du foie un organe souvent sujet à un dysfonctionnement. A ces troubles on connaît plusieurs étiologies.

III-A. - ETIOLOGIE

III-A.1. - Facteurs alimentaires

Les carences et les excès alimentaires entraînent des hépatites nutritionnelles.

III-A.2. - Facteurs infectieux et parasitaires

Ils sont très nombreux. On a des virus comme le Canine adenovirus I (CAV1), des bactéries comme les Salmonelles, les Pseudomonas et des parasites comme les douves et les toxoplasmes.

III-A.3. - Toxiques et médicaments

a - Toxiques

Ils perturbent les chaînes métaboliques et bloquent les chaînes respiratoires entraînant ainsi des dégénérescences hépatiques.

Exemples : - Tétrachlorure de carbone (C.Cl₄)
 - Aflatoxine
 - Dérivés chlorés

b - Les médicaments

Le foie est très souvent soumis aux effets toxiques des médicaments, car c'est l'organe essentiel impliqué dans leur transformation et l'une de leur voie d'excrétion.

Exemples : - Anesthésiques (Halothane)
 - Sulfamides : (Rimifon ND)
 - Anti-inflammatoires (Paracétamol)

III-A.4. - Autres facteurs

a - Les facteurs circulatoires

Les états de choc, les hémolyses brutales et massives et les insuffisances cardiaques peuvent avoir des répercussions sur le foie.

b - Les facteurs immunologiques

Des dépôts d'immuns complexes ou alors l'action d'auto-anticorps entraînent dans certains cas des troubles hépatiques.

c - Les inflammations de voisinage

Ce sont les pancréatites ou les entérites aiguës qui peuvent entraîner par phénomène passif des troubles hépatiques.

Tous ces différents facteurs atteignent la cellule hépatique entraînant soit une insuffisance cellulaire soit la destruction totale des hépatocytes. Cet état de fait entraîne alors un certain nombre de conséquences.

III-B. - CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES D'UNE ATTEINTE HEPATIQUE

Elles sont variables étant donné les multiples fonctions remplies par le foie. Il n'existe pas de tableau univoque des troubles liés à une atteinte hépatique. Cependant un recoupement des divers symptômes et signes observés permet d'incriminer le foie.

1 - Perturbation de la digestion et des grands métabolismes. Cela est lié à la production de bile sans ses éléments actifs et à l'insuffisance hépatocellulaire observée lors d'atteinte hépatique.

2 - Augmentation du temps de Quick.

3 - Incapacité de biotransformations et de détoxications et donc plus grande vulnérabilité de l'organisme.

4 - En cas de stase biliaire, on observe tous les troubles liés à l'absence de bile dans le tube digestif. De plus un ictère avec phénomène d'intoxication du foie est observé.

Il est à signaler que tous les ictères ne sont pas liés à la stase biliaire. Deux principaux types d'ictères sont rencontrés :

- Les ictères à bilirubine libre : ils interviennent dans la majorité des cas lors de destruction massive de globules rouges. Les capacités de conjugaison du foie sont alors dépassées. Ce type d'ictère est également observé chez le nouveau né lorsque son foie ne parvient pas à faire la glucuronoconjugaison.

- Les ictères à bilirubine conjuguée : la bilirubine conjuguée est retenue dans le foie. Cela arrive lors d'hépatites ou de cholestases.

Notons l'existence d'ictères mixtes notamment au cours de cirrhoses.

5 - Conséquences générales : ce sont :

- la chute du débit portal : cela conduit à une anoxie hépatique qui entraîne ou aggrave la nécrose.

- la perturbation de l'équilibre hydroélectrolytique et acido-basique. On a alors phénomène de diarrhée, vomissements entraînant une déshydratation et perte potassique. Cela entraîne une alcalose métabolique et respiratoire (on a activation du centre respiratoire bulbaire par des substances toxiques synthétisées par le foie).

IV - EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE

Elle est très importante vu le grand nombre de fonctions remplies par le foie et sa mise en cause très fréquente dans les troubles de l'organisme. Cette exploration fait appel à plusieurs tests.

IV-A. - L'HISTOLOGIE

C'est un examen précis qui est réalisé au moyen d'une biopsie (animal vivant) ou d'une autopsie. Il permet d'évaluer l'étendue des lésions microscopiques touchant le parenchyme hépatique.

IV-B - LES TESTS BIOCHIMIQUES

La biochimie dispose d'une batterie de tests permettant l'exploration des divers fonctions hépatiques. Ces tests peuvent être divisés en tests enzymatiques et en tests non enzymatiques.

IV-B.1. - Tests non enzymatiques

a) Tests de la fonction glucidorégulatrice

Ils sont très peu réalisés en pratique courante. Ce sont les tests de tolérance au glucose, au fructose ou au galactose. Ils évaluent les capacités du foie à récupérer le sucre injecté en intra veineuse.

b) Tests du métabolisme lipidique

Ce sont des tests qui dans leur grande majorité présentent peu d'intérêts pratiques. Au titre de ces tests, nous pouvons citer le dosage des lipides totaux, des lipoprotéines, des phospholipides et du cholestérol. Le calcul du rapport :

$$\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$$

est un bon indice du fonctionnement hépatocellulaire. L'estérification du cholestérol serait l'une des toutes premières fonctions touchées lors d'une atteinte hépatique.

c) Tests du métabolisme protidique

* Dosage des protéines totales (sériques et plasmatiques) : c'est une méthode fiable et bon marché.

* Dosage de l'albumine : ses valeurs sériques ne sont pas toujours affectées par l'insuffisance hépatocellulaire et, lors d'une rétention biliaire on a une très faible baisse.

* Electrophorèse des protéines totales : lors d'hépatites, on observe une forte élévation des gammaglobulines tandis que la rétention biliaire n'entraîne pas de modifications.

* Mesure du temps de Quick. L'augmentation de la durée de saignement traduit une incapacité du foie à synthétiser les facteurs de coagulation.

IV-B.2. - Tests enzymatiques

Ils sont très fréquemment mis en oeuvre étant donné leur multiplicité et leur relative facilité. Ces tests visent à mesurer la vitesse de réaction des enzymes dosées. Ils sont sous l'influence de facteurs comme la température de réaction, le pH, la concentration en substrat et surtout de la bonne réalisation du prélèvement.

a - Dosage des Transaminases : la transamination est un processus très général de dégradation et de synthèse d'acides aminés. Lors de cette réaction on assiste au transfert

d'un groupement aminé donneur (acide glutamique surtout) à un receveur (acides alphacétoniques : acide pyruvique, acide oxaloacétique, acide alpha cétooglutarique).

Cela aboutit à la formation d'acides aminés comme la valine, la leucine, l'isoleucine, l'alanine, etc...

Les transaminases sont des enzymes intracellulaires. C'est la destruction des hépatocytes qui entraîne leur libération.

* La transaminase glutamique oxaloacétique (T.G.O.) est localisée dans le cytoplasme et les mitochondries. Elle augmente fortement lors d'une atteinte hépatique récente. Le dosage de la T.G.O. est un bon test de la cytolysé hépatique. BOYD cité par ROUSSEAU (32), note un bon parallélisme entre l'importance de l'augmentation de la T.G.O. et l'étendue des lésions hépatiques.

* La transaminase glutamopyruvique (T.G.P.) : elle répond aux mêmes caractéristiques que la T.G.O. Cependant elle est localisée uniquement au niveau du cytoplasme.

b - Dosage de la Lactate déshydrogenase (L.D.H.). Elle est très ubiquiste, ce qui limite sa réalisation en pratique courante. Elle peut cependant être intéressante à doser.

c - Dosage de la gamma glutamyl transférase (γ .G.T.). La γ .G.T. est une enzyme intervenant surtout au niveau de la synthèse protéique. C'est une enzyme rencontrée au niveau du pancréas, du rein et du foie où elle se situe surtout dans les canalicules biliaires des zones périportales.

Selon KAMMERAAT cité par ROUSSEAU (32), la γ .G.T. est un très bon indicateur de l'atteinte des cellules épithéliales des canaux biliaires et des ductules. La γ .G.T. est selon KAMMERAAT un très mauvais indicateur de la cytolysé.

d - Dosage des phosphatases alcalines (P.AL)

Les phosphatases sont des enzymes libérant de l'acide phosphorique à partir de substrats très variés. Elles sont ubiquitaires mais leur dosage est très intéressant.

Leur élimination se faisant par voie biliaire, l'augmentation de l'activité sérique pourra provenir d'un trouble de l'excrétion biliaire. Notons cependant que du fait de la richesse en P.AL de plusieurs tissus, l'augmentation de l'activité sérique peut ne pas être liée à une stase biliaire.

e - Dosage de l'ornithine carbanoyl transférase (O.C.T.)

L'O.C.T. est une enzyme du cycle de l'urée. Elle catalyse la réaction de transformation de l'ornithine en citrulline. Cette enzyme est véritablement spécifique du

foie qui en est très riche. Son augmentation plasmatique traduit toujours une souffrance hépatocellulaire.

D'autres dosages enzymatiques comme ceux de la Sorbitol déshydrogénase (S.D.H.) de l'arginase, de la G.L.D.H. etc... peuvent être réalisés. Cependant, la pratique courante ne fait pas appel à ces tests.

IV-B.3. - Tests de la rétention biliaire

Pour évaluer le phénomène de rétention biliaire, le dosage plasmatique de la bilirubine totale et de la conjuguée est une bonne méthode. La cirrhose, la rétention biliaire par obstacle et les hépatites avec ictère vont entraîner une augmentation importante de la valeur de la bilirubine.

A côté du dosage de la bilirubine, le dosage du cholestérol et des P.A. sont des éléments très importants pour apprécier la rétention biliaire.

IV-B.4. - Exploration de la fonction excrétrice du foie

Cette exploration se fait grâce au test à la Brome-Sulfone-phtaléine (B.S.P.). Ce test consiste à étudier la clairance hépatocellulaire. La B.S.P. substance colorée est injectée dans l'organisme par la voie intraveineuse. Son élimination exclusivement hépatique est mesurée par des prélèvements répétés de sang.

Ainsi chez l'homme 90 p.100 de la B.S.P. doit avoir disparu au bout de 30 mn et 95 p.100 après 45 mn tandis que selon KAMSSOULOUM (21) un cobaye normal se débarrasse de 38,7 p.100 de la B.S.P. injectée en 30 mn et de 57,5 p.100 après une heure de temps.

Cette épreuve explore la fonction de captation, de transformation et d'excrétion du foie.

Nous venons d'aborder très brièvement, - il est vrai - toute une batterie de tests d'exploration fonctionnelle du foie. Autant, il nous était illusoire de vouloir tous les énumérer, autant il est impossible de tous les réaliser dans le cadre d'un diagnostic ou d'une étude expérimentale d'hépatoprotecteur. Aussi, il convient de définir les critères d'un bon choix afin de réaliser les tests les plus intéressants.

IV-C - CHOIX D'UNE METHODE D'EXPLORATION DE L'INTEGRITE HEPATIQUE

Le choix d'une méthode d'étude de l'intégrité hépatique est très important tant sur le plan clinique que sur le plan expérimental. Trois éléments fondamentaux vont guider ce choix.

1 - La sensibilité des tests choisis : elle est très importante. Ainsi, dans la panoplie des tests hépatiques proposés, seront choisis les plus sensibles. Cela permet dans le cadre d'une étude expérimentale d'éliminer les substances non efficaces et de garder les produits hépatoprotecteurs.

La sensibilité des tests est fonction non seulement des moyens matériels dont dispose l'expérimentateur et des animaux d'expérience, étant entendu qu'il existe de nombreuses variations selon les animaux.

2 - La simplicité de la méthode : c'est un facteur très intéressant à prendre en compte car le choix de la méthode réduit par sa simplicité les risques d'erreurs et de mauvaises interprétations des résultats.

3 - La rapidité de la méthode

Dans le choix des moyens et méthodes d'études des produits dit hépatoprotecteurs l'expérimentateur doit permanentement avoir à l'esprit ces trois facteurs. Cela permet de faire un tri rapide entre les bons et les moins bons hépatoprotecteurs.

Tout au long de notre étude expérimentale , étude que nous allons maintenant aborder, c'est donc la sensibilité des méthodes, leur simplicité et leur rapidité qui ont motivé nos choix.

DEUXIEME PARTIE
ETUDE EXPERIMENTALE

Le *Cocculus pendulus* comme l'indique KERHARO (22) est une importante plante de la pharmacopée traditionnelle sénégalaise. Malheureusement, peu d'études ont été réalisées sur lui.

Les études chimiques menées et dont font état KERHARO et ADAMS (23) montrent la présence d'un principe amer la colombine, qui est un diperpène à deux fonctions lactones avec un cycle furane et une fonction alcool tertiaire. Sa formule chimique établie par WESSELY et collaborateur en 1935 est de $C_{20}H_{22}O_6$. Le *Cocculus pendulus* contient également des alcaloïdes qui sont soit du type bisbenzylisoquilonéique (Sangoline et Pélosine) soit du groupe des photoberbérines (Palmatine).

Des études pharmacologiques ont montré que la colombine est un stomachique puissant, un tonique amer et un anti-diarrhéique. La palmatine aurait une action déprimante sur la pression artérielle et provoquerait une paralysie du système nerveux central.

BIBERFELD cité par KERHARO (22) pense que la palmatine paralyse les centres respiratoires de façon plus intense que la morphine.

RAYMOND et HAMET montrent en 1933 que la sangoline à la dose de 0,1 à 0,2 /kg entraîne une respiration rapide et laborieuse, des tremblements musculaires et des convulsions. Il s'en suit une cessation respiratoire et un arrêt cardiaque.

Ce sont non seulement ces considérations chimiques et pharmacologiques mais également les indications des tradithérapeutes qui ont guidés ce travail expérimental.

PREMIER CHAPITRE

PREPARATION DE LA DROGUE ET TESTS PRELIMINAIRES

I - PREPARATION DE LA DROGUE

I-A. - RECOLTE DE LA PLANTE

La récolte de la plante a été effectuée à Keur Momar Sarr dans la région du Lac de Guiers (Nord Sénégal). Ce sont les racines qui sont utilisées par les tradipraticiens. Leur récolte est plus ou moins aisée étant donné la nature sablonneuse du sol. Afin de permettre une repousse des racines, seul le système racinaire secondaire est prélevé.

Signalons, que nous avons été aidés dans nos récoltes par les autochtones qui, avant de séparer une racine de l'arbre prononcent des incantations.

Deux récoltes ont été effectuées : l'une au mois de Décembre et l'autre en fin Janvier.

I-B. - SECHAGE

Les racines sont soigneusement lavées puis trempées quelques secondes dans de l'eau chaude.

Elles sont ensuite découpées en petites rondelles qui sont mises à sécher à l'ombre. Ce séchage dure environ deux semaines. Il entraîne une perte de poids de 63 p.100 pour la récolte de Décembre et de 57 p.100 pour la deuxième.

I-C. - EXTRACTION

Les rondelles sèches sont mises à broyer dans un moulin. On obtient alors une poudre qui est mise à macérer pendant 4 jours à raison de 200 g/l d'eau distillée. La macération a été préférée à la décoction car c'est la forme utilisée en médecine traditionnelle.

Au bout des 4 jours de macération on obtient une solution de couleur marron clair de saveur très amère et de pH de 4,6 environ. C'est une solution très moussante indiquant la présence de saponines.

