



HAL
open science

Sarcocephalus latifolius (Sm.) Bruce : études botanique, chimique et pharmacologique

Louis Plassart

► **To cite this version:**

Louis Plassart. Sarcocephalus latifolius (Sm.) Bruce : études botanique, chimique et pharmacologique. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01158031

HAL Id: dumas-01158031

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01158031>

Submitted on 29 May 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

N°

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 21 avril 2015

par

PLASSART Louis

Né le 3 octobre 1989 à Rouen

***Sarcocephalus latifolius (Sm.) Bruce : Etudes botanique,
chimique et pharmacologique***

Président du jury : *SEGUIN Elisabeth, professeur*

Membres du jury : *GROULT Marie-Laure, maître de conférences*

RUCAR Marie-Agnès, docteur en pharmacie

GUIRIEC Bénédicte, docteur en pharmacie

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

N°

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 21 avril 2015

par

PLASSART Louis

Né le 3 octobre 1989 à Rouen

***Sarcocephalus latifolius* (Sm.) Bruce : Etudes botanique,
chimique et pharmacologique**

Président du jury : *SEGUIN Elisabeth, professeur*

Membres du jury : *GROULT Marie-Laure, maître de conférences*

RUCAR Marie-Agnès, docteur en pharmacie

GUIRIEC Bénédicte, docteur en pharmacie

Remerciements

A Madame le Professeur Elisabeth Seguin,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail. Je tiens à exprimer ma gratitude pour l'aide et les conseils que vous m'avez apporté ainsi que le temps que vous m'avez consacré.

A Madame le Professeur Marie-Laure Groult,

Je vous remercie pour votre aide et pour votre contribution à ce travail ainsi que d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Mesdames Marie-Agnès Rucar et Bénédicte Guiriec,

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de juger ce travail.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>sumombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCO	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Maité NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Table des matières

Liste des tableaux	16
Liste des figures	17
Glossaire	20
Introduction	21
Première partie : Étude botanique de <i>Sarcocephalus latifolius</i> (Sm.) Bruce	23
1. La famille des Rubiaceae	23
1.1. Position systématique.....	23
1.2. Répartition géographique.....	23
1.3. Caractères botaniques.....	24
a) Appareil végétatif.....	24
b) Appareil reproducteur.....	24
2. Le genre <i>Sarcocephalus</i> et l'espèce <i>S.latifolius</i> (Sm.) Bruce	25
2.1. Historique nomenclatural.....	25
2.2. Description du genre.....	26
2.3. L'espèce <i>Sarcocephalus latifolius</i>	27
a) Nomenclature.....	27
b) Répartition géographique de <i>Sarcocephalus latifolius</i>	31
c) Description botanique de <i>Sarcocephalus latifolius</i>	33
d) Écologie.....	36
e) Utilisations.....	37
Deuxième partie : Utilisations en médecine traditionnelle de <i>Sarcocephalus latifolius</i> (Sm.) Bruce	39
1. Racines	39
2. Feuilles	42
3. Fruits	43
4. Écorces de tronc (de tige)	43
5. Sèves des tiges	44
6. Autres indications et associations de plusieurs organes	45
7. Études ethnobotaniques de <i>Sarcocephalus latifolius</i>	45
Troisième partie : Étude chimique de <i>Sarcocephalus latifolius</i> (Sm.) Bruce	48

1. Composition chimique des différents organes de <i>S.latifolius</i> (Sm.) Bruce	48
1.1. Composition chimique et nutritionnelle des feuilles et des fruits de <i>S.latifolius</i>	48
1.2. Composition chimique des écorces de racines et du tronc.....	58
2. Triterpènes et stérols	62
3. Flavonoïdes	64
4. Alcaloïdes	65
4.1. Alcaloïdes indoliques.....	65
4.2. Découverte du tramadol.....	75

Quatrième partie : Etude pharmacologique et toxicologique de *Sarcocephalus latifolius* (Sm.) Bruce.....81

1. Etudes pharmacologiques	81
1.1. Action anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique.....	81
1.2. Activités diverses sur le système nerveux central.....	90
1.3. Effets sur la tension artérielle.....	96
1.4. Activités métaboliques.....	99
a) Effets sur la glycémie.....	99
b) Effets sur le cholestérol.....	99
1.5. Effets sur la reproduction.....	100
1.6. Activité cytotoxique et antiproliférative.....	103
1.7. Effets sur le stress oxydant.....	104
1.8. Activités antiparasitaires.....	108
a) Activité antimalarique.....	108
b) Activité contre les parasites gastro-intestinaux.....	112
c) Activité antileishmaniale.....	115
1.9. Activité antivirale.....	117
1.10. Activités antimicrobiennes.....	118
1.11. Activité anti-diarrhéique.....	122
1.12. Activité hépatoprotectrice.....	122
2. Études toxicologiques	123
2.1. Études de toxicité aiguë.....	124
a) Détermination de la dose létale DL ₅₀	124
b) Paramètres biologiques.....	125
2.2. Études de toxicité subchronique.....	127
2.3. Mutagénicité.....	129
2.4. Cardiotoxicité.....	131

Conclusion..... 132

Bibliographie..... 133

Liste des Annexes..... 141

Annexe I..... 142

Tramadol : Résumé des caractéristiques du produit (Dorosz 2015, 34 ^{ème} édition).....	142
Annexe II	144
Article extrait du journal <i>Slate</i> (publié le 26/09/2013).....	144
Annexe III	146
Article extrait du journal <i>Le Figaro</i> (publié le 30/09/2013).....	146
Serment de Galien	148

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différences entre les genres <i>Nauclea</i> et <i>Sarcocephalus</i>	27
Tableau 2 : Utilisation de <i>S.latifolius</i> dans le traitement des troubles menstruels.....	46
Tableau 3 : Glucides totaux et sucres simples du fruit de <i>Sarcocephalus latifolius</i>	49
Tableau 4 : Teneurs en vitamine C et acidité.....	49
Tableau 5 : Composition globale du fruit de <i>S.latifolius</i>	50
Tableau 6 : Composition en macro-éléments du fruit de <i>S.latifolius</i>	51
Tableau 7 : Composition en micro-éléments du fruit de <i>S.latifolius</i>	52
Tableau 8 : Composition des feuilles et des fruits de <i>S.latifolius</i>	53
Tableau 9 : Composition en minéraux et en vitamines A et C.....	53
Tableau 10 : Teneurs en différents types de métabolites secondaires contenues dans les feuilles et les fruits de <i>S.latifolius</i>	54
Tableau 11 : Composition chimique du fruit en divers phyto-éléments.....	56
Tableau 12 : Composition globale des écorces de racines et du tronc.....	59
Tableau 13 : Analyse phytochimique des écorces des racines et du tronc.....	59
Tableau 14 : Composition en vitamines des écorces de racines et du tronc.....	59
Tableau 15 : Résultats des réactions de caractérisation de diverses familles chimiques.....	61
Tableau 16 : Effets d'un extrait des racines de <i>S.latifolius</i> sur la pression sanguine de rats hypertendus.....	97
Tableau 17 : Effets des fruits de <i>S.latifolius</i> chez le rat sur quelques paramètres biochimiques.....	100
Tableau 18 : Activité anti-plasmodiale et étude de la cytotoxicité sur cellules L-6 et MRC-5.....	111
Tableau 19 : Activité antiplasmodiale <i>in vitro</i> contre la souche W2 et cytotoxicité contre les monocytes humains K562S.....	111
Tableau 20 : Activités anti-leishmaniose et toxicité macrophagique des extraits de <i>Sarcocephalus latifolius</i>	116

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition géographique des Rubiaceae.....	24
Figure 2 : Genres et espèces de la sous-tribu des Naucleinae.....	25
Figure 3 : Planche botanique de <i>Sarcocephalus latifolius</i>	29
Figure 4 : Planche botanique de <i>Sarcocephalus latifolius</i>	30
Figure 5 : Planche d'herbier de <i>Sarcocephalus latifolius</i>	31
Figure 6 : Répartition géographique de <i>Sarcocephalus latifolius</i>	32
Figure 7 : Carte d'Afrique centrale.....	32
Figure 8 : <i>Sarcocephalus latifolius</i>	33
Figure 9 : <i>Sarcocephalus latifolius</i>	34
Figure 10 : Feuilles de <i>Sarcocephalus latifolius</i>	34
Figure 11 : Fleurs de <i>Sarcocephalus latifolius</i>	35
Figure 12 : Fruits de <i>Sarcocephalus latifolius</i>	36
Figure 13 : Tige arborescente.....	37
Figure 14 : Tige rampante.....	37
Figure 15 : Racines jaune clair.....	37
Figure 16 : Racines blanches.....	37
Figure 17 : Fruit de <i>S. latifolius</i>	48
Figure 18 : Intérieur du fruit de <i>S. latifolius</i>	48
Figure 19 : Composition du fruit en quelques vitamines.....	50
Figure 20 : Concentrations moyennes en minéraux et métaux lourds des feuilles de <i>S. latifolius</i>	56
Figure 21 : Screening phytochimique des fruits de <i>S. latifolius</i>	57
Figure 22 : Composition en polyphénols des feuilles et des fruits.....	58
Figure 23 : Acide bétunilique.....	64

Figure 24 : Structure indolique.....	65
Figure 25 : Structure quinolizidinique.....	65
Figure 26 : Structure de l'angustine, de l'angustoline, de la nauléfine et de la nauléfine.....	65
Figure 27 : Strictosamide ou isovincoside lactame.....	66
Figure 28 : Naulafine.....	67
Figure 29 : Nauloline.....	67
Figure 30 : 3 α -dihydrocadambine.....	67
Figure 31 : Cadambine.....	68
Figure 32 : Nauléidinal.....	68
Figure 33 : épi-19 Nauléidinal.....	69
Figure 34 : Nauléfoline.....	69
Figure 35 : Nauléchine.....	70
Figure 36 : Nauléfolinine.....	70
Figure 37 : Nauléamide A et B.....	71
Figure 38 : Nauléamide C.....	71
Figure 39 : Nauléamide D.....	72
Figure 40 : Nauléamide E.....	72
Figure 41 : Tétrahydrodésoxycordifoline.....	72
Figure 42 : Nauléamide F.....	73
Figure 43 : Latifoliamide A.....	73
Figure 44 : Latifoliamide B.....	74
Figure 45 : Latifoliamide C.....	74
Figure 46 : Latifoliamide D.....	75
Figure 47 : Latifoliamide E.....	75
Figure 48 : Structure moléculaire du tramadol.....	76

Figure 49:Activité antioxydante des extraits aqueux des feuilles et des fruits sur le radical DPPH.....	107
Figure 50 : Activités antioxydantes des feuilles et des fruits mesurées par les tests FRAP, TEAC et ORAC.....	108
Figure 51 : Activité spasmolytique exprimée en pourcentage d'inhibition des contractions induites par l'Ach et le Kcl.....	113
Figure 52 : Toxicité du fruit sur certains paramètres hématologiques.....	128

GLOSSAIRE

Actinomorphe : Se dit d'une fleur qui présente une symétrie radiaire.

Alternipétale : Qualifie des étamines en position alterne vis à vis des pétales.

Aneugénique : Se dit d'un agent qui provoque des anomalies dans le nombre de chromosomes.

Aptère : Qui ne possède pas d'ailes.

Basionyme : Désigne le premier nom scientifique accordé à un taxon, celui de sa description.

Blennorragie : Autre appellation de la gonorrhée, infection due au gonocoque.

Carène : Désigne toute saillie sur le dos d'un organe ayant la forme d'une carène d'un bateau.

Clastogénique : Se dit d'un agent qui provoque des cassures de chromosomes.

CLHP : Chromatographie en phase liquide à haute performance.

Domatie : Structure particulière produite par un végétal qui est sous l'influence d'un symbionte. Par exemple, une mycorhize, des nodosités ou encore la galle.

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle.

Emménagogue : Qui favorise ou provoque la menstruation.

Funicule : Cordon qui rattache l'ovule d'une plante au placenta de l'ovaire, et par lequel est acheminée la nourriture destinée à l'embryon.

Inerme : Qui ne porte pas d'épines ou d'aiguillons.

Isostémone : Se dit des fleurs dont les étamines sont en même nombre que les sépales ou les pétales.

Marginé : Qui est muni d'un bord (syn: bordé).

NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique.

Pubérulent : Couvert d'un duvet court, peu abondant. Si le duvet est abondant, on dit alors pubescent.

Sarmenteux : Ayant besoin d'un support pour se développer. Subsarmenteux signifiant presque sarmenteux.

Taie de l'œil : Opacité plus ou moins étendue de la cornée, souvent cicatricielle.

Verticille : Ensemble d'organes, tels que fleurs ou feuilles, disposés en cercle autour d'un axe.

INTRODUCTION

Un grand nombre de médicaments utilisés à travers le monde dérive directement par extraction ou indirectement par hémisynthèse, des plantes. Ainsi certains médicaments de synthèse dérivent eux-mêmes d'un composé bioactif contenu dans les plantes et reproduit à la suite par synthèse. Il y aurait environ 28 % des médicaments utilisés dans le monde qui seraient en réalité plus ou moins d'origine végétale (Arome et Chinedu, 2013). L'origine naturelle revendiquée de ces médicaments leur donne ainsi la réputation d'être plus sûrs et meilleurs que les médicaments dits "chimiques". Il est estimé qu'environ 80 % de la population mondiale utilise cette médecine traditionnelle à base de plantes pour le traitement de diverses maladies comme le paludisme, la fièvre typhoïde, les douleurs, le diabète...(Dike *et al*, 2012). La phytothérapie peut effectivement être un bon moyen de traiter de nombreuses maladies avec moins d'effets secondaires que les médicaments classiques (Arome et Chinedu, 2013).

De nombreuses plantes utilisées telles qu'à l'état naturel par les tradithérapeutes se sont révélées réellement efficaces telle que le quinquina, la belladone ou l'aloès. Des principes actifs ont été isolés à partir de ces plantes par des méthodes d'extraction tels que la quinine de Cinchona, la réserpine de *Rauwolfia vomitoria* ou la morphine du Pavot (Abiodun *et al*, 2007).

Ainsi donc les plantes constituent une ressource très importante en substances thérapeutiques. La flore africaine est particulièrement riche en plantes médicinales que les populations locales connaissent et utilisent. Ainsi il a été rapporté qu'il existerait environ 300000 espèces de plantes médicinales et que seulement 10 % ont été étudiées d'un point de vue phytochimique et pharmacologique (Dike *et al*, 2012 ; Newman et Cragg, 2012).

Sarcocephalus latifolius est un arbuste vivant en Afrique subsaharienne, connu depuis longtemps en médecine traditionnelle africaine. Il est prescrit par les médecins du pays pour de nombreuses maladies telles que le paludisme, la fièvre, les douleurs, les infections ou même comme vermifuge chez les animaux de la ferme. Il a donc ainsi fait l'objet de nombreuses études scientifiques depuis de longues années, tant au niveau botanique, phytochimique et pharmacologique. Mais c'est en 2013 que cet arbuste africain se fit connaître du grand public avec la découverte par une équipe française de Grenoble de la présence d'un médicament de synthèse, le tramadol, dans ses écorces de racines à une concentration intéressante.

Cette découverte est ainsi presque inédite dans le monde végétal, car c'est la première fois que l'on

retrouve, tout au moins à une concentration non négligeable, la présence d'un médicament déjà synthétisé par l'homme dans les années 1970. Jusqu'à maintenant, c'était l'homme qui généralement utilisait les molécules naturelles (telle que la morphine) pour synthétiser des dérivés plus actifs. Les Africains se soignaient donc déjà, sans le savoir, avec un médicament vendu dans le monde entier.

Ceci est ainsi bien une preuve supplémentaire que la nature est une immense source de molécules à potentiel thérapeutique et qui reste encore largement à découvrir.

Ce mémoire sera consacré à l'étude botanique de *S.latifolius*, ses utilisations en médecine traditionnelle africaine, sa composition chimique et pour finir aux différentes études pharmacologiques et toxicologiques qui ont été réalisées.

Première Partie :

Etude botanique de *Sarcocephalus latifolius* (Sm.) Bruce

(Rubiaceae)

1. La famille des Rubiaceae

1.1. Position systématique

Selon la classification phylogénétique reconnue actuellement, élaborée à partir des travaux du groupe APG (Angiosperm Phylogenetic Group), 3^e version, les Rubiaceae appartiennent au groupe des spermaphytes (plante à graines) et au clade des Angiospermes (plantes à fleurs avec les ovules enveloppés dans un ovaire).

Les Rubiaceae font ensuite partie du clade des Eudicots (ou dicotylédones vraies) à grains de pollen triaperturés, de la sous-classe des Asteridées, et de l'ordre des Gentianales.

Cet ordre comprend 5 familles qui sont les Apocynaceae, Gelsemiaceae, Gentianaceae, Loganiaceae et Rubiaceae (Botineau, 2010).

1.2. Répartition géographique

La famille des Rubiaceae constitue l'une des plus vastes familles d'Angiospermes, rassemblant 550 genres pour plus de 9000 espèces réparties dans le monde entier comme l'atteste la carte suivante (voir figure 1).

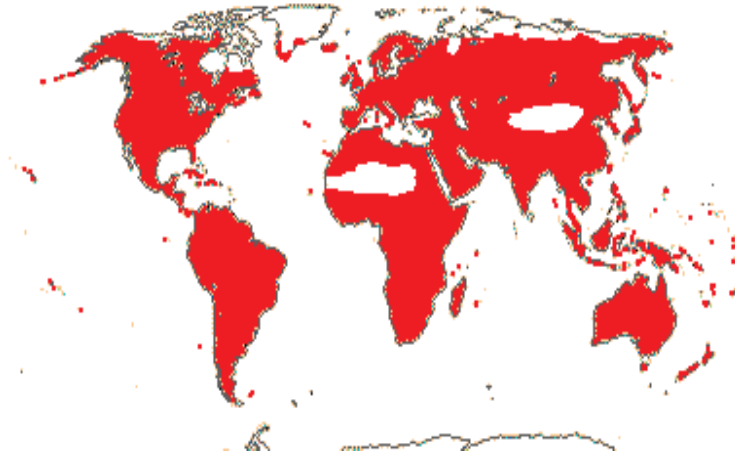


Figure 1: Répartition géographique des Rubiaceae [1]

Les Rubiaceae sont surtout représentées dans les régions tropicales et subtropicales avec des plantes ligneuses alors que dans les pays tempérés ne se rencontrent que des espèces herbacées (Botineau, 2010).

1.3. Caractères botaniques

a) Appareil végétatif

Les feuilles sont simples, généralement entières et opposées. On note la présence de stipules foliacés à la base du pétiole. Ces stipules peuvent être soudés chez certaines espèces formant une pièce foliaire entre les feuilles, tandis que chez d'autres espèces les stipules sont de même taille que les feuilles, formant ainsi des "fausses feuilles" de telle sorte que l'ensemble semble être verticillé*[2].

b) Appareil reproducteur

Les Rubiaceae ont pour formule florale théorique $(4-5S) + (4-5P) + (4-5E) + 2(5)C$ où S = sépale, P = pétale, E = étamine, C = carpelle.

Les fleurs sont hermaphrodites, actinomorphes*, réunies généralement en cymes bipares, la corolle est rotacée, hypocratériforme ou infundibuliforme (Botineau, 2010). L'androcée est isostémone*

1* : Les mots suivis d'un astérisque ont leur définition dans le glossaire.

avec des étamines alternipétales* soudées au tube de la corolle. Le gynécée est composé le plus souvent de deux carpelles avec un ovaire infère et généralement biloculaire avec une placentation axile. Il y a de 1 à plusieurs ovules par loge, le tout étant surmonté d'un disque nectarifère. Le fruit est très variable selon les espèces. Les quatre sous-familles des Rubiaceae sont les suivantes (Botineau, 2010) :

- Cinchonoideae : fruits généralement secs
- Ixoroideae : fruits généralement charnus
- Antirheoideae : fruits généralement charnus
- Rubioideae : variable

2. Le genre *Sarcocephalus* et l'espèce *S.latifolius* (Sm.) Bruce

2.1. Historique nomenclatural

Le genre *Sarcocephalus* appartient à la sous-famille des Cinchonoideae, tribu des Naucleaeae. Cette tribu, caractérisée par une inflorescence de forme globuleuse, est composée elle-même de sous-tribus, notamment la sous-tribu des Naucleinae qui comprend les genres apparentés *Nauclea* et *Sarcocephalus* (Löfstrand *et al*, 2014).

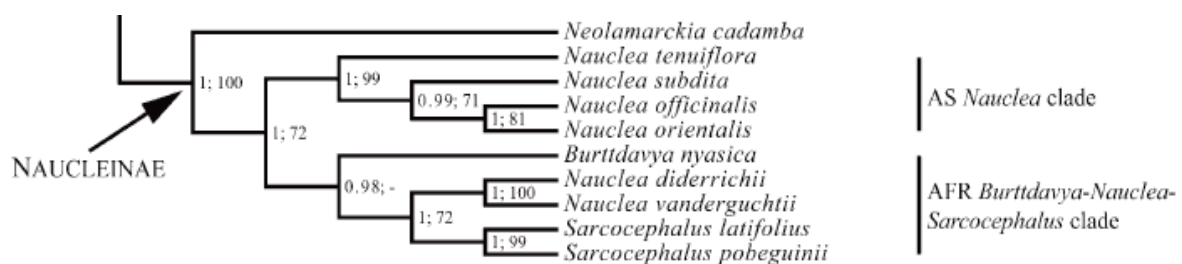


Figure 2: Genres et espèces de la sous-tribu des Naucleinae (Löfstrand *et al*, 2014)

Le genre *Nauclea* fut créé par Linné en 1762, le nom venant probablement de *naus* = navire et de *kleio* = enfermer, en référence à la forme en coque de navire de la demi-capsule qui contient les graines. Le nom de genre *Sarcocephalus* a été donné pour l'espèce *Sarcocephalus esculentus* par Afzelius, un botaniste suédois, peut-être dès 1794, mais ce n'est qu'en 1824 que Joseph Sabine, un naturaliste anglais, en fit la description (*Sarcocephalus esculentus* Afzel. ex Sabine) (Hotellier,

1981).

Ce genre a été l'objet de nombreuses révisions taxonomiques au cours du temps, ainsi cette espèce fut initialement classée dans le genre *Nauclea* en 1813 par Smith, un botaniste britannique, puis ultérieurement dans le genre *Sarcocephalus* en 1947 par Bruce, une botaniste anglaise. Aujourd'hui le nom valide de cette espèce est *Sarcocephalus latifolius* (Sm.) Bruce, il a donc été fait le choix dans cette thèse de n'utiliser que ce nom, même si le basionyme* de *Nauclea latifolia* reste encore largement utilisé.

Le genre *Sarcocephalus* comprend à ce jour selon The Plant List [3] deux espèces originaires d'Afrique tropicale : *Sarcocephalus latifolius* (Sm.) Bruce et *Sarcocephalus pobeguinii* Hua ex Pobég.

2.2. Description du genre

Le genre *Sarcocephalus* est donc représenté uniquement en Afrique alors que *Nauclea* se rencontre non seulement en Afrique mais également en Asie.