L'étape suivante est la lyophilisation du macéré qui auparavant est bien filtré. Les 200 g de poudre précédemment utilisés donnent alors 18 à 31 g de lyophilisat soit un rendement de 9 à 15,5 p.100. Cette variation est liée aux pertes observées au moment de la filtration ou de la lyophilisation.

Le lyophilisat est conservé au réfrigérateur à 4 degrés. La préparation des solutions utilisées lors de nos manipulations se fait toujours extemporanément.

II - ETUDE DE LA TOXICITE

Cette étude concerne l'ensemble des effets nocifs de la drogue, la mort des animaux n'étant qu'un des aspects.

C'est une étape fondamentale de toute recherche pharmacodynamique étant entendu que l'administration d'une substance qui n'est pas forcément un poison au sens habituel du terme peut entraîner à forte dose des effets nocifs pouvant aller jusqu'à la mort ("*Dosis sola facit venenum*").

Cette étude de la toxicité comporte deux parties :

- recherche de la dose létale médiane (DL₅₀)
- étude de l'effet de l'administration répétée à fortes doses.

II-A. - DETERMINATION DE LA DL₅₀

La recherche de la DL₅₀ ou dose létale médiane permet d'évaluer la toxicité aiguë d'une substance.

1 - Bases théoriques de détermination de la DL₅₀ (28)

Dans cette détermination, la variable est le nombre de mortalité provoqué par chaque dose administrée. La notion de DL₅₀ ne peut être féconde que lorsqu'elle tient compte du fait que, la tolérance à un toxique connaît des variations individuelles. Cela fait qu'elle doit être traduite en terme de probabilité.

Pour cette étude, nous utilisons la méthode de KARBEN (1931).

Les doses testées doivent couvrir l'intervalle de mortalité de 0 à 100 p.100.

Si x_0 est la plus élevée des doses qui donnent la mortalité 0 et x_1 la mortalité P_1 , on associe la tolérance $1/2 (x_1 + x_0)$ à la proportion P_1 . Puis, en appliquant la dose x_2 à un second lot, on associera la tolérance $1/2 (x_2 + x_1)$ à la proportion $P_2 - P_1$ et ainsi de suite jusqu'à la 1^{ère} dose entraînant 100 p.100 de mortalité.

Il est alors facile de calculer la tolérance moyenne μ :

$$\mu = \log DL_{50}$$

$$\mu = 1/2 \sum (P_{i+1} - P_i) (x_{i+1} + x_i)$$

L'erreur standard S_μ de μ est donnée par la formule suivante :

$$S_\mu = \sqrt{\sum \frac{P_i q_i d_i^2}{n_i}}$$

avec P_i = proportion de morts

q_i = proportion de vivants

d = différence entre les logarithmes des doses successives

L'intervalle de confiance de μ est de $\mu \pm tS\mu$ ou t est le coefficient de STUDENT au risque accepté avec comme degré de liberté le nombre de lots moins deux.

2 - Matériel et protocole expérimental

a - Le matériel

- * Le matériel animal : il est composé de 26 rats Wistar répartis en 6 lots.
- * Le matériel technique : il est composé d'une sonde œsophagienne et d'une seringue de 5 ml.
- * La drogue : elle est préparée extemporanément à partir du lyophilisat.

b - Protocole expérimental

Les rats sont mis à jeûn 24 heures avant la manipulation. L'administration de la drogue aux animaux préalablement pesés se fait par la voie orale à l'aide d'une sonde œsophagienne.

L'observation dure 4 jours. Cela permet d'observer les mortalités liées à la drogue tout en évitant au maximum des mortalités liées à d'autres phénomènes.

3 - Résultats

Lot	Dose (g/kg)	log dose (x)	Nombre d'animaux	Nombre de morts (r)	Pourcentage de mortalité (P)
I	1	0	4	0	0
II	2	0,301	4	0	0
III	3	0,477	5	1	20
IV	4	0,602	4	2	50
V	5	0,699	4	3	75
VI	6	0,778	5	5	100

Tableau 3 : Données expérimentales

Nous obtenons alors :

$$\mu = \frac{1}{2} \left(\frac{15,56 + 32,37 + 32,525 + 36,975}{100} \right) = 0,5869$$

d'où la $DL_{50} = 3,863 \text{ g/kg}$

L'erreur standard $S\mu$ de μ nous donne alors

$$\begin{aligned} S\mu &= \sqrt{0,0036569} \\ &= 0,0605 \end{aligned}$$

Au coefficient de sécurité de 95 p.100 et au degré de liberté de 3, nous avons une valeur de t égale à 3,18.

Cela nous donne alors comme limite de l'intervalle de confiance de μ :

$$\mu \pm tS_{\mu} : 0,394 \text{ et } 0,77929$$

Soit pour la DL₅₀ un intervalle de confiance de 2,477 à 6,016

4 - Analyse des résultats

Par la méthode de KARBBER est obtenue une DL₅₀ de 3,863 g/kg.

Cela nous amène à classer le *Cocculus pendulus* parmi les plantes médicinales les plus toxiques.

En effet, la plupart des plantes utilisées par les phytothérapeutes présentent peu ou pas de toxicité jusqu'à de très fortes doses (13) (15). Les risques liés à une erreur de dosage sont donc important étant donné le peu de précision dans l'utilisation de ces plantes.

Cette toxicité aiguë explique sans doute les précautions prises par la tradithérapeutes lors de l'emploi du "Sangol" :

- la racine n'est trempée que pendant quelques temps ;
- utilisation de la plante en association avec des hépatoprotecteurs et des anti-ictériques. Cela nous amène à étudier l'effet de la répétition d'une dose plus ou moins forte sur le foie.

II-B. - TOXICITE "CHRONIQUE"

L'étude de la toxicité "chronique" du *Cocculus pendulus* a été réalisée à la dose de 0,3 g/kg sur 5 jours. La très faible durée de ces essais nous empêche d'utiliser le terme chronique dans le vrai sens du terme.

La dose à tester est administrée à l'aide d'une sonde œsophagienne à un lot de 5 rats.

Au bout de 5 jours, les animaux sont sacrifiés et une autopsie est pratiquée. Cependant avant le sacrifice, les animaux sont minutieusement observés.

Cliniquement les animaux présentent une apathie et des troubles digestifs (souillures du postérieur).

Sur le plan lésionnel, seule une légère décoloration du foie est observée macroscopiquement.

Sur le plan microscopique, une très légère dégénérescence graisseuse est notée.

Cependant, la très faible durée de cette étude ne nous permet pas de conclure quant à cette action.

II-C. - CONCLUSION

Pour une première fois, une plante testée révèle une action toxique aussi nette tant au niveau du point d'impact (foie) de la plante qu'au niveau de la mortalité. Plusieurs questions nous viennent alors à l'esprit :

- la plante est-elle métabolisée au niveau du foie ?
- est-ce l'accumulation de la plante au niveau du foie qui entraîne sa toxicité ?
- est-ce l'action directe de la plante au niveau des hépatocytes qui est responsable de la toxicité ?

Ces essais nous permettent de comprendre l'emploi du *Cocculus pendulus* avec des plantes à effet hépatoprotecteur démontré (13) (15), et de nous demander si le sangol n'est pas en fait employé à des fins autres qu'hépatoprotectrices.

Pour tenter de répondre à cette question, nous avons mis en oeuvre des tests d'orientation.

III - TESTS D'ORIENTATION

III-A. - ETUDE DE LA CHOLERESE

1 - Principe

SERE et collaborateurs (37) montrent une corrélation étroite entre l'effet hépatoprotecteur du *Cochlospermum tinctorium* A Rich et son effet sur la cholérèse. Ainsi la dose entraînant la plus forte augmentation de la cholérèse donne un bon effet hépatoprotecteur.

Nous avons donc évalué l'action de la drogue sur la cholérèse.

2 - Matériel

a - Le matériel animal

Il est constitué de rats blancs Wistar de poids variant entre 150 et 280 g et de sexe indifférent. Ces rats ont séjourné pendant au moins deux semaines dans l'animalerie de l'école vétérinaire de Dakar.

b - Le matériel technique et les produits

- Cathéters de polyéthylène chimiquement neutres.
- Tubes collecteurs
- Matériel de chirurgie
- Lampe chauffante
- Plâques de contention
- Balance de précision

3 - Méthode

L'évaluation de l'évolution de la cholérèse a été faite au moyen d'une fistule biliaire aiguë.

a - Constitution des lots

Pour l'expérience, 7 lots ont été constitués :

- Lot 1 : 2 animaux
- Lot 2 : 2 animaux
- Lot 3 : 2 animaux
- Lot 4 : 3 animaux
- Lot 5 : 3 animaux
- Lot 6 : 3 animaux
- Lot 7 : 2 animaux

b - Mode opératoire

* Préparation des animaux : les animaux sont mis à la diète hydrique 18 heures avant leur manipulation. Le jour de l'expérimentation, ils sont pesés, anesthésiés au THIOFENTAL ND (barbiturique) à la dose de 40 mg/kg de poids vif puis fixés sur une planche à contention. Suit alors l'étape chirurgicale avec successivement :

- l'intubation de la trachée : cela permet une respiration libre des animaux
- une laparotomie : la zone à opérer est rasée et incisée. Le duodénum est mis à nu à la suite d'une incision le long de la ligne blanche. Il est ligaturé au niveau de sa jonction pylorique.

- Cathétérisme du conduit cholédoque : il a lieu tout juste avant sa jonction avec le conduit pancréatique. Pendant cette étape, il faut veiller à ne pas léser le foie.

La fin du cathétérisme marque le début de la collecte biliaire. Elle se fait pendant 5 heures avec un changement des tubes collecteurs toutes les 30 mn.

* Administration de la drogue : Elle se fait après la première heure de sécrétion selon la technique préconisée par FONTAINE et collaborateurs et utilisée par DIALLO (13). Selon cette technique, le produit est injecté dans l'anse duodénale.

Le lot 1 reçoit 1 ml d'eau distillée. Les lots 2, 3, 4, 5, 6 et 7 reçoivent respectivement 10, 20, 40, 80, 100 et 200 mg de lyophilisat dans des volumes de 1 ml d'eau distillée.

Notons que durant toute l'expérience, les animaux sous anesthésie sont chauffés grâce à des lampes.

4 - Résultats

C'est le poids biliaire par demi-heure qui est évalué. Puis nous déterminons la sécrétion biliaire (en mg) pour 100 g de poids vif. Est également calculé le rapport x_i/x_1 , x étant mis pour le poids biliaire. Cela nous permet d'évaluer la sécrétion à la demi-heure i par rapport à celle de la première demi-heure.

Les résultats sont donnés dans les tableaux 4, 5, 6, 7, 8, 9 et 10 (pages 35, 36, 37 et 38).

La traduction graphique de ces tableaux nous donne les figures 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, (pages 39, 40, 41, 42, 43, 44 et 45).

Ces figures représentent la bile recueillie en mg/100 g de poids vif.

A représente le 1^{er} prélèvement, B le 2^{ème}, C le 3^{ème}, D le 4^{ème}, E le 5^{ème}, F le 6^{ème}, G le 7^{ème}, H le 8^{ème}, I le 9^{ème} et J le 10^{ème}.

Numéros / Prélèvements Rats (poids)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 (160 g)	305,90	224,4	195,4	254,8	210,7	160,7	141,6	131,9	154,4	213,4
2 (190 g)	344,10	259,8	253,6	225,3	215,1	209,3	222,3	204,5	113,4	241,5
Moyenne	325	242,1	224,5	240,05	212,9	185	181,95	168,2	133,9	227,45
Bile en mg/100 g de poids vif	185,7	138,3	128,3	137,2	121,7	105,7	104	96,1	76,5	130
$\frac{x_i}{x_1}$	100	74,50	69,10	73,10	65,50	56,90	56	51,80	41,2	70

Tableau 4 : Bile totale (en mg) recueillie. Lot 1 : 1 ml d'eau distillée (↑)

Numéros / Prélèvements Rats (poids)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 (147 g)	279,3	220,6	274,2	283,4	251,9	231,2	226	239	220,6	217,2
2 (170 g)	296	300,6	291	301,5	285,2	220,1	240,6	200,2	201,1	169,4
Moyenne	287,65	260,6	282,6	292,45	268,55	225,65	233,3	219,6	210,85	193,3
Bile en mg/100 g de poids vif	181,5	165,4	178,3	184,5	169,4	124,4	147,2	138,5	133,1	121,9
$\frac{x_i}{x_1}$	100	90,6	98,3	101,7	93,4	78,4	81,10	76,3	73,3	67,2

Tableau 5 : Bile totale (en mg) recueillie. Lot 2 : 10 mg de drogue dans 1 ml d'eau distillée (↑)

Numéros / Prélèvements Rats (poids)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 (230 g)	533,1	493,1	416,6	456	372,5	379,5	336,8	358,1	335,7	306,2
2 (270 g)	456,7	504,5	527	506	542,1	465,6	442,2	455	398,3	404,7
Moyenne	494,9	498,8	471,8	481	457,3	422,55	389,5	406,55	367	355,45
Bile en mg/100 g de poids vif	197,96	199,52	188,72	192,4	182,92	169,02	155,8	162,62	146,8	142,18
$\frac{x_i}{x_1}$	100	101	95,3	97,2	92,4	85,4	78,7	82,1	74,2	71,8

↑

Tableau 6 : Bile totale (en mg) recueillie. Lot 3 : 20 mg de drogue dans 1 ml d'eau distillée (↑)

Numéros / Prélèvements Rats (poids)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 (132 g)	193	161,4	145,6	147,2	161,7	164,2	155,9	127,7	155,4	106,2
2 (275 g)	511,6	524	442,3	450	369,6	391,7	343,4	348,2	293,6	343,2
3 (285 g)	561,5	541	450,1	454,7	481,9	425,9	508,3	419,3	414,4	394,1
Moyenne	422,03	408,8	346,1	350,6	337,7	327,3	335,9	298,4	287,8	281,2
Bile en mg/100 g de poids vif	182,9	177,2	150,02	152	146,4	141,9	145,6	129,3	124,8	121,9
$\frac{x_i}{x_1}$	100	96,9	82	83,07	80	77,6	79,6	70,7	68,2	66,6

↑

Tableau 7 : Bile totale (en mg) recueillie. Lot 4 : 40 mg de drogue dans 1 ml d'eau distillée (↑)

Numéros / Prélèvements Rats (poids)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 (170 g)	313,3	310	347,3	390,6	339,6	407	364,6	388,4	373,4	359,2
2 (285 g)	530,3	501,5	575	558,2	543,1	558	517,8	529,2	560	525,8
3 (230 g)	403,2	405,8	487,6	421,5	470,9	452,6	376,5	411,5	337,5	337,2
Moyenne	415,6	405,8	470	456,8	451,2	472,5	419,6	442,9	423,6	407,4
Bile en mg/100 g de poids vif	181,5	177,2	205,2	199,5	197	206,3	183,2	193,3	185	177,9
$\frac{x_i}{x_1}$	100	97,6	113,2	109,9	108,6	113,7	101	106,6	101,9	98

↑

Tableau 8 : Bile totale (en mg) recueillie. Lot 5 : 80 mg de drogue dans 1 ml d'eau distillée (↑)