Le botaniste français Nicolas Hallé fit le choix, dans sa flore du Gabon (1966), de rassembler les espèces africaines du genre *Sarcocephalus* dans le seul genre *Nauclea*, dont il a réalisé la description présentée ci-dessous :

Ce genre est caractérisé par des grands arbres ou arbustes inermes*, rarement subsarmenteux*. Les stipules sont de deux formes possibles, utiles pour la détermination des espèces : soit courtes et deltoïdes, soit amples et ovales, et plus ou moins rapidement caduques. Les feuilles sont pétiolées, moyennes ou amples, généralement très développées sur les jeunes pieds ou sur les rejets. Le calice comporte +/- 5 lobes, tantôt libres, caducs ou non, tantôt +/- soudés entre eux autour des fleurs. La corolle des fleurs est longue, infundibuliforme à 4-5 lobes imbriqués, les inflorescences sont solitaires et terminales, les ovaires sont entièrement soudés entre eux. Les étamines comportent un filet très court et une anthère biloculaire. Le style est long et étroit, dépassant de beaucoup la corolle. Le fruit est syncarpique massivement sphéroïde, à surface parfois spongieuse, parfois alvéolée ou réticulée, plus ou moins charnu. Enfin les graines sont aptères*, parfois marginées*. L'espèce type utilisée pour la description du genre fut l'espèce asiatique *Nauclea orientalis* (Hallé, 1966).

Nauclea et *Sarcocephalus*, tels que décrits par Ridsdale (1975) peuvent être différenciés par la placentation et la forme des stipules. Le placenta chez *Sarcocephalus* est discoïdal et attaché au

milieu du septum, les stipules sont de forme deltoïde ou courts. Chez *Nauclea*, le placenta est en forme de Y et est attaché au tiers supérieur du septum, les stipules sont ovales, elliptiques ou obovales.

Tableau 1 : Différences entre les genres *Nauclea* et *Sarcocephalus*

	<i>Nauclea</i>	<i>Sarcocephalus</i>
Placenta	En forme de Y et attaché au tiers supérieur du septum	Discoïdal et attaché au milieu du septum
Stipules	Ovales, elliptiques ou obovales	Deltoïdes ou courts

2.3. L'espèce *Sarcocephalus latifolius*

a) Nomenclature

Sarcocephalus latifolius (Sm.) Bruce (nom valide) = *Nauclea latifolia* Sm. (basionyme)

Autres synonymes [4] selon The Plant List :

- *Cephalina esculenta* (Afzel. ex Sabine) Schumach. & Thonn.
- *Nauclea esculenta* (Afzel. ex Sabine) Merr.
- *Nauclea sambucina* T. Winterb.
- *Sarcocephalus esculentus* Afzel. ex Sabine
- *Sarcocephalus esculentus* var. *amarissima* A. Chev.
- *Sarcocephalus esculentus* var. *velutina* A. Chev.
- *Sarcocephalus russeggeri* Kotschy ex Schweinf.
- *Sarcocephalus sambucinus* K. Schum.

Noms vernaculaires au Gabon (Raponda-Walker et Sillans, 1961) :

- En Mpongwé, Galoa, Nkomi, Orungu : Ivembwa
- En Eshira, Bavarama, Bavungu : Givala-i-moabi
- En Bapunu : Ivala-i-mandila
- En Loango : Tsivala
- En Apindji : Gebowai
- En Fang : Abum-myè

- En Bakélé : Djénè

Noms vernaculaires au Mali (Malgras, 1992) :

- Gesayanga cige (= maux de dents)
- Cinjere kasan (= cuiller de vieille) car les feuilles peuvent servir de cuillers improvisées

Autres noms locaux (Anowi et Cardinal, 2012 ; [5]) :

- En Français : le pêcher africain, liane à fraise ou liane-fraise, quinine africaine, kina du Rio Nunez, scille maritime, oignon marine
- En Anglais : African peach (pêcher africain), Guinea peach (pêcher guinéen), Negro peach (pêcher noir), Sierra leone peach (pêcher de Sierra leone), Country fig en Sierra Leone (figuier du pays) et Strawberry tree (arbre à fraise)...

Son nom de genre est dérivé du mot grec *Sarco* (charnu) et de *Cephalus* (tête) en référence au fruit en forme de masse sphérique charnue. Son nom d'espèce est lui dérivé du mot latin *lati* (large) et de *folius* (feuille) (Yesufu *et al*, 2010).



Figure 3: Planche botanique de *Sarcocephalus latifolius* [6]



Figure 4: Planche botanique de Sarcocephalus latifolius [7]



Figure 5: Planche d'herbier de *Sarcocephalus latifolius* [8]

b) Répartition géographique de *Sarcocephalus latifolius*

L'espèce *Sarcocephalus latifolius* se répartit exclusivement en Afrique tropicale, plus particulièrement en Afrique de l'Ouest sub-saharienne en s'étendant du Sénégal au Zaïre, mais se rencontre également jusqu'à l'Est au Soudan (zone soudano-guinéenne). L'Angola, le Cameroun, le Gabon, le Nigéria, l'Ouganda, le Sénégal, la Sierra Leone, le Soudan sont quelques pays où l'on peut rencontrer cette arbuste. Il s'agit d'une espèce disséminée, commune et localement abondante

(Arbonnier, 2002, a). La carte ci-dessous présente la répartition de l'espèce en Afrique [9], les points jaunes représentant les principaux endroits où cette espèce se rencontre.

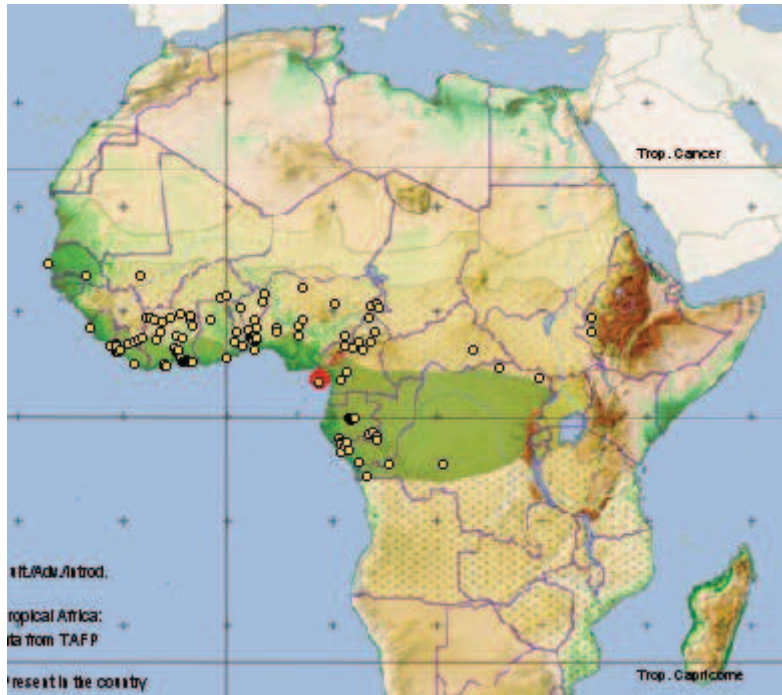


Figure 6: Répartition géographique de Sarcocephalus latifolius [9]



Figure 7: Carte d'Afrique centrale [10]

c) Description botanique de *Sarcocephalus latifolius*



Figure 8: *Sarcocephalus latifolius* [11]

Appareil végétatif (Hallé, 1966 ; Badiaga, 2011 ; Raponda-Walker et Sillans, 1961) :

Le pêcheur africain (*Sarcocephalus latifolius*) est un arbuste de 5-6 m de haut, parfois jusqu'à 8-9 m, sarmenteux* d'aspect buissonnant, rabougri à fût tortueux de 30 cm de diamètre. Les branches sont flexibles, lianescentes, entremêlées, dressées puis retombantes. L'écorce est très fibreuse, le bois est blanc ou jaune assez mou.



Figure 9: *Sarcocephalus latifolius* [12]

Les feuilles sont simples, opposées, ovales parfois suborbiculaires, glabres, de 10 à 17 cm de long et 6 à 14 cm de large . Elles comportent des stipules deltoïdes longs de 3-5 mm, uni ou biapiculés (= qui est terminé au sommet en pointe courte et aiguë), glabres et +/- ornés d'une carène* mince. Le pétiole est de couleur pourpre et long de 8-20 mm . Le feuillage est vert et luisant sur le dessus.



Figure 10: Feuilles de *S.latifolius* [13]

Le limbe est discolore, à sec souvent brun noirâtre dessus et roussâtre dessous, la base est arrondie à largement aiguë, l'extrémité est courtement acuminé de 3-6 mm.

La nervation est pennée, comportant 8 à 9 paires de nervures secondaires, la nervure médiane est souvent un peu micropubérulente* à la face inférieure, les nervures secondaires étant ornées à leurs aisselles de très petites domaties* pubescentes. L'arbuste garde son feuillage vert toute l'année.

Appareil reproducteur (Hallé, 1966) :

Les fleurs sont disposées en inflorescences au sommet des rameaux avec un pédoncule court de 1,5-2,5 cm, le tout forme un bouquet floral sphérique d'environ 4-5 cm de diamètre. Sur les inflorescences juvéniles jusqu'à 3 cm de diamètre, on distingue autour des corolles closes, les têtes aplaties et ciliées des sépales ; ces derniers, libres et très caducs, cunéiformes et pubérulents, longs de 2-3 mm, se dispersent avant l'épanouissement. Les fleurs sont blanches ou blanc-jaunâtres, exhalant une odeur agréable de fleurs d'oranger et fleurissent surtout de janvier à mai. La corolle est longue de 10-12 mm, en forme de profond cornet effilé à la base, composée de 4-5 lobes quinconciaux suborbiculaires de moins de 2 mm. Les anthères longues de 1,3-2 mm sont brièvement insérées et enfoncées dans la gorge de la corolle, le style dépasse la corolle d'environ 5 mm et terminé par le stigmate de 3-3,5 mm renflé avec deux taches basales puis acuminé. L'ovaire comporte deux loges plus ou moins distinctes, les ovules sont nombreux à long funicule* lorsqu'ils sont insérés vers le haut ou vers le bas du placenta.



Figure 11: Fleurs de Sarcocephalus latifolius
[14]

Cette arbuste fructifie de février à juillet, le fruit est en réalité une infrutescence sphérique de 5-8 cm de diamètre (Malgras, 1992). Charnu et rouge, il a la consistance et l'apparence d'une grosse fraise rouge-noir, maculée de brun à la maturité, à épiderme coriace, rugueux et creusé d'alvéoles peu profondes, chair rose à l'intérieur. Ce fruit est comestible mais médiocre, il a une saveur astringente et sucrée. Il contient de nombreuses graines rousses, ovales et longues d'environ 1 mm. Les fruits étant picorés par les oiseaux, ils permettent ainsi la dissémination des graines.



Figure 12: Fruits de *S.latifolius* [14]

d) Écologie

S.latifolius est très répandu dans les forêts tropicales humides, dans les sous-bois de forêts sèches ou dans les savanes boisées d'Afrique occidentale et centrale et peut croître à une altitude de 0 à 200 m. C'est une espèce répandue dans les forêts et les galeries africaines, surtout à proximité des cours d'eau et des pourtours de mares. Elle fréquente généralement les sols humides sableux ou argileux avec une bonne perméabilité (Malgras, 1992 ; Ishimwe, 2008 ; Arbonnier, 2002, a). Les conditions climatiques optimales sont une température moyenne de 27 °C ainsi qu'une pluviométrie annuelle moyenne de 2700 mm [15]. Cette espèce survit tout de même bien aux fortes températures autour de 35°C mais meurt aux températures plus fraîches de 15°C (Stangeland *et al*, 2008).

Cependant, la récolte de cette plante en raison de son utilisation en médecine traditionnelle, semble conduire à la raréfaction de l'espèce. Ainsi Stangeland *et al.* ont suggéré en 2007 d'établir une aide en pépinière pour aider à la sauvegarde de l'espèce. Pitekalabou *et al.* ont étudié en 2013 la micropropagation et la rhizogénèse *in vitro* de la plante, en montrant que la culture *in vitro* pourrait être utile à sa sauvegarde.

Goussanou *et al.* en 2013 ont étudié le système racinaire de *Sarcocephalus latifolius* selon le lieu de récolte et ont constaté que les racines étaient les mieux développées dans les échantillons récoltés dans les savanes arbustives et dans les terrains en jachère. Il a été également constaté que le système racinaire des plantes « adultes » était plus développé que celui des jeunes plantes, et cela en raison de l'augmentation des besoins physiologiques avec l'âge. Différents formes de tiges existent, avec

des tiges rampantes, arborescentes ou acaulescentes (sans tige apparente). La couleur des racines varie également du blanc au jaune foncé selon que le sol soit sablonneux ou argileux.



Figure 13: Tige arborescente (Goussanou et al, 2013)



Figure 14: Tige rampante (Goussanou et al, 2013)



Figure 15: Racines jaune clair (Goussanou et al, 2013)



Figure 16: Racines blanches (Goussanou et al, 2013)

e) Utilisations

Le bois est utilisé comme bois de chauffage. Il est résistant aux termites et peut servir pour le tuteurage agricole. Les feuilles et les jeunes pousses sont consommées comme fourrage par le bétail. Les feuilles seraient également utilisées comme répulsifs contre les serpents et les crocodiles.

Les fruits sont une source importante de nourriture pour les animaux tels que les oiseaux, singes, reptiles ainsi que pour le bétail (Omale et Haruna, 2011). L'écorce produit des tanins utilisés comme colorant jaune foncé dans la tannerie artisanale africaine. Elle servirait également de poison de flèche pour la chasse (Arbonnier, 2002, b).

Deuxième partie :

Utilisations en médecine traditionnelle de *Sarcocephalus latifolius* (Sm.) Bruce

S.latifolius, ou le « pêcher africain », est une plante largement reconnue par la médecine traditionnelle africaine et cela, depuis des décennies. Elle est en effet décrite dans les pharmacopées traditionnelles de nombreux pays africains où elle peut se rencontrer. Elle est utilisée seule ou en association avec d'autres plantes médicinales. Certaines indications de la plante se retrouvent dans plusieurs pays à la fois, celles-ci étant considérées alors comme les plus sérieuses. Ces utilisations dites traditionnelles, ont été plus ou moins vérifiées par des études pharmacologiques, menées *in vitro* ou sur des modèles animaux, afin de valider la pertinence de ces utilisations en thérapeutique. Elles seront décrites dans la quatrième partie de ce mémoire.

Cette deuxième partie détaille ainsi toutes les utilisations thérapeutiques de *S.latifolius* rapportées dans la littérature, accompagnées de quelques études effectuées sur le terrain. Tous les organes de *S.latifolius* sont utilisés, mais les indications peuvent différer en fonction de l'organe ou même du pays.

1. Racines

Dans la pharmacopée traditionnelle Malienne, cité par Malgras (1992), les racines peuvent être utilisées de différentes manières. Les racines mâchées s'emploient ainsi contre les maux de dents. Lavées et nettoyées (avec enlèvement des fibres) puis mises dans une bouteille, elles sont alors utilisées pour les soins du foie. Macérées et mêlées au miel, les racines sont prescrites en cas de troubles gastro-intestinaux, de constipation, d'indigestion. Enfin, toujours selon la pharmacopée Malienne, les racines cuites sous la cendre chaude puis nettoyées servent en pommade contre la taie de l'œil*.

Au Burkina Faso, il est rapporté l'utilisation du décocté aqueux des écorces de racines pour le soin des états d'affection du foie.

Au Gabon, des lavements de pulpe de racine sont administrés dans les cas de diarrhées (Hotellier, 1981).

Badiaga a réalisé en 2009 une enquête ethnobotanique au Mali auprès des tradipraticiens et des

herboristes du pays. Une série de questions leur a ainsi été posée afin d'évaluer leurs connaissances sur la plante, sur l'utilisation, la prescription, le mode de préparation et les posologies qu'ils préconisent. Ainsi, Badiaga a recensé environ 13 maladies et infections que les tradithérapeutes traitent à l'aide des différents organes de *S.latifolius* : l'accès pernicieux, la bilharziose, les céphalées, la constipation, le gonflement de sexe chez le garçon, les hémorroïdes, les infections anales chez les nourrissons, le mal de poitrine, la malaria, les maux de ventre, « la peur de nuit », la toux infantile et la « maladie inconnue ». S'agissant des racines, les tradithérapeutes les utilisent dans plusieurs indications et de plusieurs manières. Contre les maux de ventre, il est recommandé de faire une infusion de 5 à 10 min avec une à deux cuillerées à café de poudre d'écorces internes des racines et de boire l'équivalent d'un verre à thé infusé. Contre les infections « liées au gonflement du sexe chez les sujets mâles » il est recommandé de boire 3 paumées du décocté des tranches de racines par jour pour soulager le sexe. Enfin, contre la bilharziose, les tradithérapeutes recommandent de boire un verre de thé du macéré d'écorces internes de la racine 2 à 3 fois par jour pendant 3 jours. L'efficacité de ces deux dernières indications pourraient être liées à la présence de coumarines et de composés polyphénoliques qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antimicrobiennes et anticoagulantes (Badiaga, 2011).

D'après Adjanooun *et al.*, 1986, les écorces des racines sont employées comme anti-émétique. Les racines sont également préconisées dans le traitement des insomnies, ainsi que de la stérilité masculine et de l'impuissance masculine. Ils décrivent l'infusion comme une méthode qui consiste à verser de l'eau bouillante sur une préparation médicamenteuse ou une substance pour faire passer dans l'eau le principe actif. Selon les mêmes auteurs, chez l'homme, l'infusé de racines entières de *S.latifolius* est préparé avec 40 g pour un litre d'eau.

L'infusé est laissé pendant deux heures pour refroidissement puis filtré à l'aide d'un linge propre avant d'être utilisé.

L'infusé ainsi préparé est donné à la dose de 3 cuillerées à soupe (soit environ 140 ml), 3 fois par jour pendant 2 semaines chez l'homme. Cet infusé doit être renouvelé chaque 48 heures.

Au Ghana, en Côte d'Ivoire, ainsi qu'au Burkina Faso selon Adjanooun *et al.*, 1989, les racines sont prescrites contre le paludisme. En effet, il est recommandé de « réaliser une décoction aqueuse avec des racines (ou une macération de 3 jours), et de boire 75 ml deux fois par jour. ». Les écorces de racines sont les parties préférées de la plante pour traiter cette maladie. Ces parties sont récoltées, séchées au soleil et pulvérisées pour obtenir une poudre. Autour de 250g de cette poudre sont macérés dans du "gin" (brevage alcoolique local) ou de l'eau chaude, puis administrés deux fois par

jour pendant 7 jours (Amos *et al*, 2005).

Au Bénin, contre l'ascite, il est fait une sauce avec la poudre des racines calcinées en association avec celles de *Pseudocedrela kotschy*, *Piliostigma thonningii* et *Crossopteryx febrifuga*. Pour les hernies, on consomme la poudre d'écorces de racines (Adjanohoun *et al*, 1989).

Les racines et écorces pulvérisées sont utilisées pour traiter les plaies (en application topique en lavant les parties affectées) ainsi que la gonorrhée au Soudan, Ghana, Côte d'Ivoire et Nigéria. Au Soudan, c'est l'infusion des racines qui est administrée pour le traitement de la gonorrhée (Anowi Chinedu *et al*, 2012).

Au Congo, les écorces de racines sont employées en décoction comme antidiarrhéiques. Elles sont d'abord découpées en petits morceaux puis la décoction est préparée avec une quantité de 25,6 g de ces écorces de racines pour 100 ml d'eau, le temps de préparation étant de 15 min (Tona *et al*, 2000).

En médecine traditionnelle camerounaise, la décoction des racines est utilisée dans le traitement de la fièvre, des convulsions, des maux de tête, des douleurs inflammatoires et des douleurs neuropathiques (Taïwe *et al*, 2014). Les racines sont d'abord réduites en poudre, puis 100 g de cette poudre est mise à macérer dans 500 ml d'eau et ce mélange est ensuite porté à ébullition. La décoction obtenue est administrée par voie orale à des doses comprises entre 80 et 160 mg/kg (Taïwe *et al*, 2011).

Au Nigéria, les racines de cette plante auraient selon des tradipraticiens locaux, des effets antihypertenseurs (Nworgu *et al*, 2008).

En Guinée, il est rapporté que les racines sont utilisées comme purgatif, mais aussi pour provoquer un avortement (Nworgu *et al*, 2008).

Selon Zerbo *et al*. (2007), les racines sont utilisées dans les soins infantiles contre la douleur ombilicale par un décocté en boisson et en application sur le nombril à l'aide d'un chiffon.

Les racines de *Sarcocephalus latifolius* sont utilisées au Mali dans le traitement de la dysménorrhée (Traoré, 2006).

Enfin selon Arbonnier (2002, a), les racines sont également utilisées comme vermifuge.

2. Feuilles

La pharmacopée traditionnelle malienne, toujours citée par Malgras (1992), recommande l'utilisation des feuilles macérées comme potion contre la fièvre tandis que les feuilles « bouillies » servent comme purgatif.

Badiaga (2011) a rapporté l'utilisation des feuilles au Mali contre les céphalées, de la façon suivante: « prendre un bain avec le décocté de fagots de feuilles suivit d'une fumigation et d'une boisson 3 à 4 paumées respectivement homme et femme en 2 prises matin et soir. ».

Toujours au Mali, l'utilisation d'un décocté de feuilles contre les filaires (parasites nématodes) en instillation oculaire a été rapportée (Hotellier, 1981).

Dans le nord du Cameroun, les feuilles de *S.latifolius* sont utilisées dans la médecine populaire pour le traitement du neuropaludisme, des troubles du comportement chez l'enfant ainsi que des troubles du système nerveux telles que l'anxiété ou l'épilepsie (Taïwe *et al*, 2014).

Au Burkina Faso et dans les pays limitrophes, les feuilles sont prescrites en cas d'abcès, de fractures ou de varicelle (Adjanohoun *et al*, 1989). En association avec les racines, les feuilles sont également administrées en cas de fatigue générale, maux de ventre, boutons, démangeaisons, plaies (Cournac, 1997). Zerbo *et al*. (2007) rapportent dans leur enquête au Burkina Faso l'utilisation d'une décoction des feuilles dans le traitement de la diarrhée.

Au Nigéria, la tribu des Fulanis utilise les feuilles de cette arbuste pour vermifuger régulièrement leurs animaux, en effet les ruminants sont souvent infectés par les parasites intestinaux tel que *Haemonchus contortus* (Ademola *et al*, 2007).

Au Sénégal, les feuilles sont utilisées en cataplasme sur les enflures (Hotellier, 1981).

Les feuilles sont également utilisées pour le traitement de la malaria en Afrique de l'Est ainsi qu'au Nigéria (Nworgu *et al*, 2008).

Les feuilles fraîches sont utilisées comme anti-hémorroïdaire (Adjanohoun *et al*., 1986). Cette indication est également rapportée par Badiaga (2011) au Mali : « Le décocté de feuilles en association avec l'*Acacia seyal* à boire 2 fois par jour (matin et soir) ».

Enfin, les feuilles sont également utilisées dans le traitement du diabète (Gidado *et al*, 2008) .

3. Fruits

La pharmacopée traditionnelle malienne recommande l'utilisation des fruits réduits en poudre contre le paludisme, l'ictère, la constipation, les insuffisances rénales et contre la blennorragie*.

Badiaga (2011), dans son étude ethnobotanique au Mali, rapporte l'utilisation des fruits contre la bilharziose : « les fruits mûrs tranchés et séchés sont réduits en poudre. Mélanger la poudre au sel gemme pour faire une macération. Boire un ½ bol à café aux enfants matin et soir pour un traitement de 3 jours », mais également contre la toux chez les nourrissons : « fumer les fruits et les réduire en poudre. Ajouter du sel gemme pour déposer une pincée du mélange poudre-sel sur le bout du sein, le bébé en tétant digère une partie qui agira contre la toux ». Il rapporte également l'utilisation du fruit dans ce que les tradipraticiens appellent « la peur de nuit » : « Les tranches de fruits séchées sont permanemment gardées sur soi les soirs ou placées à côté des cheveux au moment du coucher ».

Au Burkina Faso, les fruits sont utilisés « quand une partie du corps est gonflée le matin » (Cournac, 1997).

Au Nigéria, les fruits sont utilisés pour le traitement de la dysenterie et des hémorroïdes, tandis que les fruits mûrs et rôtis sont utilisés pour traiter la rougeole (Fadipe *et al.*, 2013).

Au Congo, les fruits sont consommés comme un remède contre la toux (Yesufu *et al.*, 2014, b).

Enfin, les fruits sont certes comestibles, mais consommés en excès ils deviennent émétiques (Falodun *et al.*, 2007).

4. Écorces de tronc (de tige)

Selon la pharmacopée traditionnelle malienne, les écorces séchées et réduites en poudre sont indiquées en cas d'ictère, de constipation, de paludisme et de blennorragie. Les écorces pilées et mises dans l'eau sont utilisées comme gouttes auriculaires en cas d'otite.

Badiaga (2011) au Mali rapporte l'utilisation des écorces de tronc contre la malaria : « Boire le macéré des foins des écorces matin et soir pendant 3 jours à une semaine », cet usage est également rapporté au Nigéria ainsi qu'au Ghana (Nworgu *et al.*, 2008). Toujours selon Badiaga, les écorces sont également indiquées contre la bilharziose : « Boire une louche du décocté des écorces matin et soir accompagné d'un bain corporel » et comme lavage anal chez les enfants et les nourrissons : « Faire une décoction avec les écorces internes et pulvériser le sujet avec le décocté par voie anale

accompagné d'un bain corporel matin et soir pour un traitement de 3 jours ». Enfin, les écorces sont aussi recommandées par les tradipraticiens contre les maux de ventre : « Pour les maux de ventre simples, boire une louche du décocté de fagot d'écorces accompagné d'un bain corporel matin et soir pour un traitement de 3 jours ».

Autrement, la poudre de tige sert à calmer les douleurs péri-ombilicales infantiles tandis que le suc de la tige est préconisé dans les cas de conjonctivite. L'écorce des tiges est employée, notamment par les Diola au Sénégal, comme hémostatique afin d'accélérer la cicatrisation des plaies en particulier celle des circoncis (Rukundo, 2007).

L'emploi de l'écorce en décoction ou en macération comme fébrifuge et tonique est largement répandu dans toute l'Afrique de l'Ouest. Cette indication est signalée en particulier en Côte d'Ivoire, au Mali, en Sierra Leone, au Sénégal où cette plante est parfois associée au *Khaya senegalensis* et en Centrafrique où, associée au *Lippia adoensis*, elle est utilisée en bains de vapeur pour combattre les fièvres (Hotellier, 1981).

Au Bénin, selon Adjanohoun *et al.* (1989), on utilise *per os* la poudre d'écorce contre les vomissements et les coliques.

Le bois de cet arbuste est lui aussi indiqué contre les coliques (Cournac, 1997).

En Ouganda, les éleveurs de la région de Karamoja utilisent les écorces contre les vers intestinaux infestant le bétail (Emaruk et Deogracious, 2006). Cet usage est également rapporté au Nigéria avec l'extrait aqueux du tronc (Onyeyili *et al.*, 2001).

Au Nigéria justement, les écorces sont préconisées contre la toux et la gonorrhée (Nworgu *et al.*, 2008), également comme « frotte-dents » pour assurer une bonne hygiène dentaire afin de prévenir l'apparition de caries ou d'infections orales (Abiodun *et al.*, 2007). Enfin il est réputé qu'une infusion à froid des écorces serait diurétique et antihelminthique (Ademola *et al.*, 2007).

5. Sève des tiges

Dans la pharmacopée traditionnelle malienne, la sève contenue dans les tiges feuillues et légèrement chauffée est indiquée dans les cas de conjonctivites, taie de l'œil et autres plaies du globe oculaire (Malgras, 1992).

6. Autres indications et associations de plusieurs organes

Plusieurs organes sont parfois prescrits en association dans un même mélange. Badiaga (2011) rapporte qu'au Mali le mélange des écorces de tronc et des racines est employé contre l'accès pernicieux : « Préparer une décoction du mélange écorces + racines. Le décocté servira à la fumigation, la boisson et le bain corporel 2 à 3 fois par jour en fonction de la gravité. Boire 3 à 4 paumées selon les sexes mâle et femelle ». Le mélange des fruits et des racines est lui recommandé dans la bilharziose infantile : « Boire un verre et ½ à thé du décocté issu du mélange des tranches de fruits + racines matin et soir. En cas de soulagement, boire 1 verre matin et soir. »

Toujours au Mali, il est rapporté que *S.latifolius* est mixé avec d'autres plantes comme *Mitragyna inermis* pour être administré sous forme d'une décoction contre le paludisme. La mixture est filtrée et la décoction est consommée par un adulte à la dose de 1 à 2 L par jour (Traore *et al*, 2000).

Les fruits, chauffés dans un feu et placés sous les pieds associés à un lavage avec une décoction de feuilles, sont utilisés en Centrafrique pour le traitement des affections de la peau (Hotellier, 1981).

Les sages-femmes au Nigéria utilisent l'extrait éthanolique des écorces du tronc et des racines pour stopper les contractions prématurées survenant chez des femmes enceintes (Enemor *et al*, 2013, b).

Le mélange des racines et des feuilles aurait des propriétés hémostatiques. Il est indiqué également contre la stérilité masculine, pour le soin des plaies, des enflures, des hémorroïdes, contre la lèpre, le chancre syphilitique et la blennorragie (Arbonnier, 2002, a). Le décocté des feuilles et de racines est aussi recommandé pour corriger les aménorrhées et pour soigner la stérilité des femmes (Rukundo, 2007).

Le décocté des feuilles et des écorces régulariserait les fonctions intestinales, il est prescrit comme antientéralgique (contre les coliques), comme vermifuge et diurétique (Kerharo et Adam, 1974).

Différentes parties de *S.latifolius* sont couramment prescrites dans le traitement du diabète (Gidado *et al*, 2008).

Enfin, cet arbuste serait aussi utilisé, sans précision des organes utilisés, contre la maladie du sommeil (Okwori *et al*, 2008).

7. Études ethnobotaniques de *Sarcocephalus latifolius*

Au Bénin, dans la Zone Cynégétique de la Pendjari, environ 80% de la population a

exclusivement recours aux plantes pour se soigner. La difficulté d'accès aux centres de santé en nombre très réduit et le coût très élevé des soins médicaux par rapport à l'utilisation des plantes médicinales sont les deux raisons évoquées par les populations (Deleke Koko *et al*, 2011).

Par ailleurs, parmi les maladies gynécologiques, le traitement des troubles menstruels et ceux liés à l'allaitement sont exclusivement traités par les connaissances locales des vertus des plantes. Ainsi une étude ethnobotanique basée sur des entretiens semi-structurés a recensé les espèces utilisées. Cette enquête a révélé que 57 plantes sont combinées en 157 recettes par les populations locales pour traiter les troubles menstruels et ceux liés à l'allaitement. Il est apparu que *S.latifolius* était la deuxième plante la plus fréquemment utilisée pour le traitement de ces troubles.

Tableau 2 : Utilisation de *S.latifolius* dans le traitement des troubles menstruels

Espèce	Effectif d'utilisation	Fréquence (%) d'utilisation	Affections traitées	Recettes
<i>Sarcocephalus latifolius</i>	147	6,3	Aménorrhée	Décoction (feuilles, écorces)

Au vu de la composition chimique de *S.latifolius*, Déléké Koko *et al.* ont classé cette espèce parmi les plantes possédant des propriétés strictement emménagogues* (feuilles et racines). En effet, les alcaloïdes qu'elle contient ont des propriétés de stimulation du système nerveux central et autonome, or les troubles emménagogues sont fortement dépendants du système nerveux central.

Une enquête réalisée par Dike *et al.* en 2009 a interrogé les populations locales du sud-ouest du Nigéria au sujet de leur utilisation de plantes médicinales indiquées contre le paludisme. Ont été interrogés des vendeurs de plantes médicinales, des médecins du pays, ainsi que des fermiers. S'agissant de *S.latifolius*, ils rapportent que ce sont les feuilles et les écorces de cet arbuste qui sont utilisées contre le paludisme. Sur un total de 151 personnes sondées, seul 0,2 % des répondants connaissaient l'usage de cette plante dans le traitement du paludisme. Parmi ceux la connaissant effectivement, ils l'ont jugé modérément efficace dans le traitement de la malaria.

Ambé en 2000 a entrepris une étude sur les différents fruits sauvages des savanes de Côte d'Ivoire dont celui de *S.latifolius*. Il a pour cela interrogé les habitants d'un village du département

de Séguéla situé au nord-ouest de la Côte d'Ivoire. Cet enquête a permis d'évaluer le niveau de connaissance, d'exploitation des fruits et d'établir un classement des fruits préférés de ces habitants. En ce qui concerne le niveau de connaissance du fruit de *S.latifolius*, celui-ci est classé 13^{ème} sur 54 espèces, il est donc considéré comme bien connu des populations locales. En revanche, au niveau de l'exploitation et de la consommation, celui-ci n'est classé que 19^{ème} sur 54, il n'est donc que moyennement exploité. Ainsi Ambé fait remarquer que les fruits les plus connus ne sont pas toujours les plus exploités, en effet le fruit de *S.latifolius* est assez répandu dans la végétation mais il possède un goût peu agréable et n'est pas commercialisé. Cependant, en interrogeant la population de ce village sur leur préférence de consommation, ils ont classé le fruit de *S.latifolius* à la 7^{ème} place sur 44 espèces. La raison évoquée par les villageois est que le fruit de cette espèce, très répandu dans la végétation environnante, peut subvenir à leurs besoins de satiété lorsque ceux ci (surtout les chasseurs) sont éloignés de leurs lieux d'habitation.

En Ouganda, Lamorde *et al.* ont interrogés en 2010 plusieurs tradipraticiens du pays au sujet des plantes médicinales qu'ils utilisent pour traiter le sida et ses maladies opportunistes. Au total, les 25 tradipraticiens interrogés ont cité l'utilisation de 103 espèces différentes en Ouganda pour le traitement du sida ou des maladies opportunistes. Parmi elles, *S.latifolius* a été la 3^e plante la plus citée par ces tradipraticiens. Ce sont les écorces de racines, les racines entières et le tubercule de l'arbuste qui sont utilisés et généralement administrés sous forme d'une décoction. La plante servirait selon leurs dires, à gérer les symptômes tel que la diarrhée et à traiter les maladies sexuellement transmissibles. En réalité, il est évident que les tradipraticiens ne peuvent soigner que les symptômes ou les infections opportunistes et non le sida lui même.

Au Bénin, Quiroz *et al.* (2014) ont entrepris en 2011-2012 une vaste enquête sur les marchés locaux pour énumérer et quantifier les différentes plantes médicinales les plus vendues. Il est apparu que *Sarcocephalus latifolius* a été l'espèce la plus fréquemment rencontrée sur les étals destinés aux herbes médicinales, avec une fréquence de 64% sur les 22 étals analysés, elle était ici vendue sous forme de racines.

Troisième partie :

Etude chimique de *Sarcocephalus latifolius* (Sm.) Bruce

1. Composition chimique des différents organes de *S.latifolius* (Sm.) Bruce

1.1. Composition chimique et nutritionnelle des feuilles et des fruits de *S.latifolius*



Figure 17: Fruit de *S.latifolius*

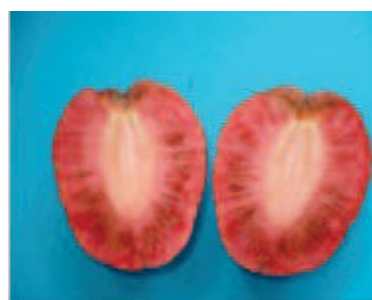


Figure 18: Intérieur du fruit de *S.latifolius* (Ayessou et al, 2011)

Le fruit de *S.latifolius* a fait l'objet de plusieurs études sur le plan nutritionnel. En effet, il est bien connu que de nombreuses plantes sauvages font partie des plats traditionnels préparés par les autochtones dans les pays en voie de développement. Les fruits, lorsqu'ils sont comestibles, sont d'excellentes sources de nutriments en vitamines, minéraux ainsi qu'en glucides.

Ainsi l'introduction des plantes sauvages dans le régime alimentaire des populations sous-alimentées ne peut qu'être bénéfique dans ces pays en voie de développement. On l'a vu précédemment, le fruit de *S.latifolius* est utilisé en médecine traditionnelle, il est également comestible et consommé par les populations locales. Il est décrit comme ayant une très bonne saveur (Eze et Obinwa, 2014) même si d'autres auteurs en parlent plutôt comme d'un comestible médiocre.

Ayessou *et al.* en 2011 ont étudié de près la composition nutritionnelle d'échantillons de fruits

de *S.latifolius* récoltés dans le sud du Sénégal. Ils ont analysé la composition détaillée en glucides, présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Glucides totaux et sucres simples du fruit de *Sarcocephalus latifolius*

	Quantité totale de glucides solubles (g/100 g)	Glucose (g/100 g)	Fructose (g/100 g)	Saccharose (g/100g)
Fruit de <i>S.latifolius</i>	24,53 +/- 1,27	5,97 +/- 0,21	9,80 +/- 0,44	10,7 +/- 0,82

Le saccharose représente avec 43,6 %, la majeure partie de la quantité totale en glucides du fruit de *Sarcocephalus latifolius*.

La contribution énergétique de ce fruit calculée par les auteurs est de 132 kcal/100 g.

Le tableau ci-dessous présente la quantité en vitamine C et la teneur en acidité (exprimé en acide citrique) retrouvées par Ayessou *et al.* :

Tableau 4 : Teneurs en vitamine C et acidité

	Acidité* (mg/100g)	Vitamine C* (mg/100 g)
Fruit de <i>S.latifolius</i>	402,43 +/- 0,40	1488 +/- 0,33

*résultats donnés à partir du fruit brut

Le fruit présente ainsi un fort taux d'acidité et une forte concentration en vitamine C.

La consommation des fruits de *S.latifolius* de par leur richesse en vitamine C, peut ainsi couvrir les besoins journaliers en acide ascorbique (estimés entre 42 et 93 mg/j). Cependant, afin d'éviter les effets indésirables d'une trop forte consommation de vitamine C tel que des calculs rénaux d'oxalates, il a été suggéré en conséquence d'avoir une consommation modérée de ce fruit.

La composition du fruit de *S.latifolius* étudiée ici montre ainsi l'importance de la consommation de ce fruit dans l'équilibre alimentaire des populations locales. En effet, ces fruits peuvent couvrir les besoins nutritionnels en particulier celui en vitamine C (1488 mg/100 g).

Omale et Haruna ont également publié en 2011 leurs travaux sur la composition chimique du

fruit de *S.latifolius* et notamment pour quelques vitamines. Le fruit contient ainsi les vitamines A, C et E mais c'est la vitamine C qui est la plus concentrée. Les vitamines confèrent aux plantes des propriétés nutritionnelles et même médicinales. En effet, les vitamines C et E sont réputées comme étant de bons antioxydants. La consommation du fruit pourrait donc être utile pour combattre le stress oxydant.

Table 2. Some vitamin composition of *Nauclea latifolia* fruit

Vitamin A mg/100g)	Vitamin C mg/100g)	Vitamin E (mg/100g)
12.58±0.005	92.72±0.002	6.42±0.010

Values are expressed as mean ± S.D. of three determinations.

Figure 19: Composition du fruit en quelques vitamines (Omale et Haruna, 2011)

Toujours au sujet des vitamines, selon les données de la table de composition des fruits exotiques d'Afrique, 100 g de ce fruit entier contient de la vitamine PP (niacine) à hauteur de 1,09 mg (Ambé, 2001).

Yesufu et Hussaini (2014, a) ont eux aussi analysé la composition nutritionnelle des fruits de *S.latifolius* récoltés au Nigéria.

La composition globale du fruit est présentée dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Composition globale du fruit de *S.latifolius*

Constituants	Concentration (en % du poids sec)
Eau	14,60
Protéines	8,52
Glucides	45,80
Fibres	32,60
Minéraux	4,50

La teneur en eau du fruit de *S.latifolius* est de 14,60 % du poids sec, ce qui est modéré, signifiant que le fruit peut être stocké pendant une longue période sans constater le développement de moisissures.

Son taux en protéines brutes est de 8,52 % du poids sec.

La plupart des fruits ont une teneur élevée en glucides, dépendant de la maturité et de

l'environnement, c'est le cas du fruit de *S.latifolius* qui contient 45,80 % de sucres.

Le fruit contient également beaucoup de minéraux, à hauteur de 4,50 %.

Il contient des fibres à hauteur de 32,60 % ce qui peut constituer une bonne source en fibres pour un régime alimentaire normal.

Yessufu et Hussaini ont ensuite détaillé la composition en sels minéraux du fruit.

Les minéraux sont classés en fonction de leur abondance dans le corps humain, en micro-éléments et en macro-éléments. Le tableau suivant présente la composition détaillée du fruit en macro-éléments.

Tableau 6 : Composition en macro-éléments du fruit de *S.latifolius*

Minéral	Concentration (en % du poids sec = g/100 g)
K	0,294
Na	0,196
Ca	0,242
P	0,531
Mg	0,329
S	0,045

La concentration en calcium du fruit est de 0,242 g/100 g tandis que celle en phosphore est de 0,531 g/100 g. La biodisponibilité du calcium dans le corps dépend du ratio calcium/phosphore, ainsi pour une bonne absorption du calcium au niveau intestinal le rapport doit être égal à 1/1. Pour ces fruits, le rapport est proche de 0,5.

Le soufre est le macro-élément le moins abondant dans le fruit de *S.latifolius*.

Cette étude a également analysé les concentrations du fruit en six micro-éléments : Zinc, Fer, Chrome, Cuivre, Cobalt et Nickel. La composition en micro-éléments est détaillée dans le tableau suivant (Tableau 7).

Tableau 7 : Composition en micro-éléments du fruit de *S.latifolius*

Minéral	Quantité en g/100g de fruits
Zn	0,019
Fe	0,01
Cr	0,000012
Cu	Non déterminé
Co	Non déterminé

Le zinc est le plus concentré de tous les micro-éléments avec 0,019 g/100 g. Cette quantité de zinc suffirait donc à couvrir les apports nutritionnels recommandés chez les adultes (190 µg/kg/j).

La quantité de fer retrouvée dans le fruit est de 0,01 g/100 g. Les apports nutritionnels recommandés pour le fer sont de 5 mg/j chez l'adulte, la consommation de ce fruit peut être ainsi conseillée aux femmes au moment de la menstruation ou lors de l'allaitement.

Le contenu en chrome Cr est faible ($1,2 \times 10^{-5}$ g/100 g), il se trouve juste au dessous de la dose admissible sans risque pour la santé.

Enfin, le cuivre, le cobalt et le nickel n'ont pas été détecté dans le fruit probablement à cause de leurs très faibles concentrations situées en dessous de la limite de détection de l'instrument.

Le résultat de cette analyse nutritionnelle du fruit de *Sarcocephalus latifolius* montre qu'il est une bonne source en macro- et en micronutriments. Il pourrait donc être recommandé à des fins nutritionnelles vu la diversité et la quantité de nutriments qu'il contient.

Une autre étude menée par Eze et Obinwa en 2014, a porté sur les fruits mais également sur les feuilles, en analysant des extraits éthanoliques afin de vérifier la présence et estimer la quantité de métabolites secondaires, de minéraux et de quelques vitamines.

En effet, les feuilles de *Sarcocephalus latifolius* sont largement utilisées pour l'alimentation des ruminants, ainsi qu'en médecine traditionnelle, on l'a vu, pour la préparation de remèdes.

La composition des feuilles et des fruits présentée dans le tableau 8 montre que ceux-ci contiennent des quantités appréciables de nutriments alimentaires de base telles que des protéines, des lipides, glucides et fibres.

Tableau 8 : Composition des feuilles et des fruits de *S.latifolius*

	Protéines (%)	Lipides (%)	Fibre (%)	Minéraux (%)	Glucides (%)	Taux d'humidité (%)	Matière sèche (%)
Feuilles	12,51	1,49	34,82	5,46	46,69	68,93	31,07
Fruits	15,42	1,74	35,88	8,19	38,79	44,72	55,28

La quantité en glucides contenue dans le fruit (38,79%) selon Eze et Obinwa, est considérée comme élevée lorsqu'on la compare aux fruits comme la goyave et la papaye mûres (respectivement de 13 et 10 %). Les feuilles de *S.latifolius* possèdent également une forte concentration en glucides. Les glucides fournissent de l'énergie aux cellules du corps humain.

Les feuilles et les fruits se sont révélés pauvres en graisses (1,49 et 1,74 % respectivement) comparés par exemple à l'avocat qui contient 17 à 20% de lipides.

Les feuilles et les fruits contiennent chacun une haute teneur en fibres alimentaires.

Les teneurs élevées en protéines des feuilles et des fruits sont une source importante de protéines pour les animaux nourris par cette plante en Afrique.

Les taux d'humidité des feuilles et des fruits sont comparables à ceux relevés chez quelques légumes consommés au Nigéria.

Eze et Obinwa ont également analysé la composition en minéraux et en quelques vitamines, les concentrations respectives de ces éléments sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 9 : Composition en minéraux et en vitamines A et C

	Ca (mg/100 g)	Mg (mg/100 g)	K (mg/100 g)	P (mg/100 g)	Vit. A (mg/100 g)	Vit.C (mg/100 g)
Feuilles	52,1	3,17	427,5	457,83	17,65	56,74
Fruits	85,51	4,5	368,67	429,86	36,22	67,47

La composition minérale des feuilles et des fruits montre que les feuilles contiennent des quantités non négligeables d'oligo-éléments nécessaires au corps humain. Le calcium et le magnésium étant davantage contenus dans les fruits alors que le potassium et le phosphore le sont davantage dans les feuilles.

S'agissant des vitamines, la vitamine A est retrouvée dans les fruits avec une concentration de 36,22 mg/100 g et la vitamine C de 67,47 mg/100 g. Il y a ainsi plus de vitamines A et C dans les fruits

que dans les feuilles. A propos de la vitamine C, les concentrations retrouvées dans les échantillons divergent en fonction des auteurs. Ayessou *et al.* (2011) ont retrouvé une forte concentration à 1488 mg/100 g alors que dans les deux autres études on retrouve une concentration plus modeste de 67,47 et de 92,72 mg/100 g. Les différences constatées entre les concentrations de ces différentes études suggèrent que les conditions environnementales et les variations génétiques exercent une influence significative sur la composition chimique des plantes.