Numéros / Prélèvements Rats (poids)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 (147 g)	220	220,3	230,7	331,5	288,4	345,2	342,3	272,6	312,3	324,1
2 (165 g)	294,5	330,7	314,2	273,7	317,4	300,2	304,5	294,9	340,7	326,3
3 (225 g)	432,3	431,3	454,1	424,7	423,3	397,4	377,9	383,2	417,9	433,3
Moyenne	315,6	327,4	333	343,3	343	347,5	341,6	316,9	357	361,2
Bile en mg/100 g de poids vif	176,31	182,9	186	191,8	191,6	194,1	190,8	177	199,4	201,8
$\frac{x_i}{x_1}$	100	103,7	105,5	108,7	108,7	110,2	108,3	100,4	113,1	114,4

↑

Tableau 9 : Bile totale (en mg) recueillie. Lot 6 : 100 mg de drogue dans 1 ml d'eau distillée (↑)

Numéros / Prélèvements Rats (poids)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 (170 g)	225,5	168,7	265,4	292,2	258,5	249,6	183,9	100,2	169	128,9
2	336,3	340,6	350,6	370,4	314	389,9	342	263,3	282,5	283,4
Moyenne	280,9	254,65	308	331,3	286,25	319,75	263,2	181,8	225,8	206,2
Bile en mg/100 g de poids vif	172,86	156,7	189,5	203,9	176,2	196,7	162	111,9	139	126,9
$\frac{x_i}{x_1}$	100	90,7	109,6	117,9	102,2	113,7	93,9	64,7	80,6	73,5

↑

Tableau 10 : Bile totale (en mg) recueillie. Lot 7 : 200 mg dans 1 ml d'eau distillée (↑)

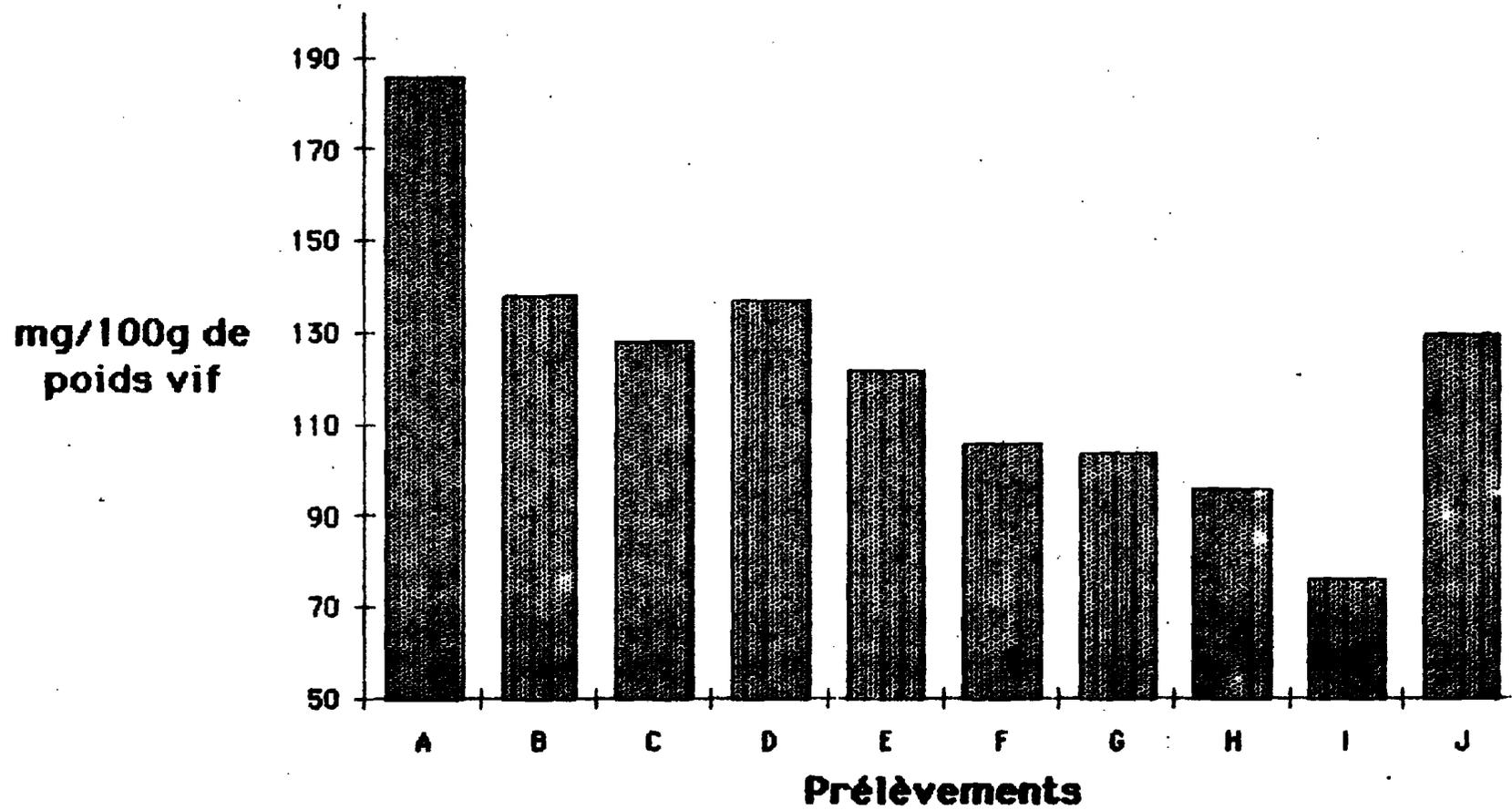
Figure n°3 : Poids biliaire par demi-heure lot n°1

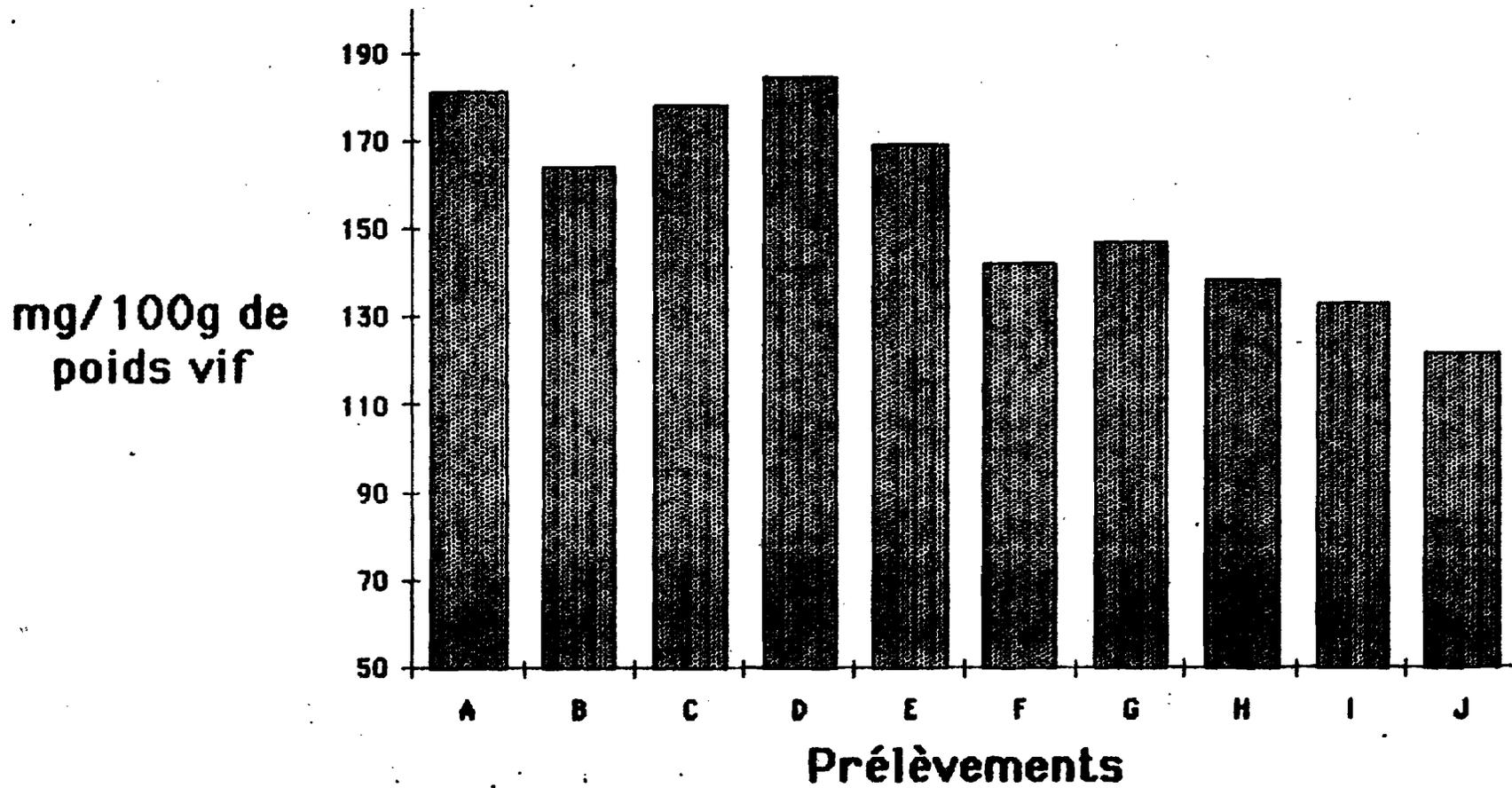
Figure n°4: Poids biliaire par demi-heure lot n°2

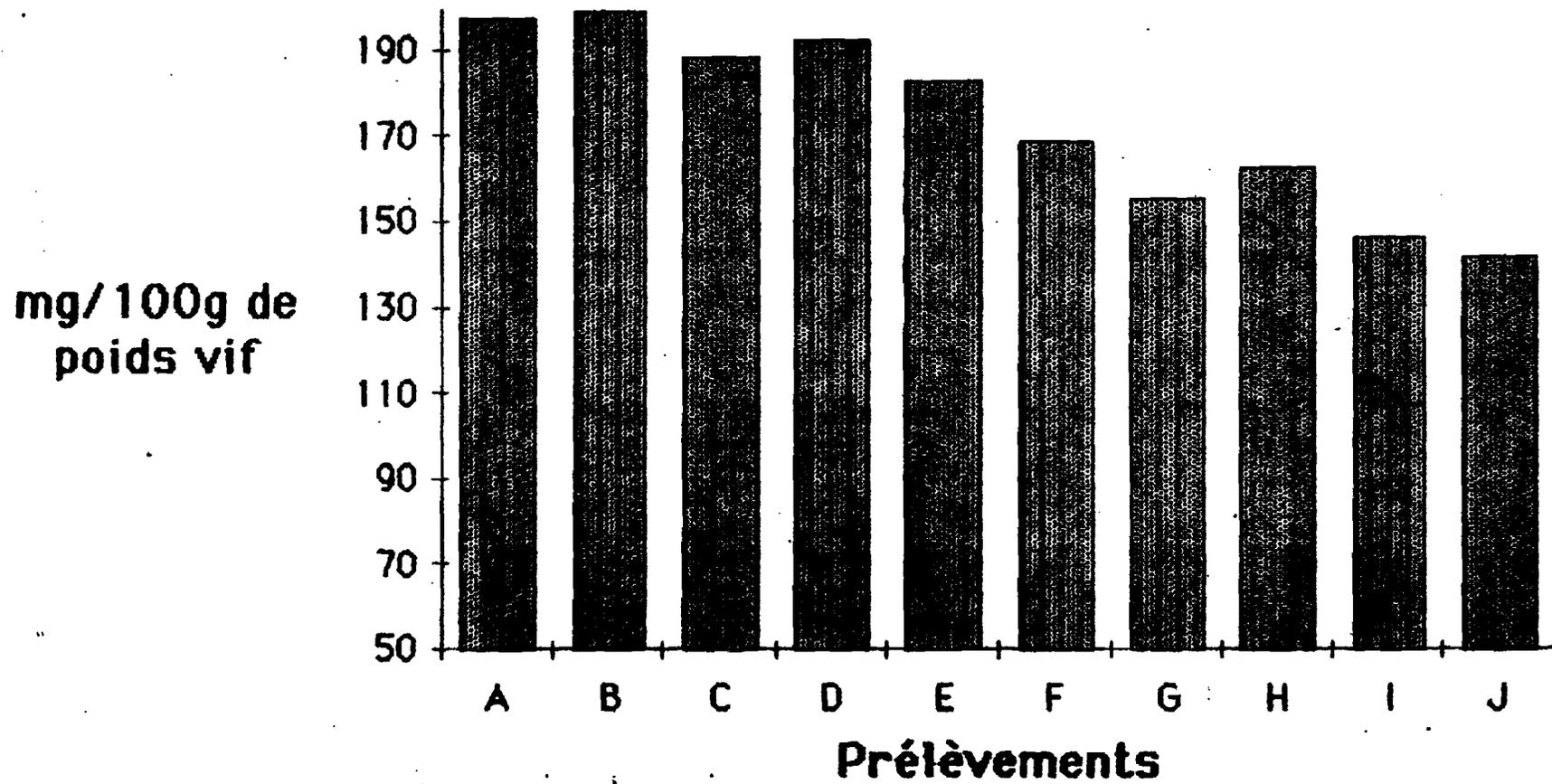
Figure n°5 : Poids biliaire par demi-heure lot n°3

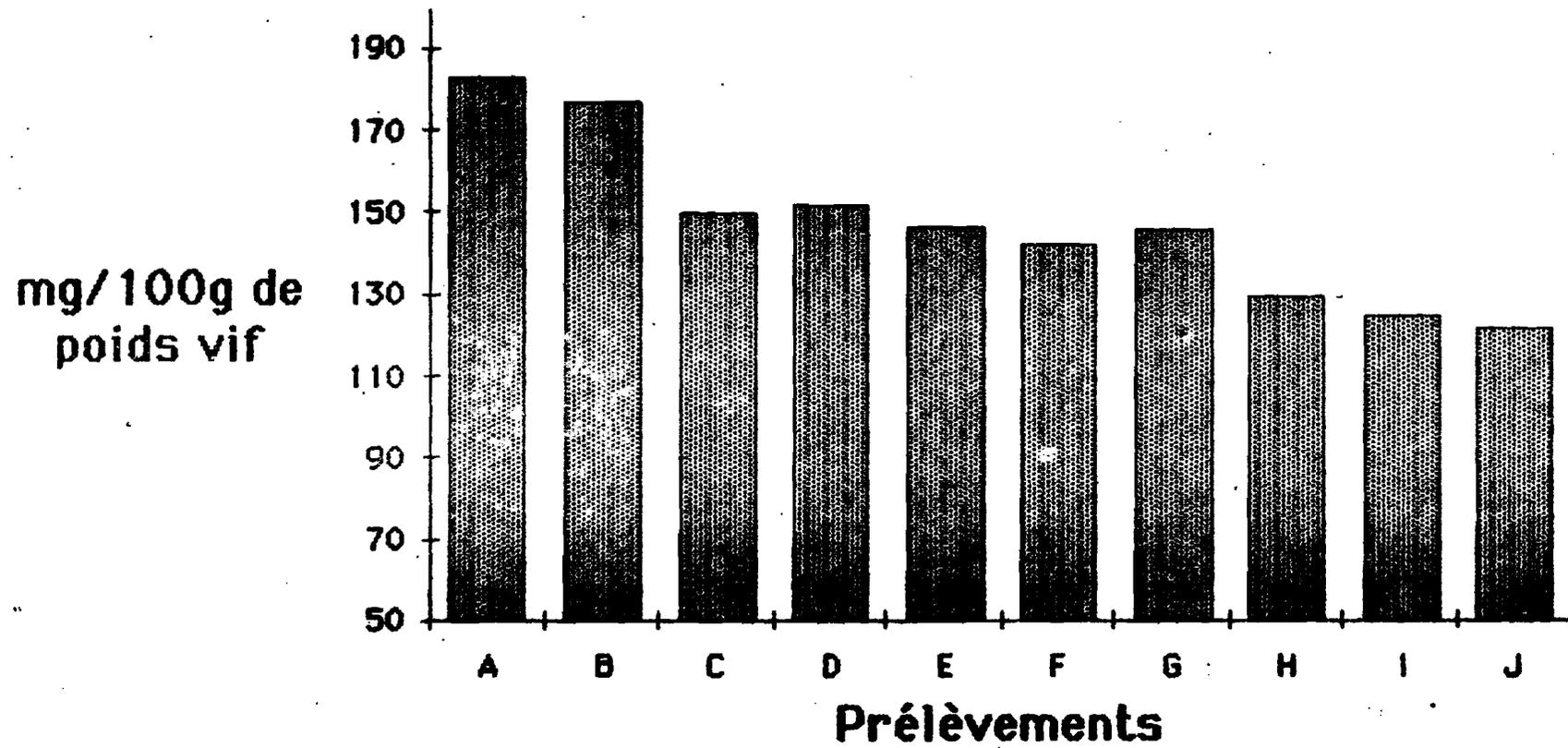
Figure n°6 : Poids biliaire par demi-heure lot n°4