Les feuilles et plus particulièrement les fruits de *S.latifolius* sont donc des sources importantes en vitamines A et C, leurs effets bénéfiques pour la santé étant largement reconnus notamment la vitamine A pour les yeux et la vitamine C pour les dents.

Les auteurs ont ensuite effectué un screening phytochimique des feuilles et des fruits afin de détecter la présence de composés appartenant aux différentes familles de métabolites secondaires contenues traditionnellement dans les plantes. Il a été ainsi montré que les feuilles et les fruits contiennent chacun des triterpènes, des tanins, des flavonoïdes, des alcaloïdes, des stéroïdes et des saponines.

Tableau 10 : Teneurs en différents types de métabolites secondaires contenues dans les feuilles et les fruits de *S.latifolius*

	Tanins (%)	Saponines (%)	Flavonoïdes (%)	Alcaloïdes (%)	Phytates (%)	HCN (mg/kg)
Feuilles	0,37	1,25	0,37	2,39	0,42	16,9
Fruits	0,21	0,83	0,43	1,41	0,38	9,27

Ces résultats sont exprimés à partir du poids sec des feuilles et des fruits préalablement séchés au soleil.

Les quantités conséquentes en alcaloïdes, égales à 2,39 % dans les feuilles et 1,41% dans les fruits, confèrent à la plante les propriétés médicinales rapportées dans la littérature. En effet, les feuilles de cette plante sont utilisées dans le traitement du diabète et de la malaria ainsi que sous forme de bâton à mâcher contre les maux de dents.

La présence des tanins à hauteur de 0,37% et de 0,21% respectivement dans les feuilles et les fruits de *S.latifolius* valideraient ainsi son utilisation pour traiter les blessures, certains ulcères, les hémorroïdes, engelures et autres brûlures grâce aux effets antibactériens des tanins, tout comme dans le traitement de l'inflammation de la gorge et de la bouche. Badiaga (2011) a lui aussi réalisé un screening phytochimique des feuilles et rapporte la présence de tanins galliques et catéchiques. Il

ajoute que les tanins (surtout galliques) sont tenus comme bons remèdes dans le traitement des maladies respiratoires, contre la toux et la diarrhée.

Les quantités élevées en saponines à hauteur de 1,25% et 0,83% respectivement dans les feuilles et les fruits de *S.latifolius* leur confèrent également certaines propriétés thérapeutiques. Les saponines interagiraient avec l'hormone sexuelle impliquée durant l'accouchement et l'allaitement : l'ocytocine. Elles auraient également des propriétés d'antibiotiques naturels, justifiant leur utilisation en médecine traditionnelle pour le traitement de maladies sexuellement transmissibles comme la gonorrhée, la syphilis ou bien l'herpès.

Les flavonoïdes sont connus pour avoir des propriétés antioxydantes qui permettent de réduire le stress oxydant. Les quantités de flavonoïdes à hauteur de 0,37% et de 0,43% dans les feuilles et les fruits de *Sarcocephalus latifolius* soutiennent ainsi ces propriétés d'antioxydants naturels. Les flavonoïdes ont aussi montré des propriétés antimicrobiennes et contre le cancer.

Les phytates et les hétérosides cyanogénétiques sont généralement considérés comme étant des facteurs antinutritionnels contenus dans certains aliments. Les phytates réduisent la biodisponibilité des minéraux tels que le zinc, fer, cuivre et manganèse. Cependant, à faible concentration ils auraient un effet bénéfique contre le cancer du côlon, les caries dentaires et pour réduire la glycémie. Ce qui serait dans ce cas présent en accord avec l'utilisation traditionnelle de cette plante pour le traitement du diabète et comme un bâton à mâcher contre les maux de dents. Les faibles concentrations retrouvées dans les feuilles et les fruits ne poseraient, tout au moins au niveau nutritionnel, pas de problèmes particuliers.

Enemor *et al.* (2013, b) ont analysé la composition chimique de quelques échantillons de feuilles récoltées au Nigéria en minéraux et en métaux lourds. Il est désormais reconnu que les plantes médicinales sont sujettes à la contamination de polluants comme les métaux lourds. Avec l'utilisation croissante des plantes comme médicaments à travers le monde, la qualité et la sécurité d'utilisation de ces plantes sont devenues une importante préoccupation pour les autorités de santé. Par conséquent, de nombreux travaux de recherche se chargent d'identifier les polluants contenus dans les plantes.

Les principaux métaux lourds recherchés, tel que le plomb, le cadmium, le mercure et le chrome se sont révélés dans ces échantillons pratiquement absents ou à de très faibles concentrations. Autrement, s'agissant des minéraux, le sodium est le minéral le plus hautement concentré, suivi par le magnésium, le zinc et l'aluminium. Les autres minéraux sont présents à des concentrations < 0,5 mg/100 g.

Les résultats de l'étude montrent donc que les feuilles de *Sarcocephalus latifolius* récoltées au Nigéria sont dépourvues de métaux lourds, ainsi son utilisation comme plante médicinale peut être considéré comme sans risque pour la santé.

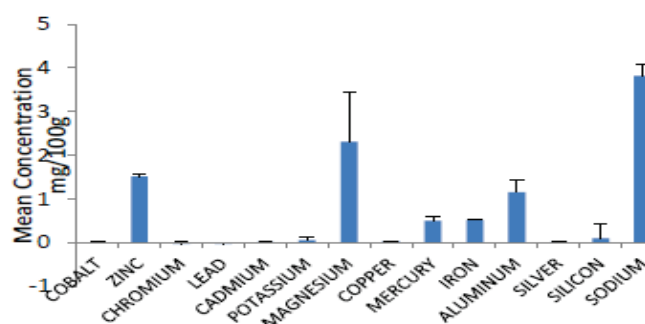


Figure 3: Mean concentrations (mg/100g) of heavy metals and other minerals in *Sarcocephalus latifolius* leaf (Data represented as mean \pm SEM).

Figure 20: Concentrations moyennes en minéraux et métaux lourds des feuilles de S.latifolius (Enemor et al, 2013, b)

Omale et Haruna (2011) ont également étudié la composition en quelques phyto-éléments du fruit de *S.latifolius*. Le tableau suivant résume la composition phytochimique du fruit pour les oxalates, les hétérosides cyanogénétiques et les phytates.

Tableau 11 : Composition chimique du fruit en divers phyto-éléments

Oxalates (mg/100 g)	Hétérosides cyanogénétiques (mg/g)	Phytates (%)
8,56	0,09	2,7

Le fruit possède ainsi une haute teneur en oxalates (8,56 mg/100 g). Ces composés peuvent s'avérer toxiques en contribuant à diminuer la biodisponibilité des minéraux tels que le calcium ou le fer. En revanche, les fruits ne contiennent qu'une faible quantité en hétérosides cyanogénétiques. Les phytates sont présents à hauteur de 2,70 % dans le fruit et, comme les oxalates, ils peuvent diminuer la biodisponibilité des oligo-éléments comme le fer et le calcium. Cet effet chélateur des phytates pourrait en revanche inhiber le développement de certains cancers en privant les cellules

cancéreuses de calcium et de fer nécessaires à la cellule pour croître. A en croire cette étude, le fruit de *S.latifolius* posséderait donc des propriétés anticancéreuses.

L'effet hypocholestérolémiant constaté dans cette étude (voir Quatrième partie chapitre 1.4) serait lié au contenu phytochimique du fruit. En effet, les saponines contenues dans les fruits ont déjà montré leur capacité à inhiber la réabsorption du cholestérol augmentant ainsi son excrétion. Elles inhiberaient l'absorption directement au niveau de l'intestin grêle ou indirectement en empêchant la réabsorption des acides biliaires. La présence des saponines participent donc probablement à la réduction du cholestérol observée dans cette étude.

Fadipe *et al.* (2013) ont effectué une analyse phytochimique des fruits à la fois mûrs et non mûrs afin de rechercher les différences dans leur composition chimique. Le tableau suivant représente les quantités en métabolites secondaires des extraits bruts méthanoliques, des extraits obtenus par l'éther de pétrole, d'extraits insolubles dans l'eau ainsi que de sous-parties solubles dans différents solvants. Ils ont constaté que les extraits bruts des fruits matures ou immatures contiennent presque les mêmes constituants, mais que les fruits mûrs contiennent des anthraquinones, absentes dans les fruits immatures, tandis que ces derniers se sont révélés plus riches en tanins et en alcaloïdes.

Les extraits des fruits obtenus par le méthanol ont eu un meilleur rendement final que les extraits obtenus par l'éther de pétrole.

Table 1. Result of preliminary phytochemical screening of the ripe (r) and unripe (u) fruits.

Phytoconstituents	Pr	Pu	Mr	Mu	MrC	MrE	MrB	MrR	MriC	MuiC	MriD	MuiD	MriE	MuiE	MriA	MuiA	MriR	MuiR
Carbohydrates	-	-	+++	+++	++	++	+++	+++	-	-	-	+	+	++	+	++	+	++
Tannins	-	-	++	+++	+	++	+++	-	-	+	-	++	+	+++	+	++	+	-
Phlobatannins	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Saponins	-	-	+++	+++	++	+++	+++	+	++	-	++	++	++	+++	++	++	+	-
Flavonoids	-	-	+++	+++	++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	++	+++	++	+++	-	-
Cardiac glycosides	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	-	-
Anthraquinones	-	-	++	-	++	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coumarins	++	++	+++	++	+	++	++	-	++	+++	+++	+++	++	++	++	++	+	+
Tetraterpenoids	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alkaloids	-	-	+++	+++	++	++	++	+	-	++	+	+++	++	+++	++	++	-	-

+ = Low concentration; ++ = moderate concentration; +++ = high concentration. Extracts (Pr-Mu), portions (MrC-MrR) and sub-portions (MriD-MuiR) of the ripe and unripe fruits of *N. latifolia*.

Figure 21: Screening phytochimique des fruits de S.latifolius (Fadipe et al, 2013)

Légende :

r = extrait du fruit mûr

u = extrait du fruit non mûr

P = extraits d'éther de pétrole

M = extraits méthanoliques

L'analyse phytochimique effectuée par Ayeleso *et al.* en 2014 des extraits aqueux des feuilles et des fruits a montré qu'ils étaient riches en polyphénols, particulièrement les feuilles comme le montre la figure ci-dessous.

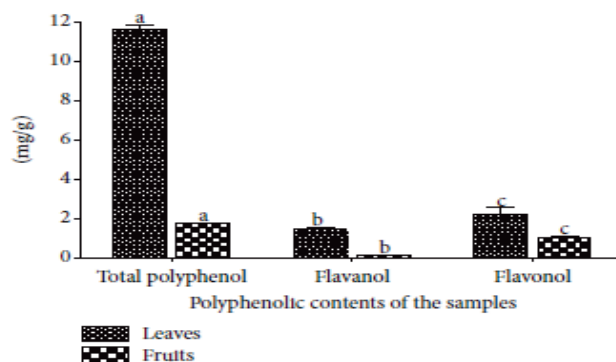


FIGURE 3: Total polyphenol, flavanol, and flavonol contents in the aqueous extracts of the leaves and fruits of *Nauclea latifolia*. All significant differences are at $P < 0.05$. ^{a-a, b-b, c-c} Bars having the same alphabets are significantly different from each other.

Figure 22: Composition en polyphénols des feuilles et des fruits (Ayeleso *et al.*, 2014)

La quantité totale en polyphénols est plus élevée dans l'extrait aqueux des feuilles que dans l'extrait des fruits avec respectivement 11,63 mg GAE/g et 1,75 mg GAE/g (GAE = en équivalent d'acide gallique).

La teneur en flavanols est aussi plus importante dans l'extrait aqueux des feuilles (1,45 mg CE/g) que dans l'extrait aqueux des fruits (0,15 mg CE/g) (CE = équivalent catéchine). De même, la quantité en flavonols est significativement plus élevée dans l'extrait aqueux des feuilles que dans celui des fruits avec respectivement 2,22 mg QE/g et 1 mg QE/g (QE= équivalent quercétine).

Dans l'ensemble, les extraits aqueux des feuilles comme des fruits sont riches en polyphénols mais plus particulièrement ceux des feuilles.

1.2. Composition chimique des écorces de racines et du tronc

Egbung *et al.* (2013) ont analysé la composition chimique des extraits éthanoliques des écorces de racines et du tronc en composés phytochimiques, vitamines et en divers nutriments. Leurs résultats sont présentés dans les tableaux suivants.

Tableau 12 : Composition globale des écorces de racines et du tronc

	Taux d'humidité (%)	Minéraux (%)	Lipides (%)	Protéines (%)
Extrait d'écorces du tronc	7,00 +/- 0,03	15,00 +/- 0,03	24,03 +/- 0,05	4,84 +/- 0,06
Extrait d'écorces de racines	15,01 +/- 0,02	12,00 +/- 0,04	32,04 +/- 0,02	0,64 +/- 0,06

Tableau 13 : Analyse phytochimique des écorces des racines et du tronc

	HCN (mg/kg)	Saponines (%)	Flavonoïdes (%)	Alcaloïdes (%)	Tanins (%)
Extrait d'écorce du tronc	2,29 +/- 0,04	12,01 +/- 0,01	1,01 +/- 0,01	8,02 +/- 0,01	0,25 +/- 0,00
Extrait d'écorce de racines	2,25 +/- 0,09	5,57 +/- 0,01	0,51 +/- 0,01	13,53 +/- 1,00	0,25 +/- 0,00

Les résultats sont exprimés en %/100 mg.

En ce qui concerne les métabolites secondaires, les tanins ne sont présents qu'à l'état de traces. Les flavonoïdes et les hétérosides cyanogénétiques sont présents dans des concentrations non négligeables. Les saponines et les alcaloïdes sont en revanche particulièrement abondants dans les écorces de racines et du tronc.

Tableau 14 : Composition en vitamines des écorces de racines et du tronc

	Thiamine (mg/100 g)	Riboflavine (mg/100 g)	Niacine (mg/100 g)	Vit.E (UI/100 g)	Vit.C (mg/100 g)	Vit.A (UI/100 g)
Extrait d'écorce du tronc	0,50 +/- 0,00	0,26 +/- 0,00	0,06 +/- 0,00	106,25 +/- 3,90	74,80 +/- 4,40	103,18 +/- 1,98
Extrait d'écorce de racines	0,65 +/- 0,00	0,38 +/- 0,00	0,14 +/- 0,00	74,80 +/- 4,40	45,14 +/- 2,87	89,33 +/- 0,18

S'agissant des vitamines, les vitamines A, C et E sont présentes à des concentrations relativement hautes, confirmant ainsi les propriétés antioxydantes de cette plante rapportées dans différentes études. La Riboflavine (ou vit. B2) et la Niacine (vit. B3) ne sont présentes qu'à l'état de traces.

Au vu de la composition chimique des écorces de cette plante en vitamines et nutriments, on voit qu'elle peut aisément faire partie de l'alimentation donnée aux animaux voire même être exploité comme alicament au vu de sa composition en substances antioxydantes.

Badiaga (2011) a réalisé un screening phytochimique des racines de *S.latifolius* en utilisant des réactions de caractérisation permettant de mettre en évidence la présence ou non des grandes familles chimiques. Il a ainsi analysé non pas un mais plusieurs échantillons récoltés à des endroits différents au Mali afin d'analyser les différences qu'il peut exister en fonction du lieu de la récolte. Ses résultats sont présentés dans le tableau suivant (tableau 15), pour chaque substance est indiqué le résultat moyen des réactions constatées pour les différents échantillons.

Tableau 15 : Résultats des réactions de caractérisation de diverses familles chimiques

	Racines
Alcaloïdes	+++
Tanins catéchiques	+
Tanins galliques	++
Flavonoïdes libres	++
Anthocyanes	0
Leucoanthocyanes	++
Anthracéniques libres	+
Anthracéniques combinés	0
Caroténoïdes	++
Coumarines	++
Hétérosides cardiotoniques	+++
Saponosides	++++
Composés réducteurs	+++

Réaction très positive : +++++

Réaction positive : +++

Réaction moyennement positive : ++

Réaction douteuse : +

Test négatif : 0

Les racines contiennent donc des alcaloïdes et, selon Badiaga, en quantité plus importante que dans les écorces de tronc qu'il a lui aussi analysé. La présence des dérivés anthracéniques n'est pas certaine, ils sont peut être seulement présents à l'état de traces. Les flavonoïdes sont eux présents sous deux formes : les flavonoïdes libres (flavones, flavonols et dihydroflavonols) et sous forme de glucosides. En revanche, il y a une absence totale d'anthocyanes.

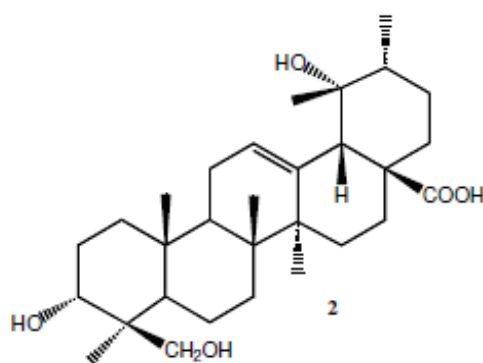
Pour les tanins, ce sont des tanins galliques qui sont présents alors que les tanins catéchiques sont quasi-absents des racines.

Badiaga a ensuite procédé à l'extraction des alcaloïdes des racines et des écorces du tronc de *S.latifolius*. Il a révélé que ces échantillons contenaient des quantités non négligeables d'alcaloïdes, avec un rendement en alcaloïdes totaux respectivement pour les racines de 0,2 % et de 0,05 % pour les écorces.

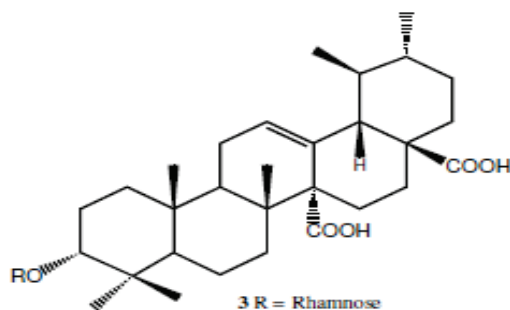
2. Triterpènes et stérols

Rappel : Les terpènes sont des hydrocarbures de formule brute générale $(C_5H_8)_n$, n étant le nombre d'unité d'isoprènes. Les triterpènes eux sont formés de six unités d'isoprènes et sont donc de formule brute $C_{30}H_{48}$ (Bruneton, 2009).

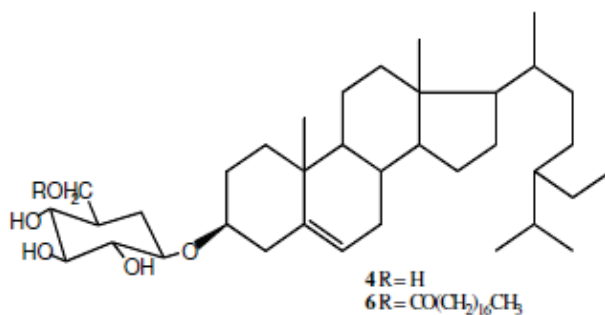
L'équipe de Ngnokam *et al.* a isolé en 2003 cinq triterpènes des racines de *S.latifolius*, leurs formules chimiques sont présentées ci dessous.



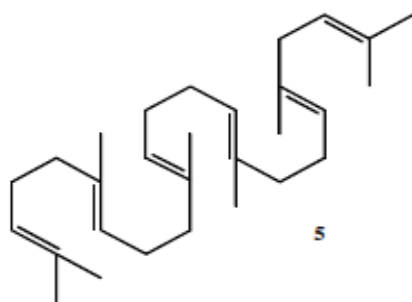
Acide rotundique



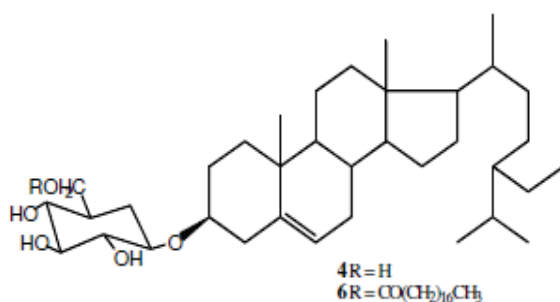
Acide α-L-rhamnoquinovique



3-O-β-D-glucopyranosyl-β-sitostérol



Squalène



3-O-6'-stearyl-β-D-glucopyranoside de sitostérol

Une équipe chinoise menée par Wang L. a réussi à isoler en 2011 des racines de l'arbuste douze composés dont huit triterpènes et quatre stérols qui sont énumérés dans la liste suivante:

- 24-en-cycloarténone
- aldéhyde ursolique
- acide quinovique
- acide rotundique (déjà isolé en 2003)
- acide 3β,19α,23,24-tétrahydroxyurs-12-en-28-oïque
- acide pyrocincholique 3β-O-β-D-fucopyranoside
- acide quinovique 3β-O-β-D-glucopyranoside
- acide quinovique-3β-O-D-glucopyranosyl-(28→1)-β-D-glucopyranosyl ester
- β-sitostérol
- stigmastan-3,6-dione
- stigmast-4-en-6β-ol-3-one

- daucostérol

En 2012, l'équipe de Yinusa *et al.* a isolé à partir des écorces du tronc un composé triterpénoïde pentacyclique appelé acide bétunilique. Ce composé a été isolé de l'extrait méthanolique par chromatographie en phase liquide.

Par la suite, des études en spectroscopie ont permis d'établir précisément la structure moléculaire qui s'avérait être l'acide bétunilique.

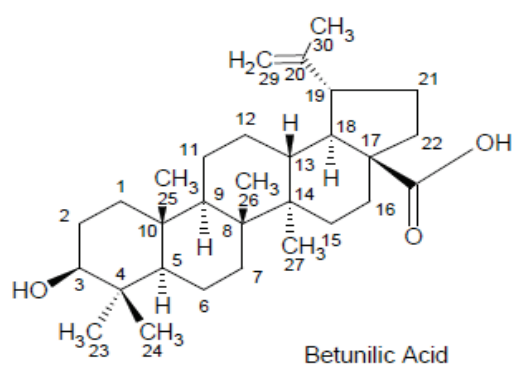


Fig.5

Figure 23: Acide bétunilique

3. Flavonoïdes

L'analyse phytochimique effectuée par Ayeleso *et al.* en 2014 a montré que les extraits aqueux des feuilles et des fruits sont riches en polyphénols, particulièrement les feuilles (voir chapitre 1.1). Les auteurs ont identifié dans ces extraits plusieurs molécules appartenant à la famille des flavonoïdes. Ils ont constaté que l'extrait aqueux des feuilles contenait de l'acide chlorogénique, de la catéchine (flavanol), du cynaroside (hétéroside de flavone), de la tangerétine (flavone), de l'hespéridine (hétéroside flavonoïque) et de l'hyperoside (hétéroside de la quercétine).

L'extrait aqueux des fruits de *S.latifolius* contient lui de l'acide syringique (acide phénol), de la nobilétine (flavone), du chrysoériol (flavone), de l'isorhamnétine (flavonol) et, comme les feuilles, de la tangerétine et de la catéchine.

4. Alcaloïdes

Rappel : Les alcaloïdes sont des molécules organiques hétérocycliques azotées et basiques (Bruneton, 2009).

4.1. Alcaloïdes indoliques

A partir des écorces de racines, Hotellier et Delaveau ont isolé en 1975 plusieurs alcaloïdes de structure indoloquinolizidine. Cette structure comprend un noyau indole et un noyau quinolizidine (voir ci-dessous). Deux d'entre eux étaient déjà connus, l'angustine et l'angustoline, les deux autres ont été découverts à cette occasion et appelés nacléfine et naclétine.

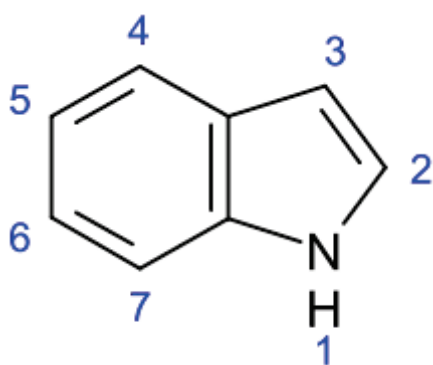


Figure 24: Structure indolique

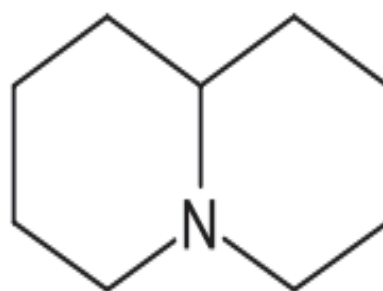


Figure 25: Structure quinolizidinique

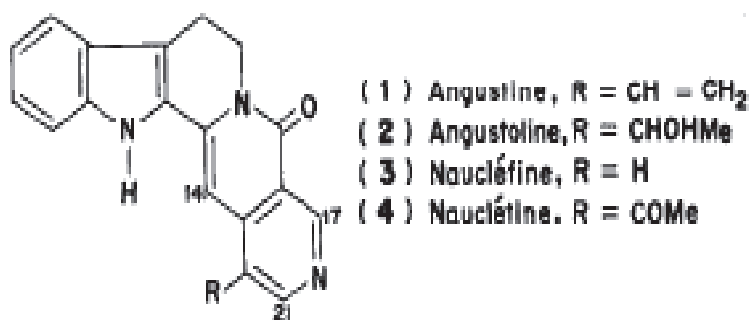


Figure 26: Structure de l'angustine, de l'angustoline, de la nacléfine et de la naclétine

L'angustine et l'angustoline avaient déjà été isolées chez une autre espèce appelée *Strychnos*

angustiflora de la famille des Loganiaceae. Les alcaloïdes nauléfine et nauléfine sont en revanche spécifiques de *S.latifolius*.

L'isolement à partir des écorces de racines de *S.latifolius* de différents alcaloïdes de type indoloquinolizidine, laissait prévoir la présence d'un précurseur hétérosidique proche du vincoside lactame. En 1977, Hotellier *et al.* ont réussi à isoler un gluco-alcaloïde, appelé strictosamide (ou isovincoside lactame), c'est l'alcaloïde le plus abondant dans les racines de la plante.

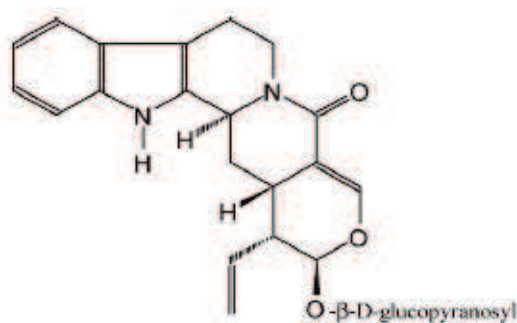


Fig. 1. Strictosamide—the (3 α ,15 β ,16 β ,17 α)-21-oxo-16-vinyl-19,20-dihydro-oxoyoimban-17-il- β -D glucopyranoside.

Figure 27: Strictosamide ou isovincoside lactame (Candeias *et al.*, 2009)

En 1979, Hotellier *et al.* ont effectué l'analyse chimique des feuilles et découvert que les feuilles de *S.latifolius* contenaient 0,08 % d'alcaloïdes. Leurs travaux ont conduit à l'isolement de deux gluco-alcaloïdes et de trois alcaloïdes.

Ces alcaloïdes sont : la naufoline (1,2 % des alcaloïdes totaux), l'angustine (6% des alcaloïdes totaux) présents également dans les écorces de racines, et la naulafine (4% des alcaloïdes totaux) de formule brute C₂₀H₁₃N₃O.

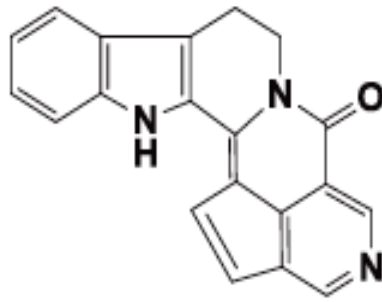


Figure 28: Naulafine

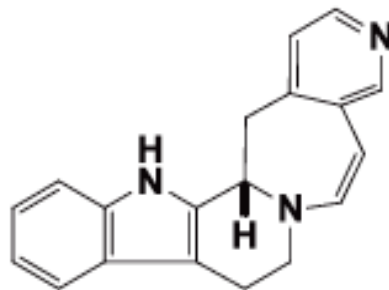


Figure 29: Naufoline

Les gluco-alcaloïdes sont : la 3 α -dihydrocadambine et la cadambine. Chacun étant la forme réduite et la forme oxydée de l'autre. La 3 α -dihydrocadambine est par ailleurs présente également chez *Nauclea diderrichii* une espèce proche de cet arbuste.

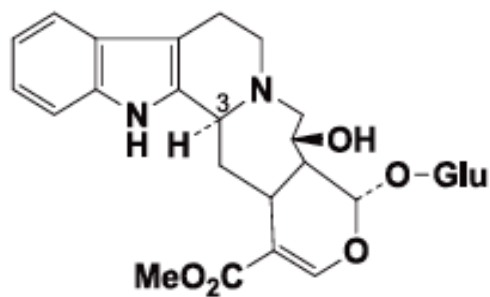


Figure 30: 3 α -dihydrocadambine

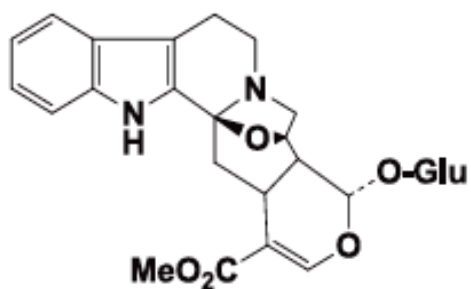


Figure 31: Cadambine

Hotellier *et al.* ont également identifié en 1980, dans les écorces de racines, deux alcaloïdes intermédiaires biogénétiques situés entre l'isovincoside lactame antérieurement isolé et les alcaloïdes indolo-pyridino-quinolizidine, en particulier l'angustidine.

L'alcaloïde n°1, appelé nauléidinal est de type indolique : $C_{20}H_{20}N_2O_3$

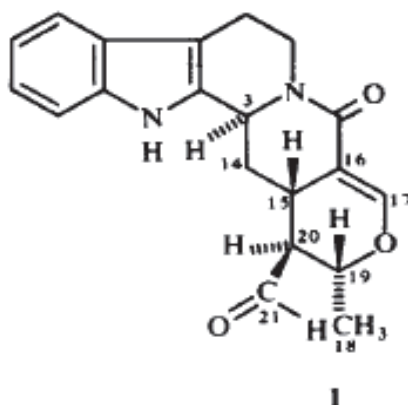


Figure 32: Nauléidinal

L'alcaloïde n°2, l'épi-19 nauléidinal est de même formule brute $C_{20}H_{20}N_2O_3$ que le précédent mais la stéréochimie diffère pour les protons 17, 18, 19, 20 et 21.

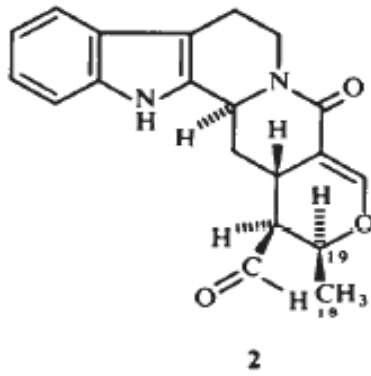


Figure 33: épi-19 Naucléidinal

Puis, en 1982, Hotellier *et al.* réussissent à isoler à partir des feuilles de *S.latifolius*, deux autres alcaloïdes nommés naucléfoline et naucléchine :

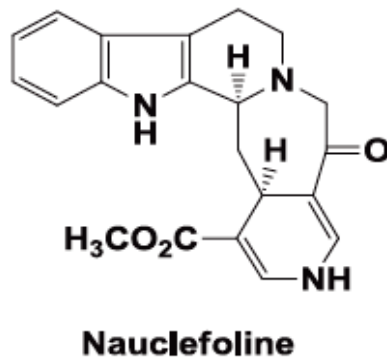
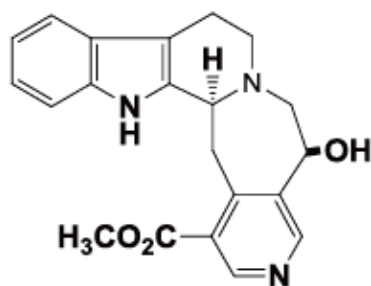


Figure 34: Naucléfoline



Nauclechine

Figure 35: Nauclechine

L'équipe de Ngnokam *et al.* a isolé en 2003 à partir des racines de *S.latifolius* un autre alcaloïde indolique appelé nauléfolinine de formule brute $C_{21}H_{24}N_2O_3$ ainsi que cinq autres triterpènes déjà connus (voir chapitre 2) :

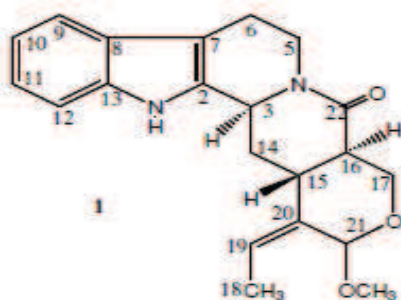


Figure 36: Nauléfolinine

La même année, l'équipe de Shigemori *et al.* a découvert à partir des écorces de tronc et de bois de *S.latifolius* cinq alcaloïdes indolo-monoterpéniques nommés Nauléamides A, B, C, D et E.

Nauléamide A (0,0016%) de formule brute $C_{20}H_{24}N_2O_3$ et son 16-épimère le Nauléamide B (0,0016%) de même formule, la différence portant sur le carbone 16 : l'hydrogène est orienté en α pour le A et en β pour le B (figure 37).

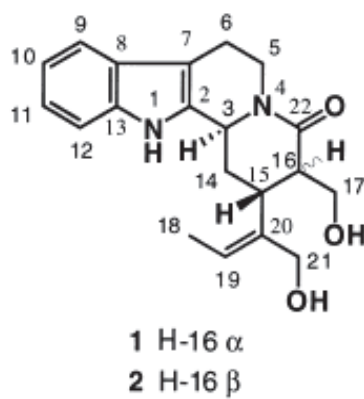


Figure 37: Naucleamide A et B

Naucleamide C (0,0012%) de formule brute $C_{20}H_{20}N_2O_3$:

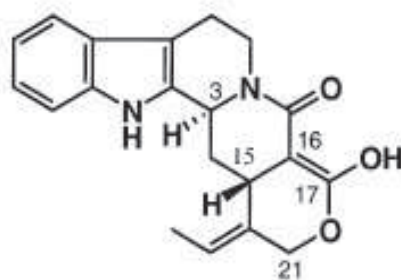


Figure 38: Naucleamide C

Nacléamide D (0,0012%) de formule brute $C_{20}H_{20}N_2O_3$:

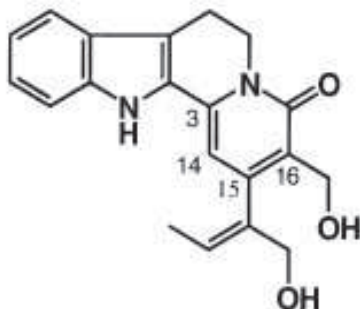


Figure 39: Nacléamide D

Nacléamide E (0,0008%) de formule brute $C_{20}H_{22}N_2O_3$, a la particularité de posséder un cycle pentacyclique avec un pont amino-acétal :

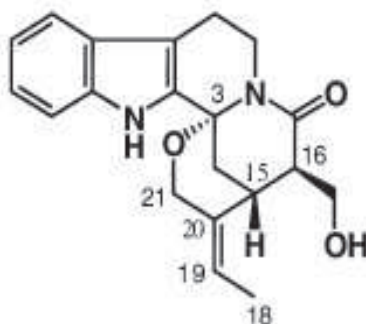


Figure 40: Nacléamide E

Cette même équipe a également isolé d'autres alcaloïdes déjà découverts auparavant chez *S.latifolius* comme le strictosamide (0,15%), le 10-hydroxystriptosamide (0,008%) et le tétrahydrodésoxycordifoline (0,004%) dont voici la formule :



Figure 41:
Tétrahydrodésoxycordifoline

Les nacléamides A-E sont probablement des dérivés biosynthétiques du strictosamide par des réactions d'oxydo-réduction au niveau du cycle E.

Une autre équipe japonaise, Kukuguchi *et al.*, ont identifié en 2009 à partir des racines de cette plante un autre alcaloïde du même type nommé nacléamide F et de formule brute $C_{26}H_{26}N_2O_8$:

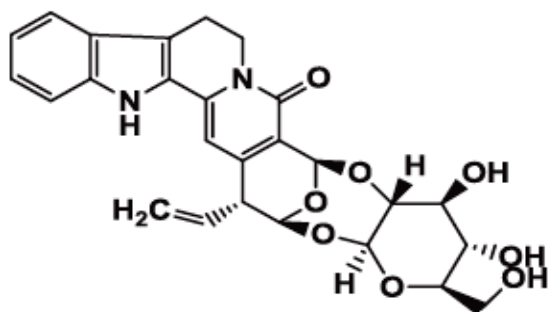


Figure 42: Nacléamide F

Agomuoh *et al.* ont étudié en 2013 un extrait méthanolique du tronc et des écorces de l'arbuste. Ils ont alors isolé cinq nouveaux alcaloïdes indoliques qu'ils ont nommé chacun latifoliamide et classés A à E.

Latifoliamide A de formule brute $C_{20}H_{22}N_2O_2$:

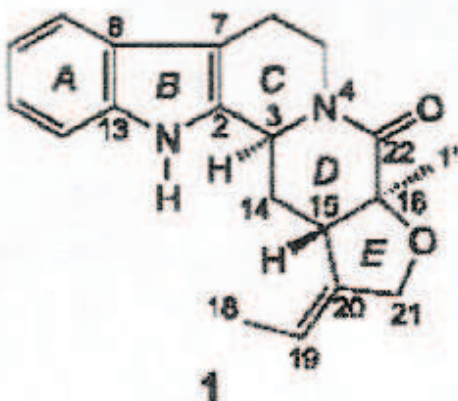


Figure 43: Latifoliamide A

Latifoliamide B de formule brute $C_{21}H_{24}N_2O_3$:

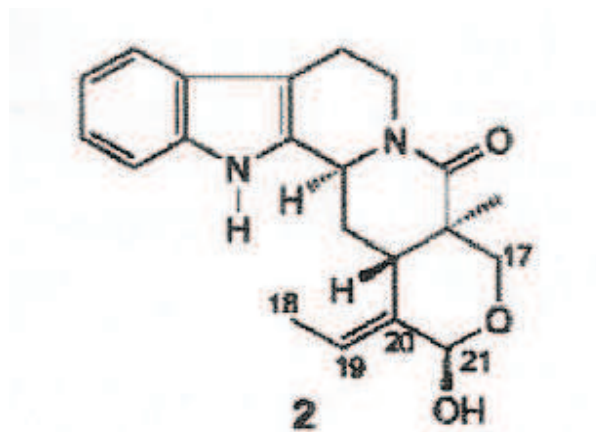


Figure 44: Latifoliamide B

Latifoliamide C de formule brute $C_{19}H_{20}N_2O_2$:

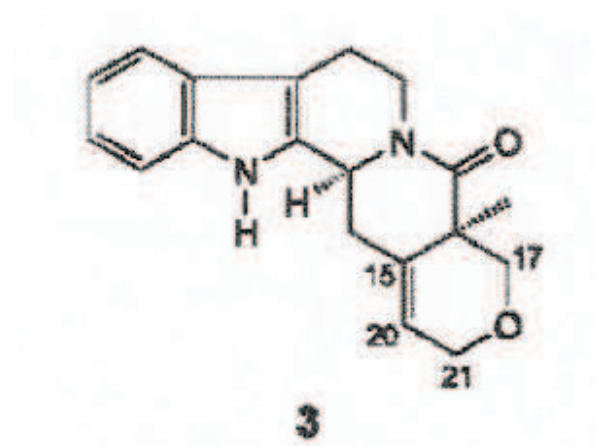


Figure 45: Latifoliamide C

Latifoliamide D de formule brute $C_{19}H_{17}N_3O$:

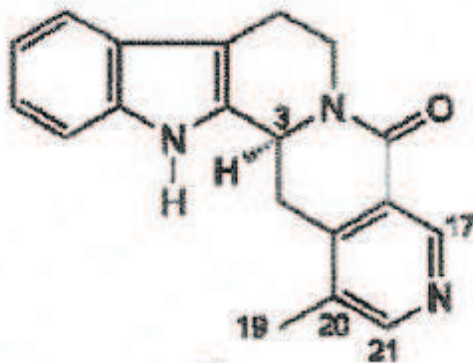


Figure 46: Latifoliamide D

Latifoliamide E de formule brute $C_{22}H_{21}N_3O_3$:

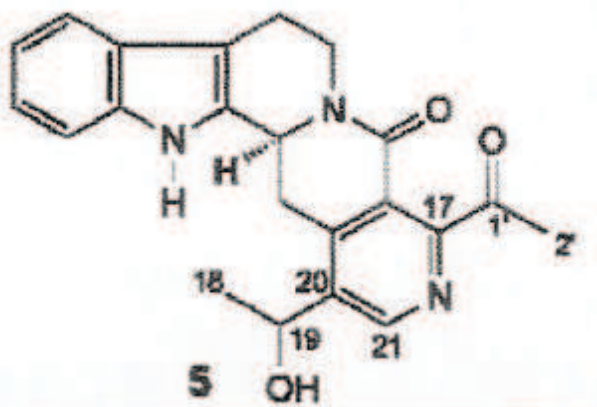


Figure 47: Latifoliamide E

4.2. Découverte du tramadol

Enfin, et c'est la grande découverte faite récemment sur cette plante, *S.latifolius* contiendrait, selon Boumendjel *et al.* (2013), du tramadol, un médicament déjà bien connu de l'industrie pharmaceutique.

Le tramadol peut être assimilé à un alcaloïde, en effet la présence d'un azote basique dans sa structure lui confère une des caractéristiques propres aux alcaloïdes. La formule chimique du tramadol est présentée page suivante (figure 48).

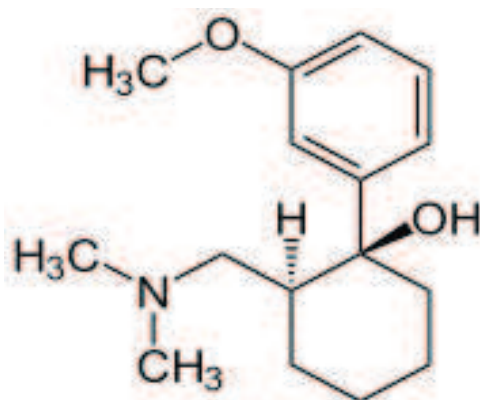


Figure 48: Structure moléculaire du tramadol

En 2013, l'équipe de l'institut de neurosciences de l'université Joseph Fourier de Grenoble, en collaboration avec l'université de Buéa au Cameroun, s'est intéressée à l'espèce *S.latifolius* et à son utilisation traditionnelle pour le traitement de la douleur. En effet, au Cameroun les écorces des racines de cette plante sont prescrites contre la douleur. Des extraits de cette plante ont montré dans plusieurs études des activités antipyrétiques, antinociceptives, anti-inflammatoires et antimalariales. L'équipe de Boumendjel *et al.* a ainsi analysé un extrait des écorces des racines et a découvert qu'elles contenaient un composé analgésique bien connu le (+/-)-cis-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexanol, dont la DCI est le tramadol. Le tramadol a été synthétisé à l'origine par Grunenthal GmbH en Allemagne en 1962, puis mis sur le marché à la fin des années 1970. Ce médicament est prescrit aujourd'hui pour le traitement des douleurs modérées à sévères. Boumendjel *et al.* ont ainsi découvert que le tramadol existait également à l'état naturel. Leurs travaux conduisant à l'isolement du tramadol des racines de *S.latifolius* ainsi que les différentes méthodes prouvant l'authenticité de son origine naturelle ont été publiés et sont détaillées ci-dessous.

Le tramadol a été isolé par une méthode bioguidée. En effet, dans une étude *in vivo*, un extrait méthanolique des écorces des racines de *S.latifolius* a montré une activité analgésique significative. Cette extrait méthanolique a alors été soumis à une analyse en CLHP* en phase inverse permettant un fractionnement de l'extrait. Les différentes fractions ainsi obtenues ont ensuite été testées pour leur activité antinociceptive. Il est alors apparu que la bioactivité résidait dans les fractions dénommées F25 à F29, avec un pic d'activité pour F27.

Cette fraction a donc ensuite été soumise à un examen plus approfondi qui a révélé qu'elle contenait majoritairement un composé jaune transparent sous forme huileuse. L'analyse par spectrométrie de

masse a donné la formule brute du composé : $C_{16}H_{26}NO_2$.

La structure du composé a été établie par RMN du proton et du carbone et confirmée ensuite par rayons X. Le composé isolé n'a pas d'activité optique indiquant ainsi qu'il s'agit d'un mélange racémique. En se basant sur l'analyse de la diffraction aux rayons X, la stéréochimie a été confirmée et la structure établie est celle du (+/-)-cis-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexanol. Cette formule est identique à celle d'un analgésique d'origine synthétique : le tramadol. Afin d'éviter toute ambiguïté, une analyse par CLHP est réalisée sur le mélange racémique. Le tramadol commercialisé est le (+/-)-cis isomère, chaque énantiomère d'un échantillon du tramadol commercialisé est obtenu par séparation chimique. L'analyse CLHP du composé extrait montre un profil d'élution identique à celui du tramadol synthétique, ceci indiquant que les énantiomères sont présents dans les mêmes proportions dans le tramadol synthétique que dans le naturel.

L'équipe de Boumendjel a émis une hypothèse biogénétique pour expliquer la synthèse du tramadol dans cette plante. Une voie métabolique impliquerait la formation de deux intermédiaires clés : l'acétophénone (A) et l'aminopentanal (B). Le composé A pourrait provenir soit de l'acétylCoA ou de la phénylalanine tandis que le composé B pourrait dériver de la lysine. Une cascade de réactions, incluant une aldonisation/crotonisation, une addition puis une réduction donnerait le tramadol durant une étape de cyclisation.