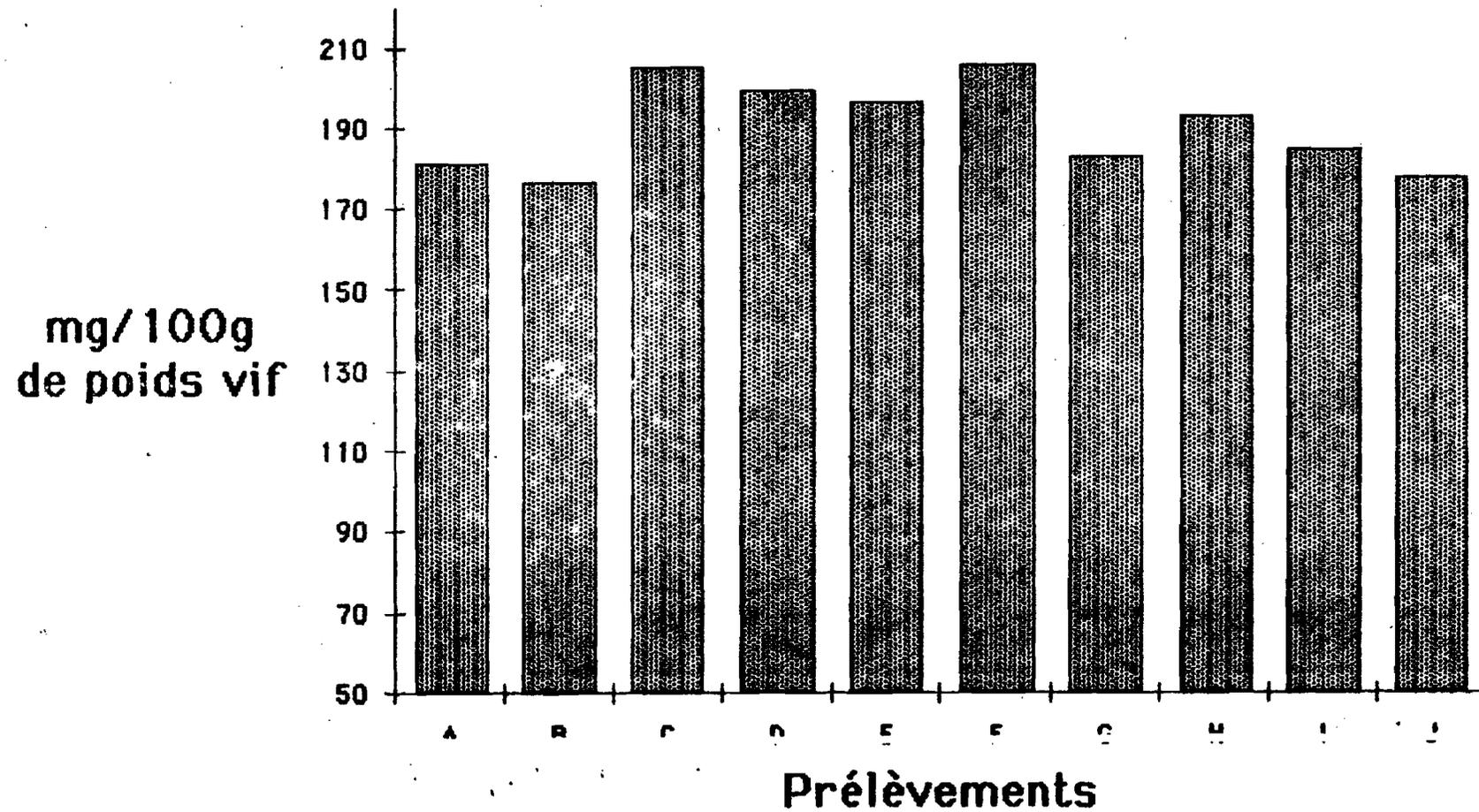
Figure n°7 : Poids biliaire par demi-heure lot n°5

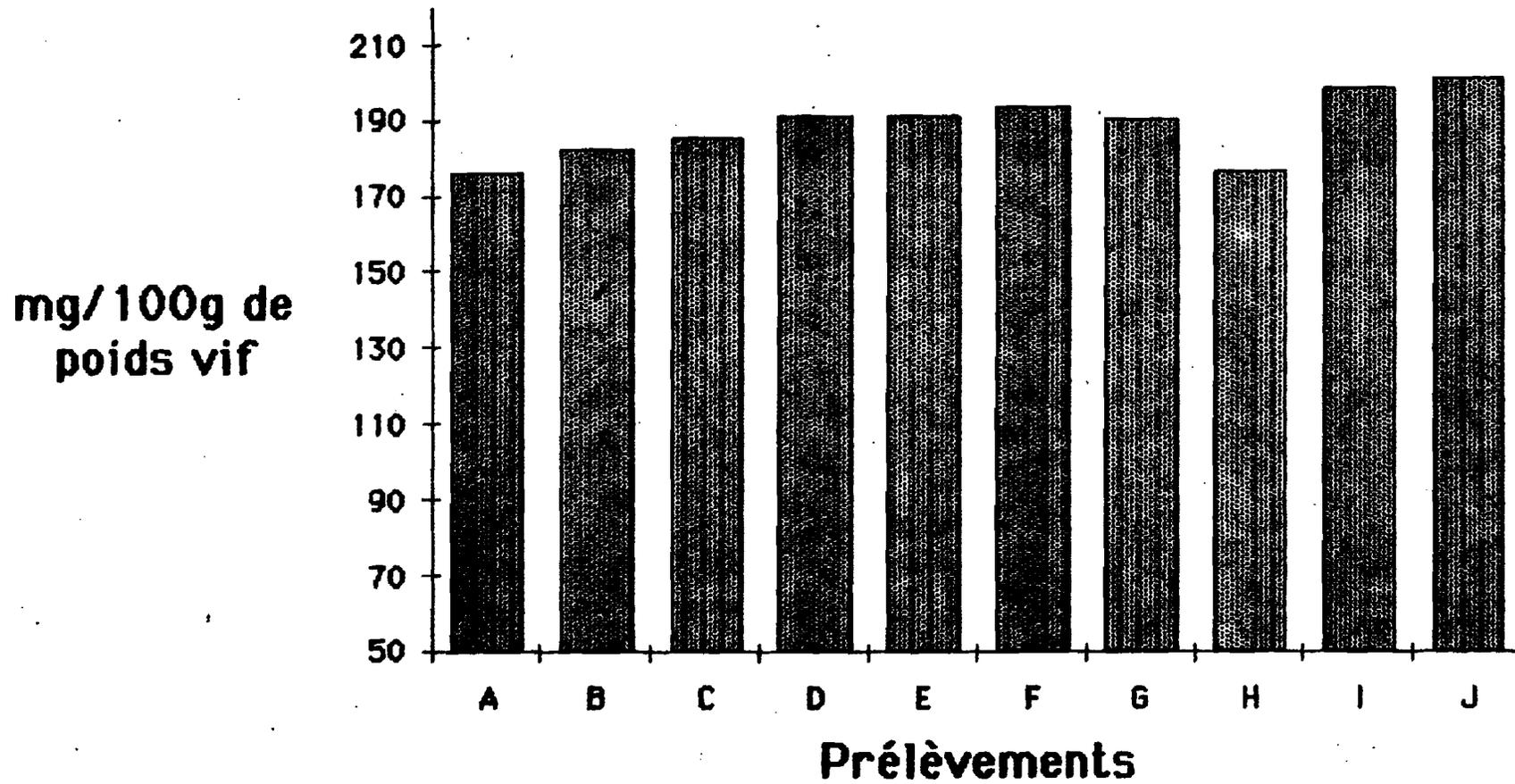
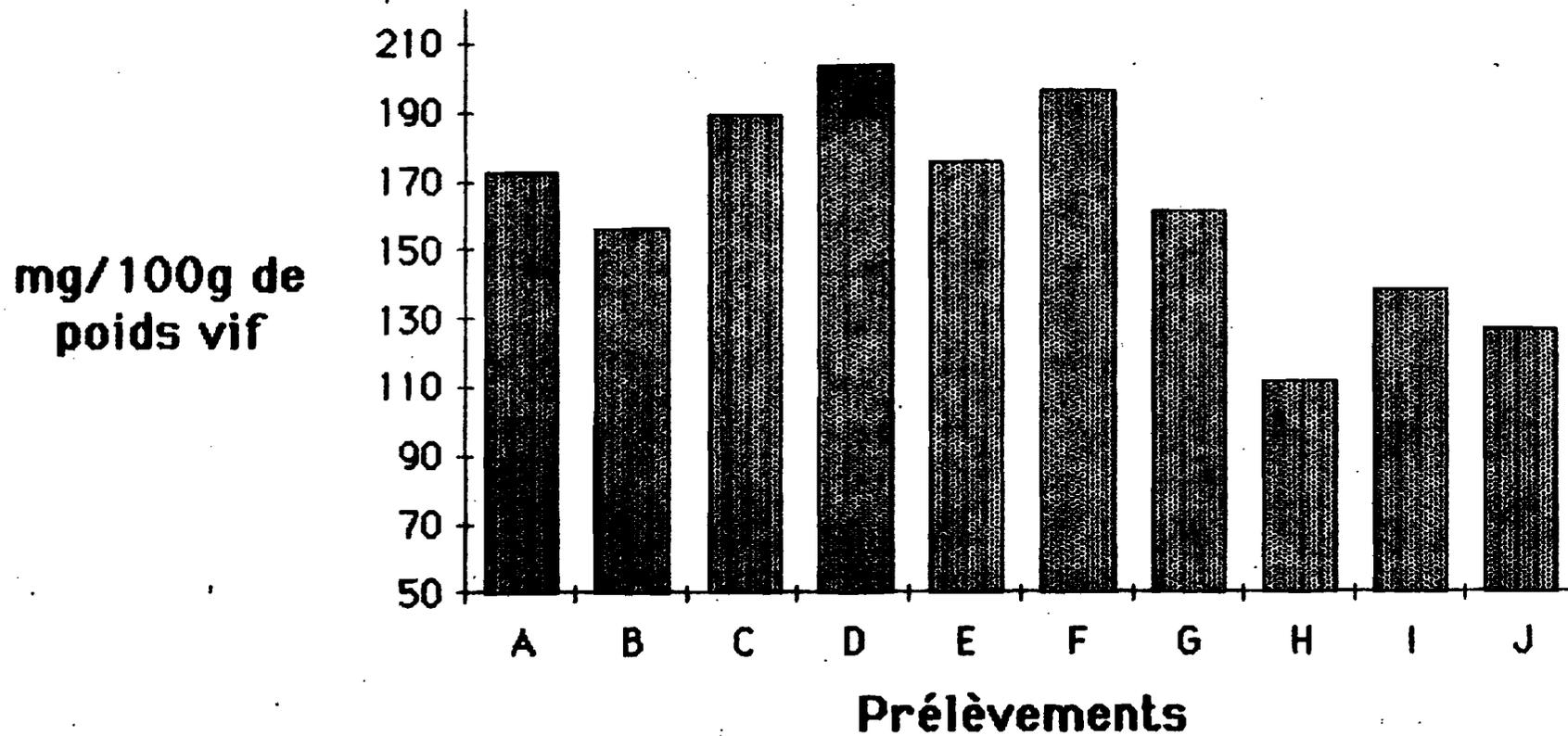
Figure n°8 Poids biliaire par demi-heure lot n°6

Figure n°9 : Poids biliaire par demi-heure lot n°7

5 - Analyse des résultats

Au début de la collecte, les 7 lots présentent des valeurs sensiblement égales de sécrétion biliaire.

Puis cette sécrétion biliaire diminue régulièrement au niveau du lot 1. Ainsi 4 heures après le début de la collecte elle ne représente que 51,80 % de la valeur initiale. Cela nous donne pour ce lot, une moyenne de 122,35 mg/100 g de poids vif / demi heure (Tableau 11).

Les lots 2, 3 et 4 qui reçoivent à la fin de la première demi-heure le *Cocculus pendulus* aux doses respectives de 10, 20 et 40 mg présentent le même phénomène. Cependant dans ce cas, la chute de la sécrétion biliaire est ralentie par l'administration de la drogue. Cela permet d'obtenir des moyennes plus élevées que celle au lot 1 (témoin) (tableau 11).

Les lots 5 et 6 qui reçoivent respectivement 80 et 100 mg de lyophilisat montrent une élévation de la sécrétion biliaire dès administration de la drogue. Cette sécrétion reste pendant les demi-heures que dure la récolte, supérieure à la sécrétion initiale au niveau du lot 6 (tableau 9).

Au niveau du lot 5, la sécrétion descend en dessous de la sécrétion initiale à partir de la 10^{ème} demi-heure (tableau 8).

Le lot 7 présente une cholérèse qui augmente à l'administration de la drogue. Cependant, cette élévation de la cholérèse ne persiste que 2 heures. Ainsi au prélèvement 7, nous assistons à une baisse de la sécrétion, baisse qui se poursuit tout le reste du temps que dure la récolte.

La moyenne de sécrétion biliaire en mg/100 g de poids vif/demi-heure est alors inférieure à celle observée pour les lots 5 et 6 (tableau 11).

Lot	1	2	3	4	5	6	7
m	122,35	156,12	173,79	147,20	190,11	189,17	163,57

Tableau 11 : Moyenne de bile recueillie (en mg/100 g de poids vif / demi-heure)

Ces différents éléments nous permettent de choisir la dose de 100 mg/kg comme celle donnant le plus d'élévation de la cholérèse. En effet à cette dose, nous avons une sécrétion moyenne par demi-heure et pour 100 g de poids vif de 189,17 mg. De plus à cette dose, le phénomène de tarissement progressif de la sécrétion n'est pas observé tant que dure la collecte.