Afin d'éviter toute controverse, une confirmation de ces travaux a été entreprise dans trois laboratoires indépendants, travaillant sur trois échantillons différents et collectés à trois périodes différentes de l'année. Tous ont confirmé la présence de tramadol dans les écorces de racines de *S.latifolius*. En revanche, le tramadol n'a pas été détecté dans les parties aériennes de la plante tel que les feuilles, le tronc ou les branches.

Afin d'exclure la possibilité qu'il y ait eu une contamination des échantillons de *S.latifolius* par du tramadol commercial, l'équipe a volontairement isolé un échantillon d'écorce de racine plus interne, et a confirmé là encore la présence du tramadol. Enfin, un dernier test a été effectué pour écarter l'infime probabilité que le tramadol obtenu des racines de cet arbuste ne soit en réalité qu'une contamination par du tramadol d'origine synthétique. Il consistait à comparer les isotopes radioactifs $^{15}N/^{14}N$ et $^{13}C/^{12}C$ pour deux extraits indépendants de tramadol d'origine naturelle et quatre échantillons de tramadol synthétique obtenus à partir de deux sources différentes. Des différences négligeables ont été constatées entre les échantillons naturels et les échantillons commerciaux sur la valeur de $\delta^{13}C$ (= teneur en carbone 13 exprimée en parties pour mille (‰))

A contrario, des valeurs différentes sont trouvées pour le $\delta^{15}N$ (teneur en azote 15), dépendantes de la source de l'échantillon. Ainsi pour le tramadol d'origine commercial ces variations peuvent être

dûes à l'utilisation de différents lots de méthylamine lors de sa synthèse. Pour les deux échantillons de tramadol naturel les valeurs de $\delta^{15}\text{N}$ sont proches entre elles mais surtout, elles sont différentes de tous les échantillons commerciaux. Étant donné que les deux échantillons étudiés proviennent de deux lieux de récolte différents, qu'il s'est écoulé un an entre les deux extractions, que ces échantillons ont été collectés par des personnes différentes et qu'ils proviennent des écorces de racine profonde, la probabilité qu'une source de tramadol d'origine synthétique ait pu contaminer tous les échantillons de *S.latifolius* peut être considérée comme négligeable.

Afin d'estimer la quantité de tramadol contenu dans l'écorce des racines de *S.latifolius*, un extrait éthanolique est soumis à une analyse en spectroscopie RMN permettant une mesure quantitative. Il apparaît que la concentration en tramadol est de 3,9 % dans l'extrait éthanolique, et de 0,4 % dans les écorces séchées de racines. Selon Michel De Waard, membre de l'équipe ayant réalisé cette étude, « avec 20 g de la plante on obtiendrait l'équivalent d'une pilule de tramadol » [16].

Ces résultats valideraient donc l'utilisation traditionnelle de la décoction des écorces de racines de *S.latifolius* pour le traitement de la douleur. En outre, cela permettra aux tradipraticiens de mieux recommander la manière d'utiliser ces extraits. Cette plante pourra ainsi constituer une source de tramadol à la fois peu coûteuse et facilement disponible pour les populations locales.

Les résultats de cette publication ont été largement commentés dans la presse. Ainsi Michel Alberganti dans le journal Slate (voir annexe II), a écrit : « C'est le processus inverse de celui du biomimétisme. Au lieu de mettre les inventions au profit de l'homme, les chercheurs des laboratoires pharmaceutiques ont inventé... ce qui existait déjà dans la nature. Les mauvais esprits y verront une leçon pour les adeptes de la chimie pure. D'autres seront confortés dans leur confiance en la médecine par les plantes. » et il termine d'une manière ironique : « Mauvaise nouvelle pour les firmes pharmaceutiques. Les chercheurs viennent de faire perdre un marché d'un milliard d'habitants » [17].

Il y avait déjà eu précédemment plusieurs découvertes de médicaments d'origine synthétique produits également dans la nature, comme quelques benzodiazépines ou même le fluorouracile, mais ils étaient dans ces cas là seulement présents à l'état de traces. Or ici, c'est bien la première fois qu'un médicament est retrouvé à des concentrations chimiquement significatives dans une plante.

D'autres investigations pourront être utiles par la suite pour vérifier la présence de tramadol notamment parmi les espèces proches de cette plante, voire même peut être de retrouver de nouveaux dérivés du tramadol plus actifs que l'original.

Kusari *et al.* en 2014 se sont intéressés à cette étrange découverte et ont été intrigués

notamment par les résultats de l'analyse isotopique. Selon eux, ces résultats ne prouvent pas de manière concluante l'origine naturelle du tramadol contenu dans les racines. Ils ont alors souhaité eux-mêmes vérifier indépendamment l'origine naturelle ou non du tramadol découvert dans *S.latifolius*. Pour cela, ils ont recueilli trois échantillons de la plante à trois moments différents de l'année et à deux endroits différents du Cameroun, l'un au nord et l'autre au sud où les conditions environnementales et les modes de vie locaux des habitants sont très différents. L'équipe de Kusari *et al.* a alors analysé la composition des racines de leurs échantillons et ont alors constaté que les racines des échantillons provenant du nord du pays contenaient effectivement du tramadol mais à des concentrations nettement inférieures à celles rapportées par Boumendjel *et al.* (2013). De plus, les échantillons provenant du sud du pays ne contenaient quant à eux aucune trace de tramadol dans leurs racines.

Afin d'expliquer ces résultats surprenants, ils ont alors décidé d'interroger les habitants et notamment les fermiers sur les lieux de cueillette des échantillons. Les fermiers du nord du pays ont notamment déclaré qu'ils consommaient du tramadol acheté sur les marchés afin, ont-ils dit, de combattre la fatigue durant les journées ensoleillées et chaudes. Ils ont aussi avoué en donner également à leurs animaux pour la même raison. Or ces animaux font souvent, lors de ces journées, leurs besoins à l'ombre des arbres. En revanche, les fermiers du sud du Cameroun n'ont pas déclaré consommer du tramadol, que ce soit pour eux ou pour leur bétail. L'équipe de Kusari décida alors d'analyser l'environnement des échantillons en prélevant de la terre ainsi que de l'eau de puit. Ils constatèrent alors dans ces prélèvements non seulement la présence de tramadol, mais également les trois métabolites du tramadol existant chez les mammifères. Enfin, pour en être certain, Kusari *et al.* firent analyser des échantillons d'autres espèces de plantes situées dans les environs et constatèrent qu'elles aussi contenaient du tramadol dans leurs racines.

Ainsi, pour les auteurs il n'y a pas de doute, le tramadol retrouvé dans les racines de *S.latifolius* n'est en réalité qu'une contamination résultant d'une absorption par les racines du tramadol excrété par le bétail.

Réagissant à cette nouvelle étude, l'équipe de Boumendjel *et al.* (2013) ayant découvert le tramadol chez *S.latifolius*, n'a pas été convaincue par les travaux de Kusari *et al.* et pense toujours que le tramadol qu'elle a découvert est bien d'origine naturelle. En effet, elle précise qu'elle a analysée des échantillons de racines provenant d'un parc national où le bétail est justement interdit. Elle suggère alors l'hypothèse que les babouins et d'autres mammifères de ce parc national, en mangeant les fruits de *S.latifolius* pouvant également contenir du tramadol, pourrait expliquer la présence de métabolites dans le sol. Cette équipe suggère également que l'âge des plantes, la présence de

champignons symbiotiques ou les variations de climat au Cameroun pourraient expliquer les différences constatées entre les résultats des deux équipes. Elle rajoute enfin que cette nouvelle étude n'est pour elle « qu'une insulte formelle aux populations africaines et à leurs utilisations traditionnelles des plantes médicinales » [18].

Il est aujourd'hui clair que d'autres études sur le terrain seront nécessaires pour confirmer ou infirmer si le tramadol est réellement d'origine naturelle. Une des pistes proposée est d'administrer au bétail du tramadol radiomarké et de rechercher par la suite si cette substance se retrouve dans les racines de la plante. Si c'était effectivement le cas, alors ce serait une preuve solide qu'il ne s'agit que d'une contamination [19].

Quatrième partie :

Etude pharmacologique et toxicologique de *Sarcocephalus latifolius* (Sm.) Bruce

L'espèce *Sarcocephalus latifolius* a fait l'objet d'un grand nombre d'études pharmacologiques, thérapeutiques et toxicologiques pratiquées *in vitro* et même *in vivo* sur certains animaux, principalement des rongeurs. Ces études ont été réalisées en se basant sur l'utilisation traditionnelle de cet arbuste rapportée en Afrique par les tradipraticiens.

1. Études pharmacologiques

1.1. Action anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique

Les racines de *S.latifolius* sont utilisées au Mali dans le traitement de la douleur des dysménorrhées.

L'étude de Traoré M. réalisée en 2006 et présentée ici a évalué les effets d'un macéré aqueux associant quatre plantes récoltées au pays : les racines de *Sarcocephalus latifolius*, de *Cassia sieberiana*, de *Pseudocedrela kotschy* et de *Trichilia emetica*. Les activités anti-inflammatoires et antalgiques ont été évaluées sur ce macéré aqueux.

La mesure de l'activité anti-inflammatoire est réalisée par un test classique, basé sur l'injection de carraghénanes sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure d'une souris ou d'un rat, provoquant une réaction inflammatoire qui peut être réduite par des substances anti-inflammatoires.

La mesure de l'activité antalgique consiste à vérifier l'action inhibitrice des extraits sur la douleur provoquée chez les souris par l'injection intrapéritonéale d'une solution diluée d'acide acétique.

L'activité anti-inflammatoire a donc été évaluée sur ce macéré aqueux aux doses de 50 mg/kg et de 100 mg/kg. Avec 50 mg/kg, il a été constaté un pourcentage d'inhibition de l'inflammation de 80,3 % et avec 100 mg/kg 73,2 % à la quatrième heure. Les calculs statistiques ont montré que l'inhibition observée à la dose de 100 mg/kg est plus significative que celle observée avec la dose de 50 mg/kg. L'indométacine, un anti-inflammatoire de référence, a lui donné la plus forte inhibition à la quatrième heure avec 93,9 %. Ce dernier fait parti de la famille des AINS, qui est le

groupe le plus préconisé actuellement dans la thérapeutique de la dysménorrhée. Il agit par inhibition des prostaglandines qui constituent la cause majeure des douleurs provoquées lors des menstruations. Les AINS agissent au moment de la phase précoce de l'inflammation (phases vasculaire et cellulaire) qui se caractérise par la libération de nombreux médiateurs.

Cette inhibition des prostaglandines pourrait intervenir également dans l'activité antalgique et pour cause, les prostaglandines sensibilisent les récepteurs périphériques de la douleur à l'action algogène d'autres médiateurs (bradykinine et histamine), ainsi le blocage de leur synthèse entraîne la suppression des effets de sensibilisation et diminue ainsi la douleur. Il a ainsi été observé lors du test antalgique avec le macéré aqueux associant ces quatre plantes, qu'à la dose de 100 mg/kg, il y avait 66,7 % d'inhibition des torsions provoquées par l'acide acétique, valeur supérieure à celle du paracétamol qui n'a donné que 52,9 %.

Les flavonoïdes sont présents dans *S.latifolius* et dans le mélange des quatre plantes en faible proportion. Ils ont des propriétés anti-inflammatoire et antalgique. Ils sont capables d'inhiber à une concentration relativement élevée la voie des cyclo-oxygénases et celle des lipo-oxygénases qui est la première inhibée à faible concentration.

Les différents résultats obtenus au terme de cette étude pourraient expliquer ainsi l'usage de ces plantes dans le traitement traditionnel de la dysménorrhée. Cependant, étant donné que *S.latifolius* était associé avec trois autres plantes, on ne peut pas conclure expressément sur l'effet réel de *S.latifolius* utilisé seul.

En 2008, Amazoun *et al.* rapportent que la plante est couramment utilisée au Togo dans le traitement de diverses affections comme le paludisme, la fièvre et les douleurs abdominales. Pour vérifier quelques unes de ces propriétés, ils ont étudié les effets des extraits des racines et des feuilles sur l'hyperthermie induite par la levure de bière à 20 % et sur un œdème provoqué par des carraghénanes à 2 %. L'administration orale des extraits hydro-alcooliques des racines et des feuilles de *S.latifolius*, à différentes doses, a réduit significativement l'hyperthermie et l'œdème. Ces résultats supportent, du moins partiellement, certaines indications thérapeutiques traditionnelles de la plante.

L'usage de *S.latifolius* en médecine traditionnelle pour le traitement du paludisme est bien connu en Afrique.

L'objectif de l'étude menée par Abbah *et al.* en 2010 a été d'évaluer les activités pharmacologiques

de cette plante dans le traitement symptomatique de la fièvre paludique ainsi que de la douleur, ceci en vue d'en faire éventuellement à l'avenir un médicament. Ainsi, des extraits aqueux d'écorces de racines à diverses concentrations ont été évalués sur des souris et des rats pour leurs activités antinociceptives, anti-inflammatoires et anti-pyrétiques.

Pour le test des crampes abdominales induites par l'acide acétique, le traitement avec l'extrait aqueux de *S.latifolius* aux doses de 50, 100 et 200 mg/kg par voie orale a provoqué une importante diminution du nombre de crampes par rapport au groupe témoin. Cette réduction a été dose-dépendante. L'administration d'acide acétylsalicylique (à 150 mg/kg) a également entraîné une réduction significative du nombre de crampes abdominales.

Le test à la formaline a également révélé l'activité antinociceptive de l'extrait. Aux doses de 100 et 200 mg/kg, l'extrait a inhibé significativement la douleur et de façon dose-dépendante comparativement au groupe témoin. L'acide acétylsalicylique a également fait preuve d'un effet antinociceptif mais plus tardivement dans le temps que les extraits de la plante.

Pour le test de la plaque chaude chez les souris, les extraits dosés à 100 et 200 mg/kg ont significativement relevé le seuil de perception de la douleur comme le montre l'augmentation du temps de réaction. Cet effet semble être dose-dépendant puisque c'est à la dose de 200 mg/kg que le temps de réaction a été le plus important. La morphine dosée à 4mg/kg *per os* a également relevé le seuil de perception de la douleur mais de façon plus importante encore qu'avec les extraits de la plante.

Le test de l'inflammation induite par l'ovalbumine consiste à provoquer une réaction inflammatoire à type d'œdème sur la patte arrière gauche des rats par une injection sous-cutanée d'ovalbumine. Les volumes des œdèmes sont ensuite comparés entre ceux des rats témoins, ceux traités par des extraits de la plante et ceux traités par de l'acide acétylsalicylique. Il est apparu que les extraits de *S.latifolius*, comme l'acide acétylsalicylique, ont réduit la réponse inflammatoire induite par l'ovalbumine et ce de façon dose-dépendante.

Le test de la fièvre induite chez les rats par une levure consiste à leur injecter par voie sous-cutanée une solution aqueuse de cette levure. Les rats ont été réparties en 5 groupes, l'un a été traité par de l'eau distillée, trois groupes par différentes doses d'extraits (50, 100 et 200 mg/kg p.o) et le dernier groupe par du paracétamol. Les températures rectales ont été enregistrées après ces différents traitements. Les résultats ont montré que les extraits ainsi que le paracétamol ont diminué significativement et d'une manière dose-dépendante la température rectale des rats.

La capacité de l'extrait aqueux de *S.latifolius* à réduire le nombre de crampes abdominales induites par l'acide acétique suggère que l'extrait possède une action antinociceptive périphérique par inhibition de l'activité des lipo-oxygénases ou des cyclo-oxygénases.

Le test de la plaque chaude a montré que l'extrait avait augmenté le seuil de perception de la douleur, suggérant cette fois-ci une activité antinociceptive centrale.

Le test à la formaline est utilisé pour établir si un agent antinociceptif est actif à la fois au niveau central tels que les morphiniques et également au niveau périphérique tel que l'acide acétylsalicylique. En effet, la formaline induit la douleur par deux mécanismes : d'abord par stimulation de la nociception, transmise ensuite au niveau centrale ; puis par des processus inflammatoires locaux qui stimulent la sensation de douleur. Ce test permet ainsi de dissocier la phase non-inflammatoire (première phase) et la phase inflammatoire (phase tardive). Les extraits de la plante ont donc été capables d'inhiber les deux phases de la douleur.

De même, l'œdème induit par l'ovalbumine est un modèle largement accepté pour l'évaluation *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire de médicaments. La capacité de l'extrait à diminuer la réponse inflammatoire induite par l'ovalbumine est donc évocatrice de la présence d'une substance anti-inflammatoire dans cette plante.

Ces résultats sur la douleur montrent donc bien l'utilité de cette plante dans le traitement des épisodes douloureux chez les patients souffrant de paludisme.

De plus, le test de la fièvre induite par une levure a montré que l'extrait avait une activité antipyrétique, là aussi intéressante en cas de paludisme. L'ensemble de ces résultats apporte donc une justification scientifique à l'utilisation de *S.latifolius* pour le traitement du paludisme en permettant la réduction de la douleur et de la fièvre.

Les racines de cette plante sont utilisées au Cameroun en médecine traditionnelle pour le traitement de la douleur, de la fièvre ainsi que de l'épilepsie.

Ainsi, Taiwe *et al.* ont mené en 2011 une étude *in vivo* pour analyser les effets d'une décoction aqueuse des racines de *S.latifolius* sur les systèmes nerveux central et périphérique et ses possibles mécanismes d'action sur la douleur et la fièvre.

Tout d'abord, il a été testé l'activité antipyrétique sur quatre groupes de souris recevant différentes doses de la décoction des racines de *S.latifolius* (16, 40, 80 et 160 mg/kg, *per os*) ainsi que sur un groupe recevant de l'eau distillée. Il a été constaté une baisse de la température corporelle une heure après l'administration du traitement aux doses de 80 et 160 mg/kg. Trois heures après, la baisse de la température a été observée avec toutes les doses de la décoction.

Une autre expérience, toujours pour étudier l'activité antipyrétique, a consisté à induire une fièvre chez les souris par l'injection d'une suspension de levure de bière par voie sous-cutanée au niveau

de la nuque. La température rectale a été ensuite mesurée 18 heures plus tard afin de bien constater son élévation. Les animaux ont ensuite reçu les décoctions de *S.latifolius* aux mêmes doses que précédemment avec en plus un groupe recevant de l'acide acétylsalicylique.

Les résultats ont montré que la décoction de 160 mg/kg a entraîné une réduction significative de la température corporelle une heure après son administration. L'effet est d'autant plus significatif trois heures après pour les doses de 40, 80 et 160 mg/kg. L'extrait dosé à 160 mg/kg et l'acide acétylsalicylique font ainsi baisser la température une heure après leur administration de 0,5°C et 0,8°C respectivement.

Dans les 6 heures qui ont suivi, tout les extraits des racines de cet arbuste ont réduit la température corporelle des souris. L'effet antipyrétique a ainsi été comparable à celui de l'acide acétylsalicylique.

L'activité antinociceptive a été évaluée sur plusieurs expériences utilisant diverses méthodes d'induction de la douleur. La première d'entre elles a évalué l'effet d'une décoction des racines sur les crampes abdominales induites par l'acide acétique.

Pour cela, les décoctions dosées à 16, 40, 80 et 160 mg/kg ont été testées, ainsi que l'acide acétylsalicylique, la morphine, un mélange de naloxone et d'une décoction de la plante à 160 mg/kg et de l'eau distillée. Une heure après l'administration, les souris ont reçu une injection d'acide acétique. Le nombre de crampes a été observé et mesuré afin de calculer le pourcentage d'inhibition induit par les différentes substances.

Il est apparu que les décoctions de *S.latifolius* avaient la capacité à inhiber les contractions abdominales et de façon dose-dépendante. L'effet de l'extrait dosé à 160 mg/kg a été comparable à celui de la morphine. Le mélange de la nolozone, un antagoniste opioïde, et de *S.latifolius* n'a au contraire pas inhibé les contractions de façon significative.

Un autre test visant à évaluer l'activité contre la douleur a consisté à analyser l'effet de la décoction de *S.latifolius* sur la douleur induite par la formaline (solution de formaldéhyde). Quatre groupes de souris ont ainsi reçu une injection de formaline au niveau de la patte arrière droite. Une heure après l'administration du produit a été analysé le temps passé par les souris à se lécher et à se mordre la patte concernée, ceci étant interprété comme un révélateur de la douleur. Il a été ensuite administré à ces mêmes souris les différentes doses d'extrait de la plante (16, 40, 80 et 160 mg/kg), tandis qu'un autre groupe est traité par de la morphine et un autre par un mélange de nolozone et d'extrait de *S.latifolius*. Enfin un dernier groupe ne recevant que de l'eau distillée servait de témoin. Il a ainsi été constaté que les décoctions de la plante ont induit une inhibition significative de la douleur et de

manière dose-dépendante. L'extrait dosé à 160 mg/kg a eu un effet antalgique proche de celui de la morphine. En revanche chez les souris traitées à la fois par l'extrait et par la naloxone, il n'a plus été constatée cette inhibition de la douleur.

Le test d'immersion de la queue a consisté à immerger 3 cm de la queue des souris dans un bain d'eau chaude à une température de 55°C. Par réflexe, les souris réagissent en retirant leur queue de l'eau en l'espace de quelques secondes. Cette expérience a donc consisté à administrer la décoction de *S.latifolius* (16, 40, 80 et 160 mg/kg) aux souris et de comparer ses effets contre la douleur face aux analgésiques comme la morphine, l'acide acétylsalicylique et un mélange d'une décoction de *S.latifolius* et de naloxone. Les temps de réaction ont pour cela été enregistrés une heure après l'administration des différents produits.

Il est apparu que la décoction de *S.latifolius* à toutes les doses a augmenté le temps de réaction du réflexe de retrait par rapport au groupe témoin. Il y a eu ainsi une réduction significative de la sensation de douleur causée par l'eau chaude. L'effet s'est montré dose-dépendant, la dose à 160 mg/kg ayant été la plus efficace. De même, la morphine a montré un effet antinociceptif en allongeant le temps de réaction. En revanche, l'acide acétylsalicylique n'a pas eu d'effet sur le temps de réaction, et la naloxone n'a pas significativement contrarié l'effet antalgique de la décoction de *S.latifolius*.

Le test de la "plaque chaude" a lui consisté à placer un cylindre métallique de 14 cm de diamètre et 10 cm de hauteur sur une plaque de cuisson à la température de 55°C. Les souris ont ensuite été posées sur cette plaque chaude à l'intérieur de ce cylindre et leur comportement a été analysé. En réponse à la douleur, les souris vont avoir tendance à se lécher les pattes et à sauter, leur temps de réaction est alors mesuré. L'effet des décoctions de *S.latifolius* aux doses précédemment utilisées a donc été analysé 30 minutes après leur administration. Cet effet a été comparé avec ceux de l'acide acétylsalicylique, de la morphine, du mélange de naloxone et de *S.latifolius* et de l'eau distillée.

Les résultats montrent qu'il y a une augmentation du temps de réaction avec toutes les doses de l'extrait aqueux de la plante, l'effet étant quelque peu dose-dépendant. La morphine a également montré un allongement du temps de réaction, en revanche il n'y a pas eu d'effet constaté avec l'acide acétylsalicylique, et la naloxone n'a pas réduit significativement l'effet antalgique de l'extrait de *S.latifolius*.