6 - Discussion

a - Le matériel animal

Nous avons choisi pour nos tests d'orientation, d'utiliser le rat blanc. Celui-ci présente un grand nombre d'avantages :

- absence de vésicule biliaire
- sécrétion biliaire abondante
- cycle de reproduction court
- similitude des réponses aux cholérétiques entre le rat blanc et l'homme.

Ainsi KALOW cité par DIAW (15) estime que les résultats d'une expérience pharmacodynamique d'un cholérétique sont facilement transposables à l'homme.

Cependant les difficultés d'obtention des rats ont constitué un handicap. En effet, il nous a été impossible de constituer des lots d'animaux en grand nombre et homogènes.

b - Technique expérimentale

Pendant toute la durée de la collecte, les rats sont sous barbiturique. Cet anesthésique présente l'inconvénient d'être métabolisé au niveau du foie. GIROUX et BOUCARD cités par DIAW (15) montrent que les barbituriques augmentent la sécrétion de base.

Le refroidissement des animaux sous anesthésie augmente également la sécrétion biliaire. L'utilisation de lampe chauffante a pour but de relativiser cette hypothermie.

L'utilisation de la méthode de fistule aiguë provoque une rupture du cycle entéro-hépatique des sels biliaires. Ces sels biliaires sont les premiers cholérétiques et c'est leur tarissement qui provoque la baisse de la sécrétion (Lot 1).

L'administration de la drogue se fait par voie intra-duodénale. La voie d'administration des tradipraticiens est ainsi respectée (voie orale) et, les effets systémiques d'une administration en intra-veineuse sont évités.

Les inconvénients de la technique expérimentale sont cependant à relativiser étant donné que les mêmes conditions sont utilisées pour tous les lots.

c - Les résultats

L'insuffisance du nombre d'animaux par lot et leur hétérogénéité fait qu'il n'a pas été possible de faire des statistiques sur les résultats. Cela aurait permis de les améliorer.

Cette hétérogénéité des lots entraîne également une prise en compte du poids biliaire/100 g de poids vif. Cela ne nous permet pas de déterminer la nature exacte de la drogue et de son action sur le foie. Seule une prise en compte du volume biliaire, de son

poids et de sa composition chimique nous auraient permis de dire si la drogue est hydrocholérétique ou cholérétique vrai.

Nous notons également lors de la collecte, une légère augmentation de la couleur de la bile. Cela nous fait penser au fait que la drogue est excrétée par le foie comme le sont d'ailleurs de nombreux cholérétiques.

L'observation des figures 3 à 9 montre que l'activité cholérétique de la drogue croit avec la dose jusqu'à 100 mg/kg. Après cette dose, nous assistons à l'effet inverse.

A 100 mg/kg, dose optimale, l'augmentation de la cholérèse est de 64 p.100, ce qui est supérieur au seuil d'élévation préconisé par FONTAINE et collaborateurs (DLAW (15)).

III-B. - ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIBIOTIQUE

Cette étude réalisée sommairement, nous a été dictée par les indicateurs thérapeutiques de la drogue. En effet, son utilisation dans les hépatites virales, dans la syphilis et surtout son association avec des hépatoprotecteurs nous ont fait penser à une autre activité de la plante.

1 - Matériel

- Culture de *Staphylococcus aureus*
- Boîte de Pétri
- Bouillon de culture
- Etuve

2 - Méthode

L'activité du "sangol" a été testée sur boîte de Pétri selon la technique de la diffusion en gélose et par ensemencement de bouillon de culture contenant la drogue.

a - Technique de diffusion en gélose

Une boîte de Pétri est ensemencée en nappe. Puis des disques - au nombre de 4 - imprégnés de 12,5 mg de *Cocculus pendulus* y sont déposés. La lecture se fait après un séjour de 24 heures à l'étuve.

b - Technique d'étude en milieu liquide

Des tubes de bouillon comportant la drogue aux doses de 12,5 mg/ml et de 25 mg/ml sont ensemencés. Après un séjour de 24 heures à l'étuve, nous procédons à l'étude qualitative de ces milieux.

3 - Résultats

a - Technique de diffusion en gélose

La diffusion du *Cocculus pendulus* dans la gélose provoque une inhibition du développement microbien sur un diamètre de 11,5 mm.

b - Technique en milieu liquide

L'observation au microscope d'une goutte de bouillon, montre la persistance de bactéries aux deux doses testées.

4 - Discussion

La présence d'une zone d'inhibition de la croissance bactérienne montre une activité antibiotique. Cette activité pourrait être bactériostatique étant donné la persistance de bactéries dans les bouillons de culture. Il nous est cependant impossible de conclure à cet effet étant donné que nous n'avons pas procédé au dénombrement des bactéries. De plus, cette présence pourrait être liée à un phénomène de résistance.

Le diamètre d'inhibition observé en milieu gélosé est inférieur à ceux observés avec les antibiotiques à usages courant. Cependant, nous ne pouvons également conclure à ce sujet étant donné qu'une seule dose a été testée. Nous ne savons donc pas si la dose optimale a été utilisée.

De plus, la mauvaise diffusion en gélose (cas de certains antibiotiques comme les polypeptides) peut également être la cause de ce diamètre d'inhibition en dessous de la moyenne.

IV - CONCLUSION

Cette étude préliminaire nous permet de constater un certain nombre de faits :

1 - Le *Cocculus pendulus* présente une toxicité aiguë confirmant ainsi les propos des tradipraticiens qui le rendent responsable d'atteinte hépatique entraînant un "foie dur".

2 - Le *Cocculus pendulus* est doué d'une activité antibiotique.

3 - Le *Cocculus pendulus* est doué d'une action cholérétique marquée. L'augmentation de la cholérèse est fonction de la dose. La dose de 100 mg/kg est celle entraînant la plus forte hausse du débit biliaire.

L'existence d'un effet cholérétique marqué de la drogue milite en la faveur d'un effet hépatoprotecteur.

DEUXIEME CHAPITRE

**ETUDE DE L'EFFET HEPATOPROTECTEUR DES
EXTRAITS LYOPHILISES DE *Cocculus pendulus Diels***

Lors de cette étude sont abordées les actions préventives et curatives de la drogue vis à vis d'une hépatite toxique.

L'obtention de l'hépatite se fait par utilisation du Tétrachlorure de Carbone (CCl₄). Cette substance anciennement utilisée comme douvicide a été vite abandonnée en tant que substance médicamenteuse à cause de son importante hépatotoxicité. Aujourd'hui le CCl₄ est utilisé expérimentalement dans l'étude des hépatoprotecteurs.

Une fois dans l'organisme, le CCl₄ subit une rupture hémolytique donnant le radical CCl₃. Cette réaction est catalysée par un système enzymatique localisé dans le réticulum endoplasmique.

L'activité toxique de cette substance est liée à la formation de cette molécule de CCl₃ qui réagit avec les lipides et les protéines membranaires et induit des réactions en chaîne aboutissant à la formation et à l'accumulation de lipopéroxydes (8).

Les lésions observées sont celles de stéatose, de nécrose, d'inflammation, de congestion vasculaire et de désorganisation des travées hépatiques (38).

Ces lésions histologiques sont accompagnées d'un désordre biochimique. Ce sont ces deux facteurs qui sont appréciés dans l'évaluation du *Cocculus pendulus*.

I - APPRECIATION BIOCHIMIQUE DE L'ACTION DU *Cocculus pendulus*

I-A. - MATERIEL

1 - *Le matériel animal*

Il est composé de 18 lapins de sexe indifférent et de poids variant entre 1,8 et 2,1 kg. Ces lapins sont répartis en 3 lots de 6 animaux.

2 - *Le matériel technique et les produits*

- Sonde œsophagienne et seringue de 5 ml
- Cages à lapin
- Tubes sous vide non héparinés
- Tubes à hématocrite
- Centrifugeuse
- Microcentrifugeuse
- Appareil d'analyse automatique RA.1000
- Lyophilisat du *Cocculus pendulus*
- Tétrachlorure de Carbone

I-B. - METHODE

1 - Constitution des lots

Les animaux sont répartis en 3 lots de 6 animaux.

- * Lot I : - du 1^{er} au 5^{ème} jour puis du 8^{ème} au 25^{ème} jour, 3 ml d'eau distillée ;
- 6^{ème} et 7^{ème} jour : intoxication par CCl₄
- * Lot II : - du 1^{er} au 5^{ème} jour : 100 mg/kg d'extraits lyophilisés de *Cocculus pendulus*
- 6^{ème} et 7^{ème} jour : intoxication par CCl₄
- 8^{ème} au 25^{ème} jour : 3 ml d'eau distillée
- * Lot III : - du 1^{er} au 5^{ème} jour : 3 ml d'eau distillée
- 6^{ème} et 7^{ème} jour : intoxication par CCl₄
- 8^{ème} au 25^{ème} jour : 100 mg/kg d'extraits lyophilisés de *Cocculus pendulus*

2 - Obtention de l'hépatite

Comme précédemment annoncé, c'est le CCl₄ qui est utilisé à cet effet. Plusieurs essais ont été effectués en vue de déterminer la voie et la dose d'administration. KAMSSOULOUM (21) et THIOMBIANO (38) utilisent la voie intra-péritonéale chez le rat. Cette voie testée chez le lapin a été abandonnée à cause de son action traumatisante très marquée.

La voie orale utilisée par SERE et collaborateurs (38) a donné de meilleurs résultats. Des doses de 0,5, 1,2, 4 et 6 ml de CCl₄ pur ont été testées. C'est celle de 4 ml/kg répartis sur 48 heures qui a donné les meilleurs résultats. Cela nous permet d'obtenir des hépatites qui bien qu'importantes, sont réversibles. Cela nous permet de suivre l'évolution des différents paramètres considérés.

3 - Administration de la drogue

Elle se fait à la dose de 100 mg/kg/jour à l'aide d'une sonde œsophagienne et dans des volumes de 5 ml d'eau. La préparation de la drogue est toujours extemporanée.

4 - Prélèvements de sang

Ils sont effectués au niveau de la veine saphène externe le plus délicatement possible afin d'éviter les hémolyses qui sont sources d'erreurs. En effet certaines enzymes du foie se retrouvent également dans les hématies dont la lyse fait monter de 4 à 5 fois les valeurs (31).

Ces prélèvements sont effectués aux jours suivants :

- 1^{er} jour : valeurs basales
- 10^{ème} jour : soit 72 heures après la deuxième administration de CCl₄
- 13^{ème}, 17^{ème}, 21^{ème} et 25^{ème} jours soit 6, 10, 14 et 18 jours après l'intoxication.

5 - Dosages biochimiques (14)

Ils sont réalisés à partir des sérums. La centrifugation du sang est réalisée à faible vitesse pendant 5 mn.

Les dosages ont été réalisés grâce à l'analyseur automatique Technicon R.A.-1000. Il marche selon le principe de l'analyse par transfert qui se définit comme suit : chaque cuvette réactionnelle est déplacée automatiquement du lieu de distribution de l'échantillon et du réactif vers le dispositif de lecture où la mesure est effectuée à la longueur d'onde caractéristique de chaque dosage.

Ces dosages ont porté sur 6 paramètres :

* Les phosphatases alcalines (P.A.L.) : comme précédemment vu, elles sont de très bons indicateurs de la cholestase. Le dosage se fait selon le principe suivant ; l'échantillon de sérum est ajouté au substrat paranitrophénylphosphate (P.N.P.P.). La réaction du substrat avec les phosphatases alcalines entraîne la formation de paranitrophénol qui est jaune en milieu alcalin. L'analyse cinétique repose sur la mesure à 405 nm de la vitesse d'apparition du paranitrophénol.

* Les transaminases T.G.O. et T.G.P. : elles sont de très bons indicateurs de la cytolysé hépatique. Ces enzymes catalysent des réactions entraînant l'apparition de N.A.D.H. qui sera par la suite repris dans un autre processus réactionnel. C'est la mesure des variations de la densité optique à 340 nm liées à la disparition de N.A.D.H. qui donne les valeurs des transaminases.

* La Gamma-glutamyl-transférase (γ GT) : elle catalyse le transfert du groupement gamma-glutamyl de gammaglutamyl peptides sur d'autres peptides. Au cours de ce dosage, c'est la vitesse d'apparition de la paranitraniline qui est suivie à 405 nm. Cette apparition se fait grâce à une réaction entre la L - γ glutamyl paranitranilide et la glycyl glycine, réaction catalysée par la γ G.T.

* La bilirubine : nous avons dosé la bilirubine totale et la bilirubine libre. Dans les deux cas, l'intensité de la coloration est mesurée à 550 nm. Cette intensité est proportionnelle à la quantité de bilirubine présente dans l'échantillon. Cependant pour des raisons techniques, nous n'avons pu avoir les résultats du dosage de la bilirubine.

En plus de ces dosages biochimiques, nous avons réalisé l'hématocrite. Cette hématocrite est intéressante à prendre en compte étant donné que la synthèse de certains éléments sanguins est sous la dépendance du foie.

I-C. - RESULTATS

Ils sont consignés dans les tableaux suivants

Jours	Hématocrite (p.100)	P - A.L u/l	T.G.O. u/l	T.G.P. u/l	γ G.T. u/l
1	52,66	329	18,2	27,6	4
10	46	334	263,5	586,5	16,66
13	31,33	131,33	36	105,33	19,66
17	34,33	132	21,33	42	15,33
21	42,33	95	16	20	6,33
25	46	116	10	18,5	4

Tableau 12 : Résultats biochimiques du lot I.

Jours	Hématocrite (p.100)	P - A.L u/l	T.G.O. u/l	T.G.P. u/l	γ G.T. u/l
1	51,25	390,33	23,2	29	3,33
10	44,66	362,2	138	489	8,2
13	39,16	212,33	17,66	158	10,83
17	42,33	110,66	9,33	25,5	3,66
21	49,5	154,83	7,6	18,5	3,33
25	48,16	79	6,8	11,6	3,25

Tableau n° 13 : Résultats biochimiques du lot II.

Jours	Hématocrite (p.100)	P - A.L u/l	T.G.O. u/l	T.G.P. u/l	γ G.T. u/l
1	51,625	331,6	26	41	3,66
10	43	305,75	105	488,75	12
13	39,33	153,66	25	112	11,66
17	39	67	8	20,33	4,33
21	50	103,33	11	20,66	4,66
25	42,5				

Tableau n° 14 : Résultats biochimiques du lot III.

Figure n° 10 : Evolution de l'hématocrite

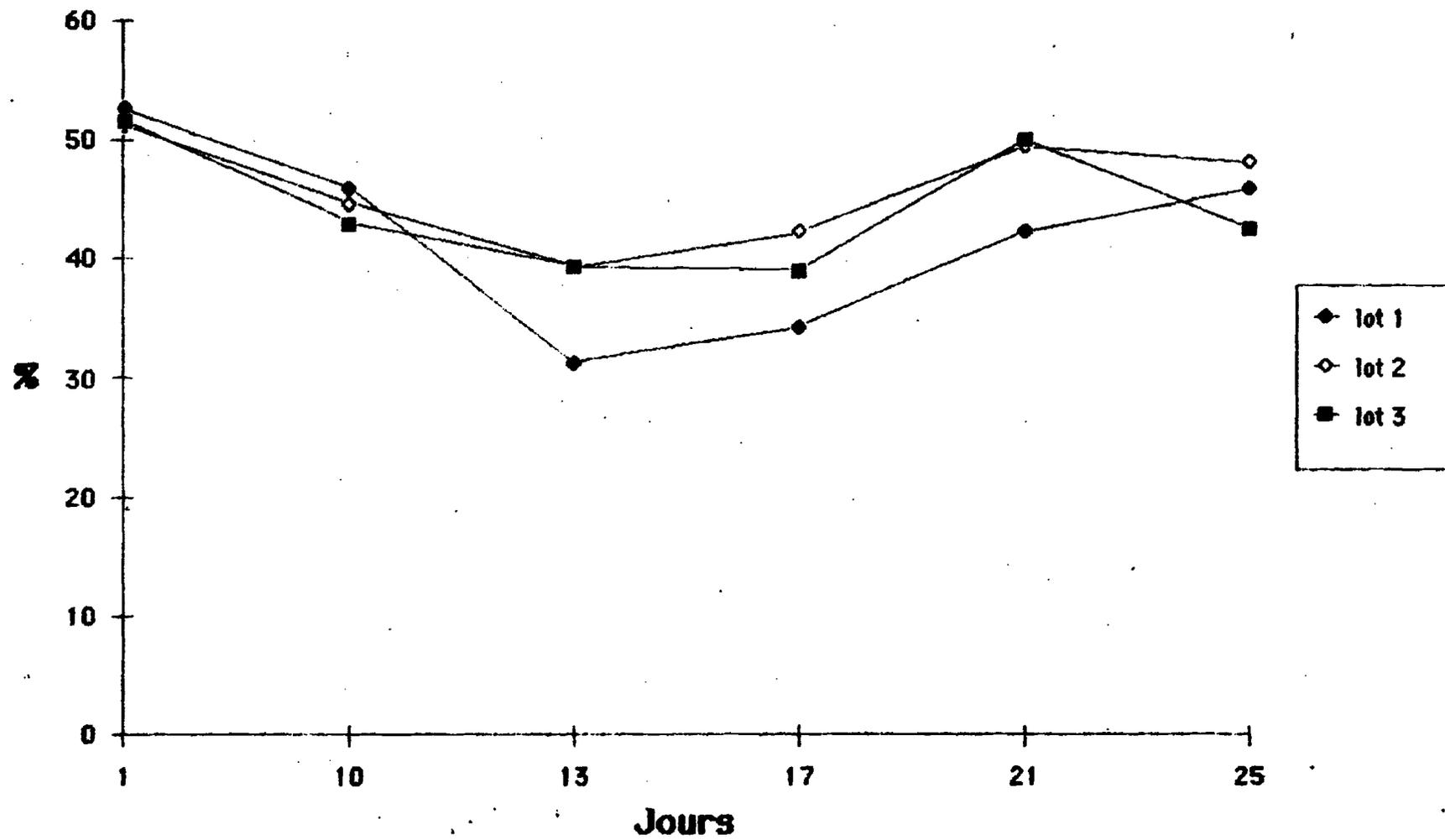


Figure n° 10 : Evolution des Phosphatases
Alcalines(PAL)

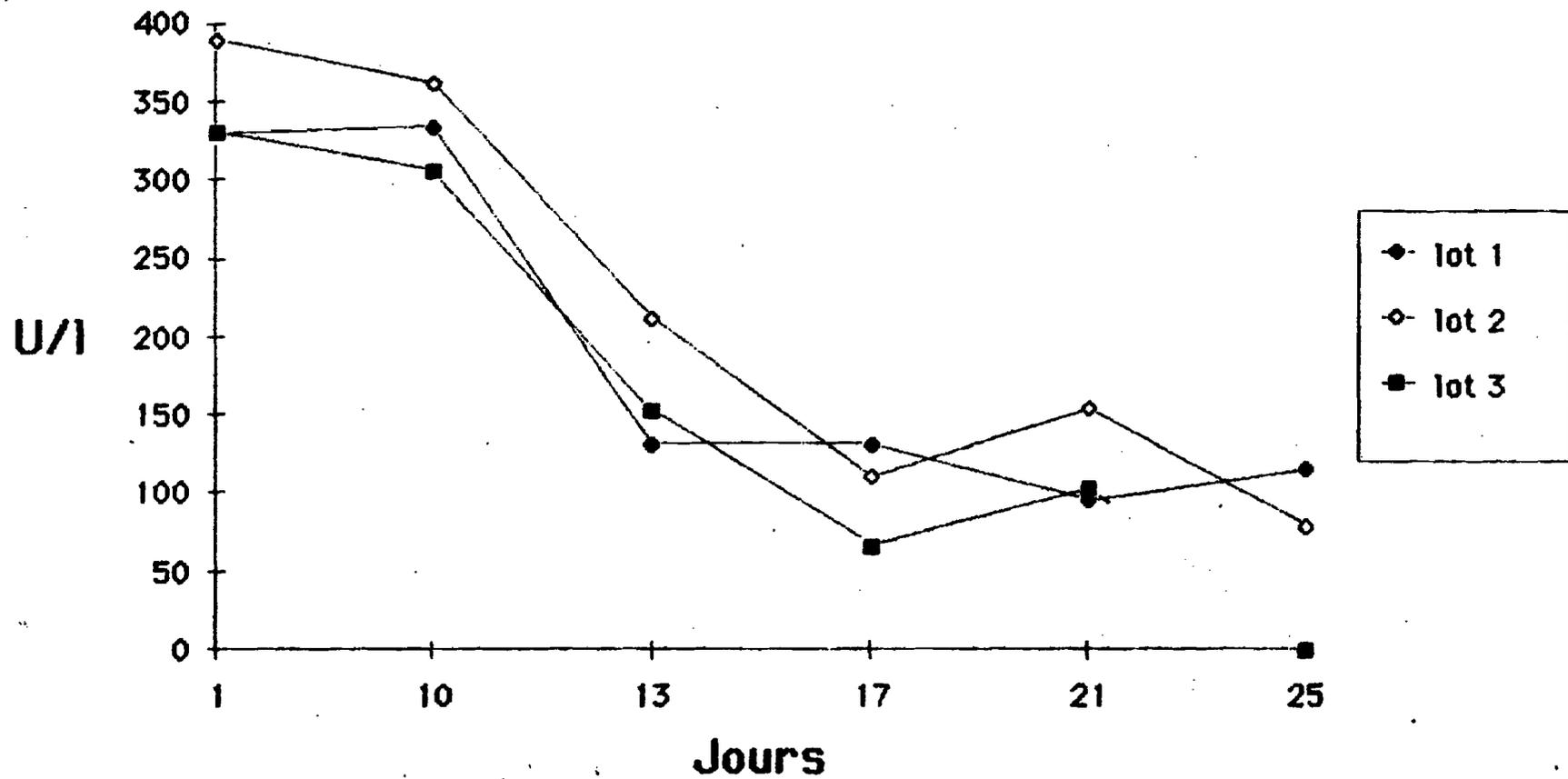


Figure n° 12 : Evolution de la TGO

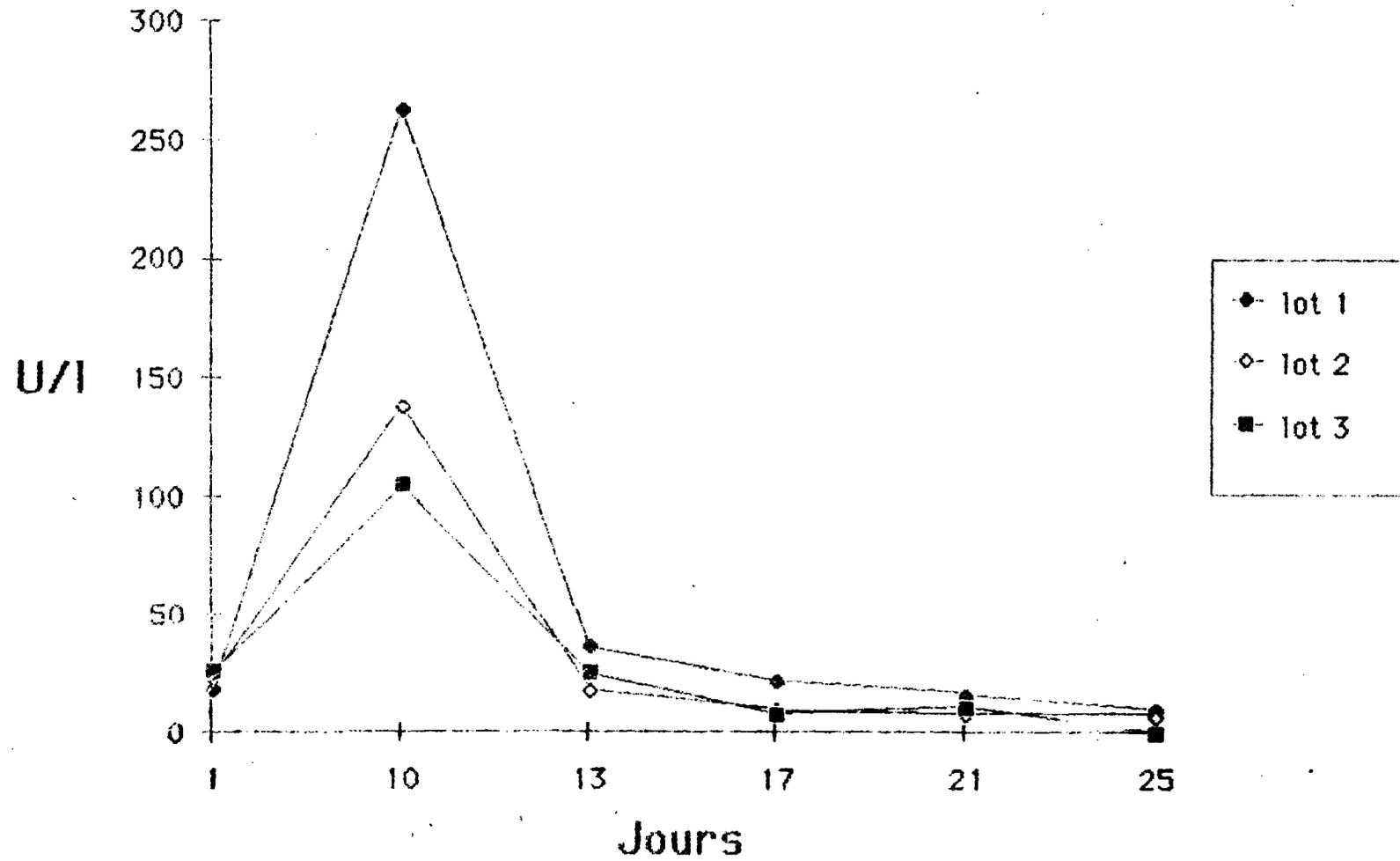


Figure n° 13 : Evolution de la TGP

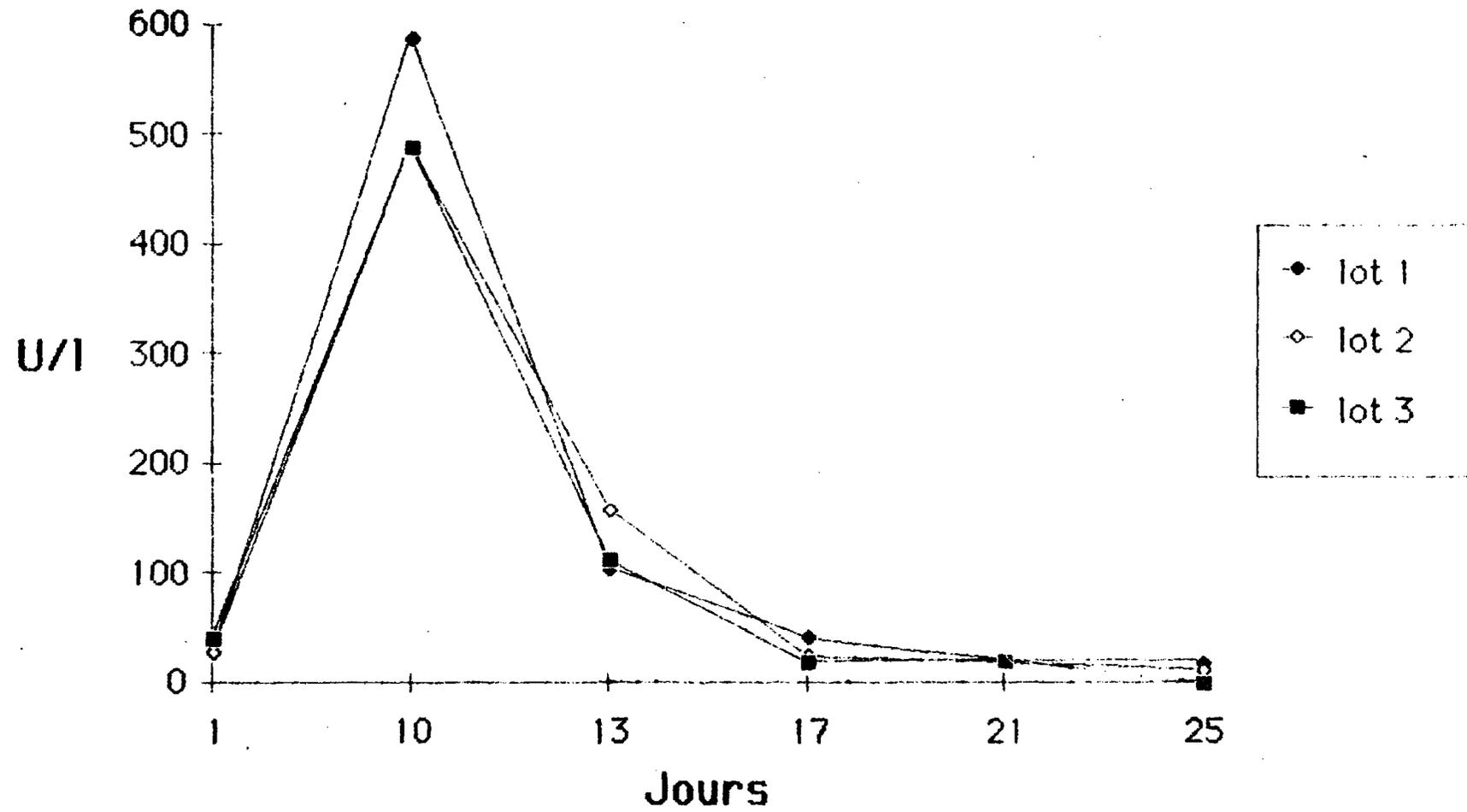
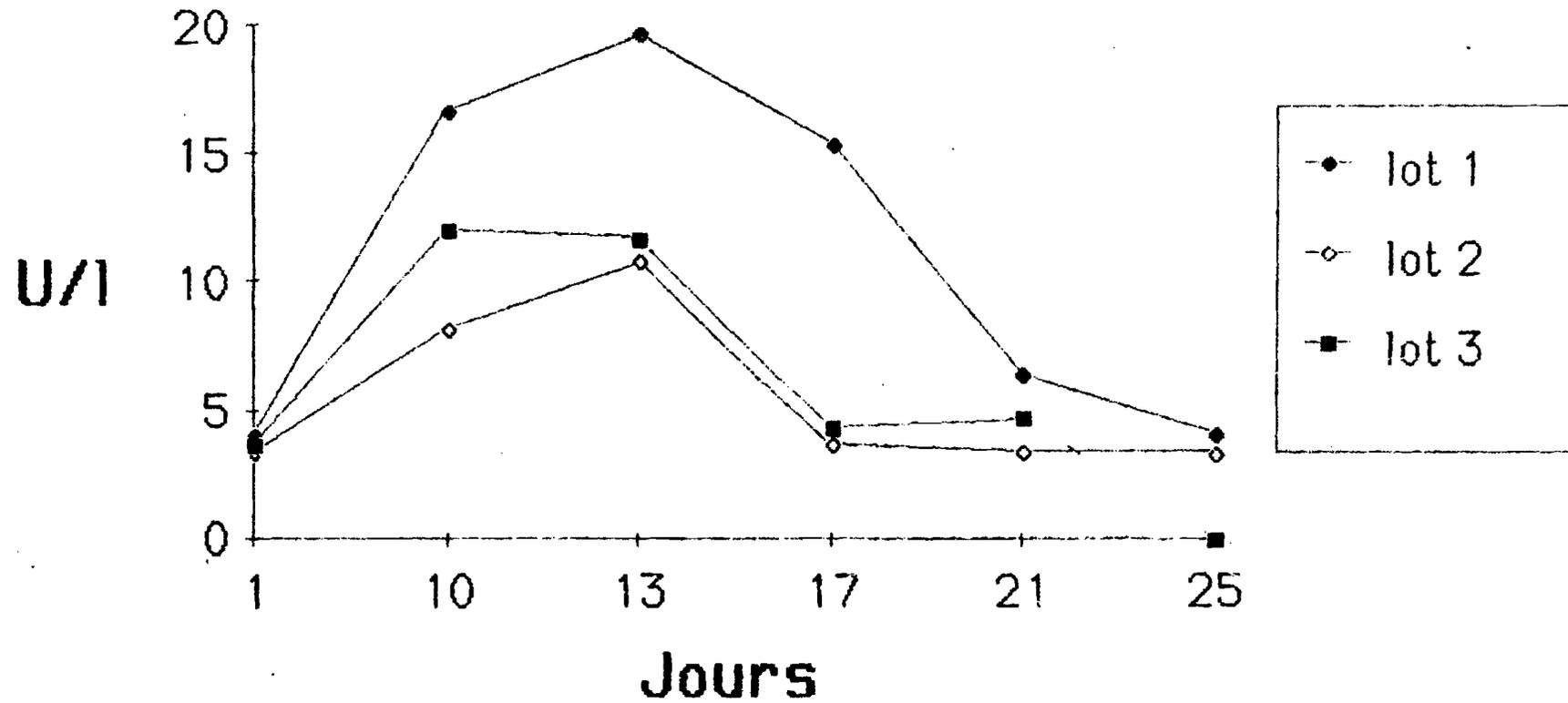