Le dernier test pour évaluer les effets antalgiques a consisté à étudier l'excitation comportementale induite par la bicuculline. En effet, cette antagoniste des récepteurs GABA A provoque une hyperactivité chez les souris et l'expérience présentée ici analyse l'effet de *S.latifolius* vis à vis de la

bicuculline.

Pour cela, les souris ont reçu une injection intrapéritonéale de bicuculline à 2 mg/kg puis une heure après, elles ont reçu pour quatre groupes les décoctions de racines de *S.latifolius*, un autre groupe recevait du diazépam et enfin un groupe n'a reçu que de l'eau distillée.

Les souris ont ensuite été placés au centre d'un "champ ouvert" (test dit de "l'open field") pour mesurer pendant une heure le comportement des souris. L'activité ambulatoire, le toilettage, les redressements, le nombre des passages dans l'aire centrale de ce champ sont ainsi enregistrés.

Les résultats ont montré que dans le groupe contrôle ne recevant que la bicuculline, les souris présentaient une hyperactivité se manifestant par un nombre de passages dans l'aire centrale accru et davantage de mouvements de redressements sur elles-mêmes. En revanche, les extraits de *S.latifolius* ainsi que le diazépam ont réduit significativement l'hyperactivité induite par la bicuculline comme le montre la réduction de l'activité locomotrice et de la durée du toilettage.

La baisse de la température corporelle constatée dans cette étude après l'administration d'une décoction de *S.latifolius* pourrait être le fruit d'un mécanisme à la fois au niveau central et périphérique. Il est également possible que l'extrait de *S.latifolius* agisse sur la synthèse de la prostaglandine E2 (PGE2) en inhibant sa production, contribuant ainsi à la baisse de la température. Les résultats sur la douleur montrent qu'aux doses testées, la décoction des racines de *S.latifolius* a présenté une activité antinociceptive dans tous les modèles nociceptifs testés, suggérant ainsi que l'extrait a à la fois une activité centrale et périphérique.

Il est connu que la douleur provoquée dans le test à la formaline est le résultat d'une phase neurogénique avec la libération de la substance P et d'une phase inflammatoire avec la libération de sérotonine, d'histamine, de bradykinine et de prostaglandines. Selon ces auteurs, les opioïdes ont la capacité à inhiber l'effet produit par les prostaglandines. Le fait que la décoction de *S.latifolius* a pu inhibé les deux phases de la douleur induite par la formaline suggère qu'elle renferme une substance agissant comme un analgésique morphinique. La naloxone, un antagoniste opioïde, a d'ailleurs inhibé l'effet antinociceptif de la décoction pour les deux phases de la douleur. Ces résultats suggèrent donc que la décoction de cet arbuste impliquerait soit une activation des récepteurs opioïdes soit induirait une augmentation des opioïdes endogènes. Le tramadol, découvert par la suite dans les racines (voir Troisième partie chapitre 4.2) serait elle la substance en question ?

Dans l'expérience avec la "plaque chaude", l'activité antinociceptive de *S.latifolius* impliquerait une action centrale. Mais il a été en même temps constaté que la naloxone n'avait pas réduit significativement l'effet antinociceptif de *S.latifolius*, suggérant ainsi que son action se situerait plutôt au niveau des récepteurs opioïdes périphériques ou bien sur d'autres types de récepteurs

centraux impliqués dans la douleur.

Cette étude a également montré que la décoction de *S.latifolius* avait inhibé l'hyperactivité induite par la bicuculline. Cette expérience est utilisée en laboratoire pour évaluer les effets déresseurs du système nerveux central des médicaments. Il apparaît donc ici que *S.latifolius* contient une substance ayant une activité sédatrice. La bicuculline étant un antagoniste GABA A, cela suggère que la décoction de *S.latifolius* agirait sur la transmission gabaergique centrale, permettant ainsi l'activation des interneurons inhibiteurs gabaergiques du « gate control » et réduisant donc la douleur.

L'analyse phytochimique des racines de *S.latifolius* a montré la présence d'alkaloïdes, de flavonoïdes, de tanins et de saponines. Il a été montré que les flavonoïdes avaient la capacité à inhiber la perception de la douleur. Ils seraient aussi capables d'inhiber la peroxydation de l'acide arachidonique en prostaglandines, réduisant ainsi la douleur et la fièvre. Les saponines auraient quant à elles, une activité antagoniste des récepteurs opioïdes au niveau des terminaisons sensorielles. Les flavonoïdes et les saponines pourraient être donc les substances responsables des effets analgésiques et antipyrétiques de la décoction de *S.latifolius*.

L'ensemble des travaux menés par Taiwe *et al.* présentés ici, permet donc de confirmer ou tout au moins de ne pas réfuter les usages de la décoction des racines de *S.latifolius* en médecine traditionnelle comme antipyrétique et analgésique.

Badiaga en 2011 a étudié l'activité antalgique des extraits d'alkaloïdes totaux obtenus à partir de différents organes de la plante provenant de plusieurs sites de récolte. L'expérience a consisté à administrer de l'acide acétique chez la souris provoquant chez elle une douleur ventrale aiguë qui donne des crampes. L'évaluation de la diminution du nombre de ces crampes permet d'explorer l'action antalgique périphérique des extraits d'alkaloïdes totaux testés.

Lors de son enquête ethnobotanique, Badiaga a constaté que cet arbuste était utilisé pour traiter les maux de ventre, il pourrait donc logiquement être la source de molécules possédant une activité antalgique.

La mesure de l'activité antalgique d'un composé consiste à comparer le nombre de crampes observées sur une population de souris ayant ingéré ce composé en comparaison d'une population témoin ayant seulement reçu le "véhicule" (solvant). L'efficacité du test est contrôlée en administrant à un lot de souris au cours de ces mêmes expériences de la morphine selon le même

protocole.

Lors de ces tests, l'activité observée pour la morphine (97% d'inhibition) a été cohérente et a donc validé ces essais.

Les extraits de racines ont donné des résultats disparates, variant en fonction du site de récolte, d'une inhibition de presque 25% voire à une augmentation du nombre des crampes.

Dans le cas des extraits de feuilles, l'inhibition de la douleur a également été observée pour chaque échantillon mais avec une efficacité inégale (entre 8 et 30% d'inhibition). Il apparaît que les tradithérapeutes prescrivent principalement les décoctions de feuilles pour traiter les céphalées.

En ce qui concerne les extraits d'écorces, les résultats sont contrastés car il a été observé une diminution de la douleur d'environ 15% pour deux sites de récolte et une augmentation apparente de la douleur de l'ordre de 15% pour un autre site. Les écorces sont cependant prescrites, selon l'auteur, pour prendre en charge les douleurs viscérales.

Badiaga conclut malgré tout qu'une activité analgésique faible à modérée a été observée pour la plupart des extraits testés. Il conviendrait donc de réaliser un fractionnement de ces extraits afin d'identifier si possible la ou les molécules responsables de cette activité.

Une douleur neuropathique est définie comme étant une douleur provoquée par une lésion d'un nerf périphérique ou d'un dysfonctionnement d'une structure du système nerveux central. Cliniquement, la présence d'une douleur neuropathique est souvent caractérisée par une douleur permanente accompagnée d'une sensation de brûlure et de paresthésies. Le patient peut ressentir une douleur avec un stimulus habituellement perçu comme non douloureux, on parle alors d'allodynie. Lorsqu'il s'agit d'un stimulus légèrement douloureux mais qui est perçu par le patient comme étant au contraire très douloureux, on parle d'hyperalgésie.

La décoction des racines de *Sarcocephalus latifolius* est utilisée en médecine traditionnelle au Cameroun pour le traitement des douleurs neuropathiques. Ainsi Taïwe *et al.* en 2013 ont montré les effets antinociceptifs de cette plante sur une douleur neuropathique induite chez le rat. Ils ont pour cela étudié une fraction alcaloïdique extraite des racines et testé ses effets sur la douleur générée sur des rats par la lésion expérimentale de leur nerf sciatique. Cette expérience est un modèle classique *in vivo* d'induction d'une douleur neuropathique. Il s'agit d'opérer sur les rats une ligature unilatérale du nerf sciatique simulant ainsi une compression chronique du nerf telle que celle observée par exemple lors d'une hernie discale. Il a pu ainsi être observé les effets anti-allodyniques et anti-hyperalgésiques de cette fraction alcaloïdique de *S. latifolius*.

Le test de Von Frey consiste à mesurer le degré de sensibilité de la patte des rats par des stimuli

normalement peu douloureux. Il s'agit d'appliquer sur la peau de la patte un filament qui exerce une pression croissante sur celle-ci jusqu'à ce que le rat ressente une douleur et retire, par réflexe, sa patte. Le seuil de perception de la douleur est ainsi mesuré. Différents dosages de la fraction alcaloïdique ont été testés (8, 16, 40 et 80 mg/kg i.p) ainsi que la morphine en S-C à 5,6 mg/kg et l'excipient dans un groupe témoin. Les résultats ont montré que 90 min après l'injection de 80 mg/kg de la fraction alcaloïdique, il y avait une diminution de l'hyperalgésie de 76,9 +/- 4,2 % comparé au groupe traité avec l'excipient. La fraction alcaloïdique a donc montré une puissante inhibition dose-dépendante de l'hyperalgésie induite par les filaments avec une dose efficace médiane (DE₅₀) égale à 35,9 mg/kg.

Le test à l'acétone consiste à analyser la sensibilité douloureuse au froid (allodynie) en utilisant une goutte d'acétone mis en contact avec la patte de l'animal. L'animal ressentant une douleur va spontanément retirer sa patte du sol. Il a ainsi été testé sur les rats la fraction alcaloïdique de *S.latifolius*, la morphine et l'excipient de la même façon que dans le test de Von Frey.

Il est apparu que les alcaloïdes de *S.latifolius* à la dose de 80 mg/kg ont effectivement montré des effets anti-allodyniques avec une inhibition de 89,4 +/- 3,6 % et avec une dose efficace médiane (DE₅₀) égale à 38,3 mg/kg.

De plus, les alcaloïdes de *S.latifolius* n'ont pas montré d'effet cataleptique et n'ont pas affecté la coordination motrice contrairement à la morphine.

L'ensemble de ces études montre donc bien les effets antalgiques et antipyrétiques procurés par les extraits de la plante sur les animaux. De plus la dernière étude a montré une activité antinociceptive de l'extrait alcaloïdique des racines de *S.latifolius*. Tout cela permet ainsi de conforter l'usage de cette plante contre la douleur en médecine traditionnelle.

1.2. Activités diverses sur le système nerveux central

Dans l'étude réalisée par Amos *et al.* en 2005, il a été analysé les effets sur le système nerveux central d'un extrait aqueux des écorces de racines de *S.latifolius* sur des rats et des souris. L'évaluation pharmacologique a inclus des études sur le comportement exploratoire, sur l'activité motrice spontanée, le sommeil induit par le pentobarbital, une évaluation de la coordination motrice et le comportement stéréotypé induit par l'apomorphine. Ce comportement stéréotypé désigne chez

la souris les gestes répétitifs tels que le reniflement ou le rongement. Les animaux ont été traités dans chaque étude par différentes doses d'extraits de *S.latifolius* (50, 100 et 200 mg/kg p.o) comparés à un groupe contrôle ne recevant qu'une solution saline. Toutes ces études utilisent des modèles animaux connus pour évaluer les effets des médicaments et prévoir leurs effets sur les humains.

Il a été observé avec les extraits une diminution du comportement exploratoire, une réduction de l'activité motrice, une augmentation du temps de sommeil et la diminution de ce comportement stéréotypé induit par l'apomorphine. En revanche, il n'y a pas eu d'effet observé comparativement au groupe contrôle sur la coordination motrice.

Les résultats de cette étude indiquent donc que les doses élevées d'extrait aqueux de *S.latifolius* possèdent des propriétés sédatives, démontrées par la réduction de l'activité motrice et par la diminution du comportement exploratoire des rongeurs. La capacité à potentialiser le sommeil induit par le pentobarbital montre que l'extrait est déprimeur du système nerveux central. Les effets de l'extrait chez les souris traitées par l'apomorphine suggère une interaction au niveau de la transmission dopaminergique centrale. Enfin, l'absence d'effets de l'extrait sur la coordination motrice pencherait donc en faveur d'une action au niveau central et non au niveau neuromusculaire. Les saponines ont montré qu'elles possédaient une activité antagoniste contre les amphétamines, des propriétés sédatives et qu'elles diminuaient l'activité motrice chez les animaux. Il est possible que les saponines présentes en abondance dans cet extrait puissent contribuer pour une part dans les effets sur le système nerveux central. L'extrait aqueux de *S.latifolius* contient donc des substances psychoactives, lesquels étant de plus sédatives.

Au Cameroun, *S.latifolius* est utilisé par les tradipraticiens pour le traitement de diverses maladies du système nerveux central comme l'épilepsie, l'anxiété et l'agitation.

C'est ainsi que Ngo Bum *et al.* ont souhaité en 2009 évaluer les propriétés anticonvulsivantes, anxiolytiques et sédatives des racines de cette plante chez les souris.

Une décoction des écorces des racines a été administrée par voie intrapéritonéale chez les souris à des doses de 16, 40, 80 et 160 mg/kg, puis les souris ont ensuite subi une série de tests visant donc à analyser les propriétés énoncés ci-dessus.

Les effets des racines de la plante sur le sommeil ont été étudiés chez des souris traitées par la décoction de la plante puis par une injection de diazépam à 50 mg/kg une heure après.

Il est apparu que *S.latifolius* a potentialisé, de façon dose-dépendante, la durée du sommeil induit

par le diazépam. Ainsi, dans le groupe témoin (traité par de l'eau distillée et du diazépam) la durée du sommeil n'a augmenté que de 12 minutes alors qu'elle a augmenté de 64 minutes dans le groupe traité avec la dose de 80 mg/kg.

Les effets anticonvulsivants ont été analysés sur plusieurs expériences.

Des convulsions toniques aux extrémités postérieures des souris ont été provoquées par le passage d'un courant alternatif produit par des électrochocs. L'administration de diazépam, médicament anticonvulsivant, a été capable de protéger 100 % des souris des convulsions, tandis que *S.latifolius* à la dose de 160 mg/kg a protégé 83% des souris traitées. Cet effet a été dose-dépendant.

L'injection intrapéritonéale de strychnine chez les souris entraîne des convulsions puis la mort de l'animal. L'administration de clonazépam une heure auparavant a été capable d'inhiber ces convulsions tout comme la décoction de *S.latifolius* qui à la dose de 160 mg/kg a empêché les convulsions chez 75 % des souris.

Il a été observé la même chose sur les convulsions induites par le pentylènetétrazole où la décoction de *S.latifolius* à 160 mg/kg administrée une heure avant a protégé 71% des souris.

Le test du labyrinthe en croix surélevé sert à évaluer l'anxiété de l'animal. Le test est fondé sur la préférence de l'animal pour les endroits sombres et clos, comparativement aux endroits éclairés et découverts. Un animal anxieux aura donc tendance à préférer les espaces sombres et clos. Ce labyrinthe s'avère utile pour vérifier les effets des médicaments anxiolytiques ou anxiogéniques. Ce labyrinthe possède deux bras ouverts et deux bras fermés, ces derniers comportant des murs. Les bras se croisent perpendiculairement et l'endroit où ils se rencontrent est ouvert formant une plate forme [20]. Dans ce test, la décoction a entraîné, comparativement au groupe témoin, une augmentation significative du nombre d'entrées dans les bras ouverts et du temps passé dans ces mêmes bras ouverts.

L'hyperthermie induite par le stress est un phénomène observé lorsque les animaux d'une même cage sont retirés un par un, les animaux retirés en dernier ont une température corporelle plus élevée que ceux retirés plus tôt. L'hyperthermie induite par le stress a été définie comme la différence entre la température moyenne des trois première souris retirées et des trois dernières.

Comparé à un groupe témoin ne recevant que de l'eau distillée, le phénobarbital a comme attendu, inhibé la hausse de la température corporelle. *S.latifolius* a également produit le même effet de façon dose-dépendante, la décoction à 160 mg/kg ayant été la plus efficace.

Au terme de cette étude, il ressort d'abord que *S.latifolius* a été capable d'augmenter la durée du sommeil induit par le diazépam. Les propriétés sédatives de *S.latifolius* pourraient être liées à la présence de composants activant les récepteurs aux benzodiazépines que sont les récepteurs GABA. Il se pourrait également que *S.latifolius* possède des propriétés anticonvulsivantes, en effet il a été montré à plusieurs reprises que la plante inhibait les convulsions. Différents mode d'actions seraient impliqués comme les récepteurs GABA ou l'inactivation des canaux sodiques.

Le test sur l'hyperthermie induite par le stress ainsi que le test du labyrinthe en croix surélevé suggère que la plante a une activité anxiolytique.

Les racines de *S.latifolius* ont donc présenté chez les souris des propriétés antipyrétiques, sédatives, anticonvulsivantes et anxiolytiques. Ces propriétés pourraient donc expliquer son usage en médecine traditionnelle pour ces indications au Cameroun.

En 2010, Taiwe *et al.* ont étudié chez la souris les effets neurologiques d'une décoction des racines de *S.latifolius*.

Différents modèles expérimentaux (« forced swimming test », « horizontal wire test », « hole-board test ») ont été pratiqués pour détecter et analyser les propriétés antidépressives, myorelaxantes et anxiolytiques de cet extrait.

Le test de la nage forcée (« forced swimming test ») est un test prédictif d'une activité de type antidépressive. Son principe dérive de sa relation supposée avec un comportement de résignation qui est une composante de l'humeur dépressif. Toutes les souris vont essayer de nager et de lutter pour s'échapper de l'eau mais les souris dépressives vont cesser d'essayer plus tôt que les souris non-dépressives. En effet, après une phase d'agitation d'environ deux minutes (temps d'adaptation), l'animal cesse de nager et se fige adoptant un comportement de désespoir. Ce test est utilisé pour la sélection de molécules antidépressives [21].

Les souris sont donc placées dans un cylindre haut de 25 cm rempli d'eau, le test dure 6 minutes. Il est mesurée l'immobilité (temps passé à flotter avec le minimum de mouvements pour garder la tête hors de l'eau), la nage (temps passé à nager activement) et l'escalade/échappement (temps passé à lever les pattes en l'air sur le cylindre). Les animaux sont traités par des extraits de *S.latifolius* (16, 40, 80, 160 mg/kg) ainsi que par la fluoxétine un antidépresseur classique et de l'eau distillée. L'analyse des résultats montre qu'avec toutes les doses de *S.latifolius* le temps d'immobilité a été raccourci en comparaison avec le groupe contrôle. Cet effet est accompagné par un allongement significatif du temps passé à nager, mais sans modification du temps dit "d'escalade". La fluoxétine

raccourcit le temps d'immobilité en augmentant également le temps de nage et le temps d'escalade. Ainsi, il n'y a pas eu de différence significative entre l'effet de *S.latifolius* et la fluoxétine sur le temps d'immobilité.

Le test de la traction (« horizontal wire test ») consiste à prendre les souris par la queue et de les suspendre avec leurs pattes de devant sur un fil tendu à l'horizontale puis de les lâcher. Il s'agit ainsi de tester la capacité des souris à se rétablir sur le fil, les souris qui ne se rétablissent pas ou qui tombent dans un délai de 10 secondes sont alors considérées comme ayant échoué au test et cela est interprété comme un effet myorelaxant. Les souris sont traitées dans cette expérience par des extraits de *S.latifolius* (16, 40, 80 et 160 mg/kg), de l'eau distillée et du diazépam (1 mg/kg). Les résultats montrent que les souris traitées par les extraits de *S.latifolius* ont tendance à échouer au test de la traction et ce de manière dose-dépendante. Il est observé la même chose avec les souris traitées par le diazépam.

Le test de la planche à trous (« hole-board test ») consiste à étudier le comportement des souris confrontées à un nouvel environnement. Il s'agit d'une boîte comprenant au sol 16 trous équidistants de 3 cm de diamètre. Chaque animal est placé au centre de la boîte et leur comportement est observé pendant 5 min. Il est comptabilisé le nombre de trous explorés par la souris, le temps passé la tête dans ces trous ainsi que le temps qui a été nécessaire à l'animal avant d'explorer le premier trou. Les souris ont été traitées par des extraits de *S.latifolius* (16, 40, 80, 160, 320 mg/kg), du diazépam (0,5 et 1 mg/kg) et de l'eau distillée. Les souris traitées avec les extraits de *S.latifolius* ont montré un comportement exploratoire accru par rapport au groupe contrôle, et cela de façon dose-dépendante. Le diazépam a montré globalement le même effet sur les souris.

Une autre expérience est également pratiquée avec le même test en administrant deux antagonistes et un agoniste inverse (l'agoniste inverse se fixe sur un site de fixation différent et empêche la fixation de l'agoniste. Au final l'effet est le même qu'avec l'antagoniste mais le mécanisme diffère) des récepteurs GABA à des souris avec un extrait de la plante dosé à 160 mg/kg, ceci afin de déterminer si l'effet pharmacologique de cette plante n'est pas exercé par le système gabaergique. On observe alors que l'effet de l'extrait de *S.latifolius* est atténué par les 3 molécules. De plus, l'analyse de la concentration en neurotransmetteur GABA mesuré chez les souris traitées par la plante montre une plus haute concentration que dans le groupe contrôle. Les anxiolytiques comme le diazépam sont connus pour augmenter la concentration en GABA dans le cerveau des souris. Les résultats de cette série d'expérimentations montrent que *S.latifolius* possède des propriétés antidépressives, démontrées grâce au test de la nage forcée, et comparables à la fluoxétine. Des

propriétés myorelaxantes ont également été observées via probablement les récepteurs GABA. Un effet anxiolytique est observé avec les mêmes récepteurs, le système gabaergique étant impliqué comme le montre le test avec les antagonistes. Enfin, il a été constaté que l'extrait des racines de *S.latifolius* augmentait significativement la concentration en GABA dans le cerveau, suggérant ainsi une action anxiolytique sur le site des benzodiazépines.

L'étude menée par Arome *et al.* en 2014 a évalué l'activité d'un extrait éthanolique des fruits de *Sarcocephalus latifolius* sur l'anxiété chez la souris. Nous avons déjà vu que la décoction des racines de cet arbuste avait des propriétés anticonvulsivantes, anxiolytiques et sédatives. L'objectif de cette étude a été d'analyser cette fois ci le potentiel anxiolytique d'un extrait éthanolique des fruits sur un modèle animal.

Pour cela, il a été utilisé les fruits frais de *Sarcocephalus latifolius*.

Le test du labyrinthe en croix surélevé a été une nouvelle fois réalisé, comme antérieurement avec les extraits de racines. Chaque groupe comportant 5 souris ont reçu respectivement *per os* les extraits de *Sarcocephalus latifolius* dosés à 200, 400 et 600 mg/kg, ainsi que du diazépam à 2,5 mg/kg et une solution saline pour le dernier groupe. Une heure après le traitement, les souris ont été placées au centre du labyrinthe puis leur comportement a été observé, à savoir le nombre d'entrées et le temps passé dans les bras ouverts et dans les bras fermés.