Figure n° 14: Evolution de la GGT



I-D. - ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS

Pour cela, nous utilisons la loi normal ou loi de GAUSS.

Jours	Hématocrite (p.100)	P - A.L u/l	T.G.O. u/l	T.G.P. u/l	γ G.T. u/l
1	4,62	63,97	5,49	5,85	2,28
10	7,41	34,13	13,63	67,89	9,29
13	3,21	51,57	11,57	44,93	3,54
17	7,57	49,20	5,51	18,08	8,09
21	1,15	36,71	10,53	9	3,06
25	1	4	3	4,5	3

Tableau n° 15 : Ecart type des valeurs moyennes Lot I.

Jours	Hématocrite (p.100)	P - A.L u/l	T.G.O. u/l	T.G.P. u/l	γ G.T. u/l
1	2,75	84,60	9,05	14	1,03
10	10,44	118,14	31,98	143,51	1,3
13	5,81	56,06	5,7	68,43	3,27
17	6,63	33,16	3,21	13,37	1,78
21	8,41	62,45	3,21	7,59	1,04
25	5,78	24,03	1,73	4,69	2,18

Tableau n° 16 : Ecart type des valeurs du tableau n° 13 (lot II).

Jours	Hématocrite (p.100)	P - A.L u/l	T.G.O. u/l	T.G.P. u/l	γ G.T. u/l
1	3,07	100,16	11,6	18,08	1,52
10	3,60	35,45	12,98	109,41	2,44
13	3,05	11,93	8,71	47,17	4,18
17	4,35	18,94	4,18	8,74	2,09
21	7,61	43,71	2	7,68	1,2
25	3,53				

Tableau n° 17 : Ecart type des valeurs du tableau 14 (lot III).

Les intervalles de confiance sont donnés par la formule $IC = m \pm T S_m$ (avec $m =$ moyenne, $T =$ coefficient lu sur la table de STUDENT et $S_m =$ erreur standard $= \frac{\Gamma}{\sqrt{n-1}}$)
 Les $T S_m$ des valeurs moyennes sont rassemblés dans les tableaux 18, 19 et 20 :

Jours	Hématocrite (p.100)	P - A.L u/l	T.G.O. u/l	T.G.P. u/l	γ G.T. u/l
1	14,04	73,52	6,01	6,40	2,50
10	22	104,82	41,86	208,51	28,53
13	9,85	158,39	35,53	137,99	10,87
17	23,25	151,11	16,92	55,53	24,84
21	3,53	112,75	32,34	27,64	11,05
25	3,07	12,28	9,21	13,82	9,21

Tableau n° 18 : T.Sm des valeurs moyennes du lot I.

Jours	Hématocrite (p.100)	P - A.L u/l	T.G.O. u/l	T.G.P. u/l	γ G.T. u/l
1	3,02	92,94	9,94	15,38	1,13
10	11,46	129,79	35,13	155,66	1,42
13	6,38	61,59	6,26	75,18	3,59
17	7,28	36,43	3,52	14,68	1,95
21	9,23	68,61	3,52	8,33	1,14
25	6,35	26,40	1,90	5,15	2,39

Tableau n° 19 : T.Sm des valeurs moyennes du lot II.

Jours	Hématocrite (p.100)	P - A.L u/l	T.G.O. u/l	T.G.P. u/l	γ G.T. u/l
1	9,42	307,14	35,62	55,53	4,66
10	11,05	108,88	39,86	336,04	7,49
13	9,36	36,64	26,75	144,87	96,21
17	13,36	58,17	12,83	26,84	6,41
21	23,37	134,25	6,14	23,58	3,68
25	10,84				

Tableau n° 20 : T.Sm des valeurs moyennes du lot III

I-E- DISCUSSION

1.- Le choix des animaux

Les lapins constituent avec les rats, les cobayes et les chiens, les espèces les plus couramment utilisées dans l'étude des hépatoprotecteurs. Ils donnent de bons résultats et représentent ainsi 10 à 20 p.100 des animaux utilisés à cet effet.

L'obtention plus ou moins aisée de lots homogènes de lapins constitue également un critère de choix. Cette facilité d'obtention des animaux est liée au cycle d'élevage court des lapins.

Cependant les lapins sont très sensibles au stress, et les constantes biologiques connaissent d'importantes variations selon le moment de la journée. Pour minimiser ces éléments, les prélèvements ont été effectués avec le plus de calme possible et au même moment de la journée.

2.- Les Prélèvements

Ils ont été réalisés dans des conditions d'aseptie maximum. La centrifugation des prélèvements est effectuée 2 à 3 heures après la prise de sang. Les sérums sont ensuite gardés au congélateur dans l'attente des analyses.

La congélation présente l'avantage de bien conserver les sérums. Elle présente cependant un inconvénient majeur. En effet, la décongélation présente le risque de dénaturation des enzymes (31). Ce risque est cependant limité par une décongélation très progressive.

3 . - Le Protocole expérimental

Trois lots d'animaux ont été constitués. Nous avons ainsi suivi les variations biologiques des animaux intoxiqués et non traités, pris comme témoins, des animaux ayant reçu le *Cocculus pendulus* comme préventif et enfin de ceux qui ont reçu la drogue en curatif.

4.- Les résultats

L'observation des résultats et leur traitement statistique montrent une relative dispersion des valeurs individuelles, ces fluctuations étant liées au caractère propre des animaux.

a) L'hématocrite

Le premier jour de l'expérience, il présente des valeurs de 52,66, 51,25 et 51,625 pour respectivement les lots I, II, III. Ces différences non significatives montrent une certaine homogénéité entre les lots.

Le 10^{ème} jour c'est-à-dire trois jours après l'intoxication, nous observons une baisse de l'hématocrite pour les 3 lots. Cependant ici également la différence n'est pas significative.

Au 13^{ème} jour nous assistons à un décrochement de l'hématocrite du lot I (témoin) et dans une moindre mesure du lot III (traitement curatif) tandis que le lot II garde une valeur voisine de celle du 10^{ème} jour.

Le retour à la normale est lent au niveau du lot I. En effet, pour le lot I, ce n'est qu'au 25^{ème} jour que des valeurs normales sont observées tandis que les lots II et III retrouvent des valeurs normales le 21^{ème} jour.

b) Les Phosphatases alcalines (P.AL) :

La différence entre les valeurs des P.AL. est peu significative durant pratiquement toute la durée de l'expérience. le 13^{ème} jour cependant nous notons une très faible élévation des phosphatases alcalines du lot I.

L'évolution identique des P.AL. des trois lots confirme que seules les cholestases entraînent une augmentation significative de leur valeur. Les hépatites n'entraînent que de très faibles modifications de leurs valeurs sériques (32).

c)- La T.G.O. :

Le 10^{ème} jour c'est-à-dire 72 heures après l'intoxication, nous observons un important pic de la T.G.O. La différence est alors significative entre le lot I et les autres lots chez lesquels on note également une élévation. Cette montée des T.G.O. traduit bien le phénomène de nécrose hépatique.

Le retour à la normale intervient dès J₁₃ c'est-à-dire 6 jours après l'intoxication, ce qui est en conformité avec les évolutions de T.G.O. données par SERE et coll. (37) et KAMSSOULOUM (21).

Ces auteurs situent le pic de la T.G.O. 24 heures après l'intoxication. Le retour à la normale est amorcé dès le 4^{ème} jour suivant l'intoxication.

L'absence de prélèvements 24 heures après l'intoxication est à regretter car ils auraient permis de bien situer le pic de la T.G.O.

Cependant les données indiquent clairement la correction apportée par la drogue. Ainsi à J₁₀ tandis que la valeur du lot I est 15 fois supérieure à la valeur basale, elle est 6 fois supérieure pour le lot II et 4 fois pour le lot III.

d - La T.G.P.

Elle présente également un pic au niveau du 10^{ème} jour où les valeurs sont 25 fois supérieures à la normale. Conformément aux données de la littérature, les valeurs restent supérieures à la normale jusqu'au 17^{ème} jour soit 10 jours après l'intoxication.

L'utilisation de la drogue, que ce soit en préventif ou en curatif, ne modifie pas l'allure générale des T.G.P., les trois courbes (lot I, II, III page 54) étant pratiquement confondues.

e - La γ G.T.

Les pics de la γ G.T. se situent au niveau du 13^{ème} jour, soit 6 jours après l'intoxication. Nous avons alors des valeurs de 19,66 pour le lot I, 10 pour le lot II, et de 12 pour le lot III.

Là également les différences sont significatives entre le lot I et les deux autres lots. De plus, le retour à la normale du lot I témoin n'intervient que le 21^{ème} jour tandis qu'au 17^{ème} jour les lots II et III présentent des valeurs de γ G.T. normales.

Notons que le pic de la γ G.T. se situe au 13^{ème} jour tandis que pour les transaminases il se situe au 10^{ème} jour.

I-F- CONCLUSION

La prise en compte de la γ G.T., de la T.G.O. et de l'hématocrite montre une activité hépatoprotectrice du *Cocculus pendulus*. Cette activité est marquée tant sur le plan curatif que préventif.

La baisse marquée de l'hématocrite du lot I peut également nous faire penser à une activité anti-hémolytique. Malheureusement l'absence du dosage de la bilirubine ne nous permet pas de conclure à ce sujet.

L'observation de la T.G.P. ne montre pas d'action marquée de la drogue tandis que la différence est nette entre la T.G.O. du lot témoin et celle des autres lots. Ce phénomène nous fait penser à une action de la drogue au niveau même des organites cellulaires. En effet, la T.G.P. qui a une localisation intracytoplasmique a une distribution identique pour les trois lots tandis que la T.G.O. qui est surtout localisée dans les organites cellulaires montre une différence nette de valeurs.

La γ G.T. augmente le 13^{ème} jour c'est-à-dire bien après les autres paramètres biochimiques pris en compte.

Cette enzyme est, comme nous l'avons dit, localisée surtout au niveau des canaux biliaires. La correction notée montre l'action de la drogue sur les voies biliaires.

II.-ETUDE HISTOLOGIQUE DE L'ACTION DU *COCCULUS PENDULUS*

II-A-. MATERIEL

1.- *Le matériel animal*

Il est composé de 24 rats des deux sexes et de poids variant entre 140 et 160 g. Ces rats sont répartis en trois lots.

2. - *Le matériel technique et les produits*

- Sonde oesophagienne
- Matériel de chirurgie
- Lyophilisat du *Cocculus pendulus*
- Tétrachlorure de carbone
- Fixateur des prélèvements hépatiques.

II-B - METHODE

1.- *Constitution des lots*

Les animaux sont répartis en trois lots de 8 animaux :

- * Lot A : - du 1^{er} au 16^{ème} jour, 1 ml d'eau distillée
- 5^{ème} et 6^{ème} jours : intoxication au CCl₄.
- * Lot B : - du 1^{er} au 5^{ème} jour, 1 ml d'eau distillée
- 5^{ème} et 6^{ème} jours : intoxication au CCl₄
- du 7^{ème} au 16^{ème} jour, administration du *Cocculus pendulus*: 100 mg/kg.
- * Lot C : - du 1^{er} au 5^{ème} jour, administration de *Cocculus pendulus* : 100 mg/kg
- 5^{ème} et 6^{ème} jours : intoxication au CCl₄
- du 7^{ème} au 16^{ème} jour administration d'eau distillée.

2.- *Obtention de l'hépatite*

Le tétrachlorure de carbone est utilisé comme hépatotoxique selon la technique mise au point par KAMSSOULOUM (21).

L'intoxication est obtenue par administration intrapéritonéale de 0,5 ml/rat, de CCl₄ pur administré en 48 heures. Cela permet d'obtenir une hépatite qui n'est cependant pas brutale et très intense, la récupération se faisant sur 10 jours environ.

3.- Administration de la drogue

Elle se fait à l'aide d'une sonde oesophagienne dans un volume de 1 ml d'eau et à la dose de 100 mg/kg.

4.- Prélèvements hépatiques

Ils sont effectués après sacrifice des rats par saignée.

Les prélèvements sont conservés dans des bocaux avec comme fixateur le formol à 10 p.100.

Les prélèvements hépatiques sont effectués tous les deux jours à partir du 2^{ème} jour d'intoxication. Les coupes histologiques sont observées au microscope.

II-C-. RESULTATS

L'intoxication a entraîné la mort de trois animaux dans le lot A, 2 dans le lot B et 2 dans le lot C.

Dans tous les cas de mortalité, ceux-ci ont été observés après la deuxième injection de CC14.

Jours	Aspect macroscopique du foie	Stéatose	Nécrose	Congestion Vasculaire	Inflammation
0	Zones de nécrose Piquetés hémorragiques	++	+++	++++	++++
2	Décoloré Hypertrophié Zones de nécrose	+++	++++	+++	++++
4	Décoloré Hypertrophié	++	+++++	++++	+++++
6	Légèrement hypertrophié	+	++	++	+++
8	Normal	-	+	+	+
10	Normal	-	+	-	+

TABLEAU n° 21 : Résultats histologiques de l'intoxication par le CC14
(0,25 ml/24 heures x 2 en I.P.).

Jours	Aspect macroscopique du foie	Stéatose	Nécrose	Congestion Vasculaire	Inflammation
0	Zones de nécrose Piquetés hémorragiques	++	+++	++++	++++
2	Décoloré Hypertrophié nécrose	+++	+++	+++	+++
4	Légèrement hypertrophié décoloré	+	++	++	+
6	Subnormal	+	+	+	+
8	Normal	-	-	-	-
10	Normal	-	-	-	-

TABLEAU n° 22 : Résultats histologiques de la recherche de l'action thérapeutique du *Cocculus pendulus*.

Jours	Aspect macroscopique du foie	Stéatose	Nécrose	Congestion Vasculaire	Inflammation
0	Hypertrophié Hémorragique Zones de nécrose	++	+++	+++	++
2	Zones de décoloration légère hypertrophie	+	++	++	+
4	Légère hypertrophié	+	+	+	+
6	Normal	+	-	-	-
8	Normal	-	-	-	-
10	Normal	-	-	-	-

TABLEAU n° 23 : Résultats histologiques de la recherche de l'action préventive du *Cocculus pendulus*

II-D.- INTERPRETATION DES RESULTATS

L'intoxication aiguë des rats donne pour le lot A, c'est-à-dire le lot témoin, des lésions qui atteignent leur maximum le 4^{ème} jour après l'intoxication. Ces lésions sont des lésions de désorganisation des travées hépatiques, de nécrose qui sont aussi bien centrolobulaires que périlobulaires, de congestion vasculaire et d'inflammation.

Les inflammations observées sont à granulome inflammatoire (lymphocytes et histiocytes) intralobulaire.

Cependant, ces lésions bien qu'importantes, ne sont pas irréparables, étant donné que le foie présente des zones indemnes.

L'action directe du toxique entraîne les premières lésions hépatiques qui, dans certains cas, entraînent la mort. La désorganisation des travées hépatiques et la congestion vasculaire peuvent être à l'origine d'une obstruction à l'entrée des nutriments et de l'oxygène, entraînant l'aggravation de ces lésions.

L'arrêt de l'élimination des déchets hépatiques est également un élément d'aggravation des lésions.

Au niveau du lot B, les lésions histologiques de départ sont les mêmes que celles du lot A. Cependant elles n'évoluent pas au delà de deux jours. Elles regressent dès le 4^{ème} jour pour disparaître le 8^{ème} jour. Le phénomène d'aggravation des lésions, observé au niveau du lot A à J₄ ne s'observe pas dans le lot B. La réparation des lésions intervient donc avant la réparation physiologique.

Le lot C, présente des lésions d'intensité moins importante. La protection conférée par l'administration préventive de la drogue, atténue les phénomènes de nécrose et de congestion vasculaire. Les lésions regressent rapidement et la réparation intervient dès le 6^{ème} jour.

CONCLUSION GENERALE

Parmi les plantes de la pharmacopée traditionnelle jouissant d'une bonne réputation figure, incontestablement le *Cocculus pendulus*. C'est un arbuste lianescent volubile recouvrant la cime des arbustes et atteignant ainsi 12 à 15 m de haut. Il appartient à la famille des MENISPERMACEES et est utilisé par les tradithérapeutes comme hépatoprotecteur, anti-ictérique, diurétique, aphrodisiaque et tonique général.

Cette étude utilisant des extraits lyophilisés de racines, a porté sur les propriétés hépatoprotectrices. Des tests préliminaires nous ont permis de constater plusieurs faits :

1.- Le *Cocculus pendulus* est doué d'une action toxique. Cet effet a été mis en évidence sur des rats . La dose létale médiane observée est de 3,86 g/kg. L'administration sur 5 jours de la drogue à des doses relativement élevées (0,3g/kg) entraîne des lésions hépatiques.

2.- Le *Cocculus pendulus* est doué d'une activité anti-bactérienne. La mise en évidence de cette activité a été réalisée sur des cultures de *Staphylococcus aureus* par la méthode des disques.

3.- Le *Cocculus pendulus* est doué d'une activité cholérétique, activité qui croît avec la dose jusqu'à 100 mg/kg de poids vif. A partir de cette dose nous assistons à une baisse de cette activité cholérétique. La bile recueillie après administration de la drogue est d'une couleur beaucoup plus foncée. Cela pourrait être lié à l'élimination de la drogue par le foie ou alors à l'effet cholérétique vrai.

L'action toxique de la plante sur le foie, son action anti-bactérienne et son association avec des plantes à action anti-ictérique et hépatoprotectrice nous ont amené à nous poser des questions sur l'action hépatoprotectrice réelle.

Cet effet a alors été étudié sur des rats et sur des lapins. Cette étude, nous a permis d'évaluer l'action de la drogue tant sur le plan curatif que sur le plan préventif.

Ainsi, des rats intoxiqués par le Tétrachlorure de carbone (CCl₄) après avoir reçu le *Cocculus pendulus* montrent des lésions histologiques beaucoup moins marquées que celles du lot témoin qui ne reçoit que l'hépatotoxique. Ces lésions, qui sont des lésions de stéatose et de congestion sont également atténuées chez le lot recevant la drogue en curatif.

Ces résultats histologiques ont été confirmés par des tests biochimiques. Les phosphatases alcalines, la gammaglutamyl transférase (γ.G.T.) et les transaminases ont été dosées. De plus l'hématocrite a été réalisé.

La T.G.O., la γ.G.T. et l'hématocrite ont montré une action nette de la drogue qui, administrée en préventif, réduit l'intensité des désordres biochimiques et, en curatif, évite l'aggravation de ceux-ci.

Au total, cette étude préliminaire nous a permis de comprendre l'intérêt des tradipraticiens pour cette plante. Elle nous a permis de dégager un certain nombre de propriétés du "sangol". Et il serait intéressant que des études approfondies soient menées sur chacune des propriétés exactes de cette plante, afin de maîtriser les différents mécanismes responsables des actions de la drogue.

Cela permettra une quantification de l'unité de prise, une standardisation des méthodes de préparation et de conservation des préparations, propices à une large diffusion et une large utilisation du *Cocculus pendulus* Diels.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAZIN S., BARNOUIN J., LE GARF G.

Utilisation des hépatoprotecteurs en élevage bovin : 2 : essai d'une préparation injectable administrée à des taurillons en fin de période d'engraissement.
Bulletin Technique CRZV Theix, INRA : 1985 (59) pp. 57-60.

2. BARONE R.

Anatomie comparée des mammifères domestiques.
Lyon : E.N.V., 1986.- T3, 876 p. ill.

α 3. BAUSSIER M.

L'Exploration de la fonction hépatique chez les bovins : étude spéciale de l'épreuve à la B.S.P.
Thèse : Médecine vétérinaire : Alfort : 1980 ; 33

γ 4. BENHAMOU J.P., SARLES A., GEROLAMI A.

Foie, pancréas et voies biliaires
Paris : Flammarion, 1972 . - 181 p .

5. BERHAUT J.

Flore du Sénégal. 2ème édition
Dakar : Clairafrique, 1967 . - 485 p .

6. BOUM B.

Contribution à l'étude pharmacologique et chimique des écorces de *Carica papaya* .
Thèse : ès science pharmaceutiques : Paris, 1988 ; 79 .

7. BOURIN M.

Pharmacologie générale et pratique.
Paris : Ellipses, 1979.- 94 p.

8. CARRAZ G., BERIEL H., BOITARD M.

Pharmacodynamie spéciale: médicaments des systèmes endocriniens, du système digestif, les diurétiques.
Paris : Ellipses, 1984 . - 324 p .

9. CHADEFAUD M., EMBERGER L.

Traité de botanique systématique.
Paris : Masson et Cie, 1960 . - T2 - 1540 p .

10 . COLES E. H.

Le laboratoire en médecine vétérinaire.
Paris : Vigot et Frères, 1979 . - 641 p .

11. CRETE P.
Précis de botanique.
Paris : Masson, 1959.- T2 - 431 p.

12. DELARVE J., LAUMONIER R.
Anatomie pathologique.
Paris : Flammarion, Médecine - Sciences, 1969.- T2 - pp. 957-1992.

13. DIALLO H.
Contribution à l'étude des propriétés cholérétiques et diurétiques de *Boerhaavia diffusa* (Nyctaginacées).
Thèse : Médecine Vétérinaire : Dakar, 1983 - 17 .

14. DIAW L.
Automatisation d'un laboratoire hospitalier.
Thèse : Pharmacie : Dakar, 1987 - 19.

15. DIAW M. M .
Contribution à l'étude de l'effet hépatoprotecteur du *Cochlospermum tinctorium* A Rich (Cochlospermacées) .
Thèse : Médecine Vétérinaire : Dakar, 1982-4.

16. GENOUX P.
Pharmacodynamie générale et thérapeutique vétérinaire.
2ème édition revue et corrigé.
Gembloux : Duculot, 1971. - 562 p . ill.

17. GENTIL F.
L'Ornithine carbamoyl transférase: Méthode de dosage.
Intérêt en pathologie.
Thèse : Médecine ; Lille, 1965 .

18. HERMANN J., CIER J.F.
Précis de physiologie : digestion, excrétion urinaire, muscle, nerf.
Paris : Masson, 1980.- 2- 349 p.

19. HOFFMAN G.
Les Animaux de laboratoire.
Paris : Vigot et Frères, 1963 . - 288 p . ill.

- 20 . JONES T . C ., HUNT R . C ., SMITH H . A .
Veterinary pathology.
Philadelphie : Lea and Febiger, 1972.- 1521 p . ill.

9
21. KAMSSOULOUM

Contribution à l'étude de l'action hépatoprotectrice de *Tinospora bakis* (Miers) Ménispermacées (Arguments biochimiques, histologiques et pharmacologiques)
Thèse : Pharmacie : Dakar, 1984.- 126.

22. KERHARO J.

Les drogues remarquables de la pharmacopée sénégalaise. Sur deux Ménispermacées : le Sangol (*Cocculus pendulus Diels*) et le Bakis (*Tinospora bakis Miers*).

Emploi en Médecine traditionnelle, chimie et pharmacologie.

Médecine d'Afrique Noire, 1969, (8 - 9) : 665-668.

23. KERHARO J., ADAM J. G.

La pharmacopée sénégalaise traditionnelle : plantes médicinales et toxiques.

Paris : Vigot et Frères, 1974 . - 1011 p .

24. LAMOTTE M.

Initiation aux méthodes statistiques en biologie. 2^{ème} édition 2^{ème} tirage.

Paris : Masson et Cie, 1967.- 366 p.

25 . LEE J. A ., ATKINSON R. S .

Vademecum d'anesthésie.

Paris : Maloine S.A., 1975.- 967 p.

26. LELLOUCH L., LAZAR D.

Méthode statistique en expérimentation biologique.

Paris : Flammarion Médecine, 1974 . - 283 p .

27. LOUISOT P.

Biochimie générale et médicale.

Villeurbanne : Simep, 1980 . - T3- 698 p .

28. MAGAT A.

Dose létale médiane ou DL₅₀.

Les cahiers de médecine vétérinaire, 1977, XLVI (2) : pp. 106-113.

29. MESSONIER E., ROUSSEAU P.

Les tests enzymatiques dans l'exploration fonctionnelle du foie chez les bovins.

Communication IX^{ème} Congrès International sur les maladies du bétail, Paris : 1976 .

30 . OUEDRAOGO G . A .

Contribution à la connaissance des valeurs sériques des enzymes du Zébu Gobra (P.A.L., T.G.D., T.G.O., G.G.T., L.D.H.).

Thèse: médecine vétérinaire: Dakar: 1986; 16.

31. PODA G.
Enzymologie et sémiologie du foie des animaux domestiques : étude bibliographique chez le chien, le cheval, le bovin et les petits ruminants .
Thèse : Médecine vétérinaire : Dakar : 1984; 8.
32. ROUSSEAU P. A. J. ✓
Intérêt diagnostique du dosage de certains enzymes plasmatiques en pathologie hépatique bovine. Etude bibliographique et expérimentale.
Thèse : Médecine vétérinaire: Alfort: 1978; 89.
33. RUCKEBUSCH Y.
Physiologie, pharmacologie et thérapeutique animale.
Paris : Maloine S.A., 1977.- 611 p.
34. SAMSON W.
Physiologie appliquée à la médecine. 2^{ème} édition revue et corrigée.
Paris : Flammarion Médecine - Sciences, 1980.- 668 p.
35. SCHWARTZ D.
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. 3^{ème} édition
Paris : Flammarion Médecine - Sciences, 1980.- 318 p.
36. SCOTTALLEN R.
Carbohydrate metabolism, lipid metabolism, protein metabolism. (327-346).
In Dukes' physiology of domestic animals, Ninth edition.
London : Meloin J. Swenson, 1977.
37. SERE A., DIAW M., ASSANE M., BA A.C., GAYE O.
Action hépatoprotectrice des extraits lyophilisés de *Cochlospermum tinctorium* A. Rich.
Communication VII^{èmes} Journées médicales d'Abidjan : 1986.
38. THIOMBIANO A.
Contribution à l'étude hépatoprotectrice de *Cochlospermum tinctorium* A. Rich (Cochlospermaceae).
Thèse : Pharmacie : Dakar, 1984 ; 36.
39. TROUPON G.
Monographie des ménispermacées africaines.
Bruxelles : Académie royale des sciences d'Outre-mer, classe de sciences naturelles et médicale, 1962 . - Vol. 13 . 312 p . 31 Fig.
40. VALETTE G.
Précis de pharmacodynamie.
Paris : Masson, 1972 . - 686 p .

SERMENT DES VETERINAIRES DIPLOMES DE DAKAR

"Fidèlement attaché aux directives de Claude BOURGELAT, fondateur de l'Enseignement Vétérinaire dans le monde, je promets et je jure devant mes maîtres et mes aînés :

- D'avoir en tous moments et en tous lieux le souci de la dignité et de l'honneur de la profession vétérinaire.**
- D'observer en toutes circonstances les principes de correction et de droiture fixés par le code déontologique de mon pays.**
- De prouver par ma conduite, ma conviction, que la fortune consiste moins dans le bien que l'on a, que dans celui que l'on peut faire.**
- De ne point mettre à trop haut prix le savoir que je dois à la générosité de ma patrie et à la sollicitude de tous ceux qui m'ont permis de réaliser ma vocation.**

QUE TOUTE CONFIANCE ME SOIT RETIREE S'IL ADVIENNE QUE JE ME PARJURE"

Le Candidat

VU

LE DIRECTEUR
de l'Ecole Inter-Etats des
Sciences et Médecine Vétérinaires

LE PROFESSEUR RESPONSABLE
de l'Ecole Inter-Etats des Sciences et
Médecine Vétérinaires

VU

LE DOYEN
de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie

LE PRESIDENT DU JURY

VU et permis d'imprimer _____

DAKAR, le _____

LE RECTEUR, PRESIDENT DE L'ASSEMBLEE DE L'UNIVERSITE DE DAKAR