Les résultats ont montré que les extraits du fruit de *Sarcocephalus latifolius* ont entraîné des effets anxiogènes comparativement au diazépam, en augmentant le temps passé dans les bras fermés ainsi que le nombre d'entrées dans ces mêmes bras. A contrario, le diazépam a entraîné un effet anxiolytique en augmentant le temps passé et le nombre d'entrées dans les bras ouverts. L'extrait éthanolique des fruits a donc en réalité montré ici un potentiel anxiogène.

Le test du champ ouvert permet de prédire une activité de type anxiolytique et d'évaluer l'activité locomotrice [22]. Chaque groupe de souris a été traité respectivement par les mêmes extraits que dans l'expérience précédente ainsi que par du diazépam à 2,5 mg/kg et une solution saline. Une heure après, chaque souris a été placée séparément dans le champ ouvert. L'activité ambulatoire et le nombre de positions debout ont été mesurés pendant une période de 5 min.

Les résultats ont montré que les souris traités par les extraits de *Sarcocephalus latifolius* présentaient une activité locomotrice moindre par rapport aux souris traités par le diazépam, et que les souris traités par les extraits se mettaient moins fréquemment en position debout

comparativement aux souris traités par le diazépam.

La diminution de l'activité locomotrice constatée chez les groupes traités par les extraits des fruits de *S.latifolius* montre là aussi une activité anxiogène de l'extrait.

L'extrait éthanolique des fruits de *S.latifolius* semble donc non seulement dépourvu d'activité anxiolytique mais il semblerait même avoir des effets anxiogènes, contrairement à ce qui avait été découvert précédemment pour l'extrait des racines de *Sarcocephalus latifolius*.

1.3. Effets sur la tension artérielle

Akpanabiatu *et al.* en 2005 ont analysé les effets d'un extrait des feuilles de *S.latifolius* sur le bilan lipidique et sur le système cardiovasculaire des rats. Ainsi, il s'agissait de rechercher si il y avait des changements significatifs dans le taux des lipides circulants, des modifications des concentrations en ions K⁺ et Na⁺ impliqués dans le système cardiovasculaire, et de mesurer l'effet de l'extrait sur la vasoconstriction de l'aorte induite par la phényléphrine.

Les rats ont ainsi été traités par des extraits éthanoliques des feuilles de *S.latifolius* à des doses de 170, 340 et 510 mg/kg/j pour chaque groupe pendant 2 semaines.

Il est alors apparu que l'extrait de *S.latifolius* n'avait pas réduit significativement le taux de LDL-cholestérol chez les rats malgré l'observation d'une faible réduction. Les auteurs ont tout de même conclu que leur étude suggérerait que cette plante avait un effet protecteur cardiovasculaire. Le taux sérique en Na⁺ n'a pas non plus été modifié, par contre il a été observé pour le K⁺ une légère réduction.

L'autre expérience a été faite sur organe isolé, l'artère thoracique des rats, et à consister à provoquer une vasoconstriction de cette artère par l'injection de 2 µM de phényléphrine. Des extraits dosés à 0,23 et 0,68 mg/ml ainsi que de l'acétylcholine à 10 µM ont ensuite été injectés dans cette artère pour analyser leurs effets respectifs. L'extrait dosé à 0,68 mg/ml a montré un effet vasodilatateur à hauteur de 40 % de l'effet vasodilatateur de l'acétylcholine. Ceci, selon les auteurs, confirme que les feuilles de *S.latifolius* présentent des propriétés antihypertensives.

Il est rapporté que les racines de *S.latifolius* sont utilisées au Nigeria pour le traitement de l'hypertension. En 2008, Nworgu *et al.* ont mené une étude sur des rats en leur administrant des extraits éthanoliques des racines de cette plante à différentes doses. L'extrait dosé à 10 mg/kg a

réduit de manière dose-dépendante la pression systolique, diastolique et la pression moyenne chez des rats normotendus ainsi que sur des rats rendus hypertendus. Les effets ont été les plus importants sur les rats hypertendus, en effet l'extrait dosé à 10 mg/kg a entraîné une diminution de la pression moyenne de près de 55% par rapport à la pression basale de départ.

L'extrait a également réduit le rythme cardiaque de l'ensemble de ces rats.

Les saponines et les flavonoïdes ont déjà montré dans des travaux antérieurs des effets hypotenseurs sur des animaux de laboratoires.

Ainsi, il est possible que les saponines et les flavonoïdes puissent contribuer aux effets antihypertenseurs de *S.latifolius*. Cela peut donc justifier son utilisation en médecine traditionnelle comme traitement antihypertenseur.

Tableau 16 : Effets d'un extrait des racines de *S.latifolius* sur la pression sanguine de rats hypertendus

Dose de l'extrait (mg/kg)	Pression systolique (mm Hg)	Pression diastolique (mm Hg)	Pression moyenne (mm Hg)	Fréquence cardiaque (par min)
Pression basale	180,0 ± 5,7	146,2 ± 3,3	157,4 ± 4,7	550 ± 22,5
50% DMSO (excipient)	180 ± 5,7	146,2 ± 3,3	157,4 ± 4,7	550 ± 22,5
2,5	174,6 ± 3,3	142,3 ± 2,5	153,0 ± 3,2	450 ± 16,0
5	160,2 ± 2,8	140,5 ± 1,8	146,5 ± 2,3	300 ± 13,5
10	90,1 ± 2,6	63,0 ± 4,9	72,0 ± 3,6	120 ± 8,0

L'inhibition de la rénine est une cible pharmacologique pour traiter l'hypertension. Les alcaloïdes découverts par Agomuoh *et al.* en 2013 (voir Troisième partie chapitre 4.1) ont été testés *in vitro* pour leurs activités inhibitrices de la rénine comparés au médicament de référence qui est l'aliskirène (DCI). Globalement, les alcaloïdes latifoliamides A à E et l'angustoline ont montré une activité certes faible comparée à l'aliskirène mais tout de même significative. Le latifoliamide C s'est montré le plus actif avec une $CI_{50} = 11,3 \mu\text{M/L}$ tandis que l'aliskirène a une $CI_{50} = 0,0006 \mu\text{M/L}$. Ainsi, l'activité antihypertensive de *S.latifolius* rapportée dans la littérature pourrait être le fruit de ces alcaloïdes agissant alors de façon synergique.

L'étude réalisée par Enemor et Okaka (2013, a) a étudié l'influence d'un extrait éthanolique

des racines de *Sarcocephalus latifolius* sur certains électrolytes du sang des rats.

Chez l'être humain, l'équilibre électrolytique est essentiel pour le bon fonctionnement des cellules et des organes. Les troubles électrolytiques peuvent être associés à des conséquences graves pour le corps humain tel que l'insuffisance cardiaque, un coma et bien d'autres symptômes.

Ainsi, trente rats de la souche dite "Wistar" ont donc servi pour déterminer les concentrations sériques en K^+ , Ca^{2+} , Cl^- et HCO_3^- . Les animaux ont été divisés en 6 groupes comportant chacun cinq rats. Les cinq premiers groupes ont reçu par voie orale des doses différentes d'extraits de racines de *Sarcocephalus latifolius* allant de 300 à 500 mg/kg de poids corporel. Le dernier groupe a été utilisé comme témoin, recevant le régime alimentaire normal ainsi que de l'eau. Les extraits ont été administrés tous les jours pendant 21 jours.

La concentration en sodium Na^+ a été déterminée séparément par un ensemble de 18 rats, divisé en 3 groupes de six animaux. Les deux premiers groupes ont reçu une dose orale d'un extrait éthanolique de 500 et 800 mg/kg respectivement, pendant 21 jours, tandis que le dernier groupe servait de témoin.

La concentration sérique moyenne du potassium retrouvé chez les rats traités par des extraits de *Sarcocephalus latifolius* a montré une augmentation, comparativement aux témoins, mais cependant non significative.

La concentration en calcium s'est retrouvé diminué par les extraits mais là aussi de façon non significative.

Dans les mêmes conditions, la concentration sérique en chlorures était cette fois-ci significativement diminuée avec les extraits les plus dosés, tandis que la concentration en bicarbonates est restée inchangée.

L'effet de l'extrait sur la concentration en sodium a été dose-dépendante, une diminution est d'abord observée à la dose de 500 mg/kg, elle devient significative à la dose de 800 mg/kg.

Cette étude a donc montré la capacité de l'extrait des racines de *Sarcocephalus latifolius* à baisser la natrémie chez des rats expérimentaux. Il est montré que les augmentations et diminutions de la natrémie contribuent aux fluctuations de la pression artérielle. Il a été aussi rapporté que les extraits de racines de *Sarcocephalus latifolius* diminuaient les pressions artérielles systoliques et diastoliques chez des rats hypertendus et normotendus (Nworgu *et al.*, 2008).

Autrement, au Cameroun, les racines de *S.latifolius* sont également utilisées pour traiter la douleur. La réduction de la calcémie observé avec les extraits de racines pourrait ainsi contribuer à améliorer la douleur.

Cette étude a donc montré que *S.latifolius* avait la capacité d'influencer les concentrations des électrolytes. Les réductions significatives en sodium et en calcium montrent l'utilité de la plante

pour le traitement de l'hypertension et de la douleur.

1.4. Activités métaboliques :

a) Effets sur la glycémie

Différentes parties de *S.latifolius* sont traditionnellement prescrits comme remède contre le diabète. Gidado *et al.* en 2008 ont comparé l'effet hypoglycémiant des extraits aqueux, éthanolique et hexanique des feuilles de *S.latifolius* à la fois sur des rats normaux et sur des rats rendus expérimentalement diabétiques par la streptozotocine.

Les extraits aqueux et éthanoliques ont ainsi réduit significativement, d'une manière dose-dépendante, le taux à jeun de glucose sanguin chez les rats rendus diabétiques par la streptozotocine. Ainsi, la plus haute dose administrée (400 mg/kg) a réduit la glycémie des rats diabétiques de 31,7 % pour l'extrait aqueux et de 36,1 % pour l'extrait éthanolique. En revanche, l'extrait aqueux n'a pas réduit significativement la glycémie des rats normaux (de 6,6% seulement) et la même chose a été observée avec l'extrait hexanique (-4 % pour les rats normaux et -2,4 % pour les rats diabétiques). Le potentiel hypoglycémiant ou antihyperglycémiant des extraits aqueux et éthanoliques a été comparable à un antidiabétique de référence, le glibenclamide, à la dose de 1 mg/kg. Ces résultats confirment donc l'utilisation traditionnelle de la plante dans le traitement du diabète.

b) Effets sur le cholestérol

En 2011, Omale et Haruna ont étudié l'effet des fruits de *S.latifolius* sur le taux sanguin de cholestérol de quelques rats atteints d'albinisme, ainsi que sur leur taux d'hémoglobine, d'hématies et de leucocytes.

Les animaux ont été répartis en quatre groupes de quatre rats chacun. Le groupe 1 servait de contrôle en étant nourris uniquement par de l'alimentation commerciale tandis que les groupes 2, 3 et 4 ont été nourris avec les fruits de *S.latifolius* à hauteur de 40, 60 et 80% de leur ration totale. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant (tableau 17).

Tableau 17 : Effets des fruits de *S.latifolius* chez le rat sur quelques paramètres biochimiques

Groupe	Dosage	Hémoglobine (%)	Cholestérol (mg/dl)	Hématies (x10 ¹² /L)	Leucocytes (x 10 ⁹ /L)
1 (contrôle)	Alimentation seule	73,75±0.25	136.25±0.05	2.23±0.01	4.15±0.01
2	40% en supplémentation	70.25±0.01**	100.76±0.01**	3.15±0.01**	4.23±0.01ns
3	60% en supplémentation	54.25±0.01**	87.11±0.05**	3.08±0.01**	4.38±0.01**
4	80% en supplémentation	57.75±0.02**	85.20±0.05**	1.07±0.01**	4.40±0.01**

Les valeurs affichées avec ** sur la même colonne sont statistiquement différentes (P<0.05) des valeurs du groupe contrôle.

ns = non significatif

L'analyse phytochimique des fruits a montré la présence plus ou moins importante d'oxalates, de tanins et de phytates (voir Troisième partie chapitre 1.1). Les résultats montrent que le fruit de *S.latifolius* a réduit significativement et de manière dose-dépendante le taux de cholestérol sanguin. Cette étude montre donc que les fruits de *S.latifolius* possèdent un potentiel hypocholestérolémiant. Il est apparu également que l'hémoglobine et les hématies ont diminué de manière dose-dépendante alors que les leucocytes ont augmenté significativement et de façon dose-dépendante. Cette baisse de l'hémoglobine et des hématies pourrait être le fait de l'action des tanins, des oxalates ou des phytates présents dans les fruits de *S.latifolius*.

1.5. Effets sur la reproduction

Cette plante serait, selon Rukundo (2007), de plus en plus utilisée dans le traitement de la stérilité et de l'impuissance masculine. Ainsi Rukundo a entrepris en 2007 une étude scientifique afin d'évaluer les effets thérapeutiques de *S.latifolius* dans ce domaine.

Cette étude a donc eu pour objectif d'évaluer l'activité androgénique sur les rats d'un infusé de racines entières de *S.latifolius*. Cela a consisté d'une part à étudier l'activité androgénique directe en analysant les paramètres suivants: évolution pondérale, développement testiculaire ou croissance

testiculaire, spermatogenèse.

D'autre part il a été examiné l'effet curatif de l'insuffisance testiculaire des rats par l'infusé de la plante.

S'agissant de l'étude sur l'activité androgénique directe, les animaux ont été traités à l'aide de l'infusé de racines entières de *S.latifolius* dont les effets ont été comparés à ceux de l'androgène de référence, l'énanthate de testostérone.

L'étude de l'activité curative de *S.latifolius* sur l'insuffisance testiculaire a consisté dans un premier temps, à provoquer une insuffisance testiculaire à l'aide d'un anti-androgène (l'acétate de cyprotérone à 50 mg) et à traiter ensuite cette insuffisance à l'aide de l'infusé de *S.latifolius* d'une part et de l'androgène de référence, l'énanthate de testostérone, d'autre part. Les effets curatifs de la plante ont été comparés à ceux de l'androgène de référence.

L'analyse des résultats a révélé qu'en traitement direct, l'infusé de racines entières de *S.latifolius* a entraîné une croissance pondérale significativement plus accélérée chez les animaux traités par rapport aux animaux non traités. Il en est de même pour le poids des testicules des rats. Cependant, à l'opposé de l'androgène de référence pour qui, l'augmentation des poids corporel et testiculaire a été significativement plus élevée sur toute la durée de l'expérience par rapport à celle des témoins, les développements somatique et testiculaire engendrés par *S.latifolius* ne sont pas significativement plus élevés que ceux des témoins avant le quinzième jour de traitement. Mais au terme des 30 jours de traitement, la plante a agit avec la même efficacité que l'énanthate de testostérone.

Utilisé en traitement curatif chez les animaux présentant une insuffisance testiculaire provoquée, l'infusé de racines entières de *S.latifolius* a, tout comme l'androgène de référence, entraîné une augmentation significative des poids corporels et testiculaires sur toute la durée de l'expérience par rapport aux animaux témoins non traités.

Les résultats microscopiques ont montré que la plante stimule la spermatogenèse avec la même efficacité que l'androgène de référence. Ses effets androgénomimétiques sur la spermatogenèse se sont traduits par une stimulation des mitoses des cellules de l'épithélium spermatogène, ce qui a permis de rétablir 80% de la spermatogenèse des animaux présentant une insuffisance testiculaire.

Il a été supposé par l'auteur de cette étude que *S.latifolius* pourrait exercer une action gonadotrope directe par la présence d'alcaloïdes dans ses racines. Ainsi, l'action androgénomimétique serait due à la présence d'alcaloïdes ayant conduit à la formation de l'androstène-dione, une hormone stéroïdique précurseur dans la biosynthèse de la testostérone.

Globalement, les résultats obtenus mettent en évidence que *S.latifolius* possède une certaine activité androgénique susceptible de corriger l'insuffisance testiculaire chez le rat mâle.

Les travaux de Ishimwe en 2008 ont eu pour objectif d'évaluer les effets d'un infusé des racines de *S.latifolius* sur les performances de reproduction chez le rat. Ainsi, deux expériences différentes ont été réalisées, l'une a étudié les performances de reproduction de femelles directement traitées par un infusé de la plante et l'autre a également étudié les performances de reproduction de femelles mais cette fois-ci saillies par des mâles traités par la plante. Il a ensuite été déterminé les paramètres de reproduction qui sont le taux de fertilité, le taux de fécondité, le taux de prolificité etc...

Dans la première expérience, un lot de cinq rattes ont été traitées avec une dose quotidienne de 6 ml/kg de poids corporel de l'infusé des racines de *S.latifolius* tandis qu'un deuxième lot de même effectif a reçu quotidiennement 6 ml/kg d'eau distillée (lot témoin). La durée du traitement a été de 4 semaines.

D'une manière générale, les paramètres de reproduction observés chez les femelles traitées avec *S.latifolius* ont des valeurs égales ou proches de celles des femelles non traitées par la plante. Dans tous les cas, les différences observées entre les paramètres de reproduction de ces 2 lots sont non significatives.

S.latifolius posséderait, selon Rukundo en 2007, une activité androgénique, ainsi l'absence d'effets constatée par l'infusé sur les paramètres de reproduction de femelles traitées par cette plante peut s'expliquer par le fait que dans les conditions physiologiques normales, les androgènes n'interviennent pas dans l'activité sexuelle femelle.

En d'autres termes, *S.latifolius* n'a pas d'effets directs sur les paramètres de reproduction des femelles.

Dans la deuxième expérience, dix rats cette fois-ci de sexe mâle ont été répartis de la même façon que dans l'expérience précédente, un lot recevant l'infusé des racines de *S.latifolius* et un lot témoin recevant de l'eau distillée, le tout pendant 4 semaines. Les mâles ont ensuite été accouplés avec des femelles.

D'une manière générale, les paramètres de reproduction enregistrés chez les femelles saillies par les rats traités avec *S.latifolius* sont meilleurs que ceux enregistrés chez les femelles saillies par les rats non traités avec la plante.

Cette différence peut être liée à l'activité androgénique de la plante mise en évidence chez le rat par Rukundo. En effet, on l'a vu précédemment, Rukundo a rapporté que la plante permet une remarquable stimulation de la spermatogenèse chez les animaux présentant une insuffisance testiculaire.

Les effets androgéniques de *S.latifolius* pourraient donc être à l'origine des meilleures performances de reproduction enregistrées chez les femelles saillies par les rats traités avec la plante.

1.6. Activité cytotoxique et antiproliférative

Badiaga a déterminé en 2011 l'activité cytotoxique par la mesure de l'activité antiproliférative des extraits d'alcaloïdes totaux sur une lignée de cellules cancéreuses mammaires hormonodépendantes MCF-7. Ces extraits proviennent de tous les organes de *S.latifolius* et pour chaque extrait différent, les concentrations suivantes ont été testées: 0 µg/ml, 12,5 µg/ml, 25 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml. Le seuil d'activité antitumorale généralement admis pour ce test est de 30 µg/ml (CI₅₀).

Sur les 13 extraits testés, 5 ont montré des CI₅₀ inférieures à 20 µg/ml. Si les extraits de feuilles donnent globalement des résultats décevants, les extraits de racines et surtout d'écorces présentent des activités intéressantes, proches de celle du tamoxifène, médicament de référence dans le traitement du cancer du sein. Les extraits les plus intéressants pourraient donc être fractionnés afin d'identifier le ou les molécule(s) d'intérêt(s) générant l'activité observée.

L'étude de Arome et Chinedu en 2013 a eu pour but d'évaluer l'activité anti-proliférative des extraits de fruits de *Sarcocephalus latifolius* sur la croissance des radicules des graines de *Sorghum bicolor*.

Le choix de l'utilisation de l'espèce *Sorghum bicolor* résulte du fait que les cellules méristématiques de ses graines ont tendance à proliférer de la même façon que les cellules cancéreuses lorsqu'elles sont exposées à des conditions environnementales favorables.

Les extraits de fruits de *Sarcocephalus latifolius* ont été préparés à trois concentrations : 1000, 2000 et 3000 µg/ml. Les longueurs des radicules ont ensuite été mesurées 24 et 48 heures après. Le méthotrexate a servi de référence pour comparer son activité avec celle des extraits.

Ces extraits ont montré une activité anti-proliférative significative contre les radicules de *Sorghum bicolor*, en particulier 48 heures après le début de l'expérience. Cependant cette activité ne s'est pas révélée dose-dépendante. Le méthotrexate a quant à lui présenté une activité anti-proliférative significative 24 et 48 heures après.

L'analyse phytochimique des extraits de *Sarcocephalus latifolius* a révélé la présence de plusieurs métabolites secondaires tels que des flavonoïdes, alcaloïdes, saponines et anthraquinones. Des études antérieures ont montré que ces substances avaient des activités cytotoxiques confirmant ainsi les résultats obtenus dans cette étude.

1.7. Effets sur le stress oxydant

Un antioxydant est une molécule qui diminue ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques. Les plantes et les animaux utilisent et produisent de nombreux antioxydants pour se protéger, tels le glutathion, la vitamine C et la vitamine E, ou des enzymes telles la catalase, la superoxyde dismutase et certaines peroxydases. Une déficience ou une absence de production d'enzymes antioxydantes entraîne un stress oxydatif pouvant endommager ou détruire les cellules.

Les antioxydants naturels contenus dans les plantes ont la capacité d'inhiber et de prévenir les conséquences du stress oxydatif [23].

Les médicaments antioxydants peuvent ainsi être utilisés dans la prévention et le traitement des maladies tels que l'athérosclérose, le diabète, la maladie d'Alzheimer, les cancers... En effet, il a été montré que les dérivés réactifs de l'oxygène responsables du stress oxydatif étaient impliqués dans ces maladies (Ayeleso *et al*, 2014).

La peroxydation lipidique des structures cellulaires est la conséquence de l'activité des radicaux libres. Le diabète est responsable d'une augmentation de la production des radicaux libres et de la perturbation du système de défense antioxydant dans les organes tel que le foie.

Une étude effectuée en 2010 par Iwueke *et al*. a évalué le potentiel antioxydant d'un extrait aqueux associant les racines de *Sarcocephalus latifolius* et de *Daniella oliveri* sur des hépatocytes de rats rendus diabétiques par l'alloxane. En effet, la décoction des racines de ces deux plantes est utilisée au Nigéria dans le traitement d'appoint du diabète.

Pour cela, plusieurs biomarqueurs du stress oxydatif ont été analysés, à la fois sur des rats normaux, des rats rendus diabétiques mais non traités par les plantes et des rats diabétiques traités par une décoction des racines dosée à 250 mg/kg. La catalase hépatique est une enzyme connue pour piéger et détoxifier le peroxyde d'hydrogène H₂O₂. Il est constaté une activité accrue de cette enzyme chez les rats diabétiques servant de contrôle, probablement par la conséquence de l'augmentation de la concentration en H₂O₂ causée par le diabète. En revanche, chez les rats diabétiques traités par un extrait, l'activité de la catalase est réduite, indiquant ainsi un plus faible stress oxydant.

La superoxyde dismutase (SOD) est également une enzyme impliquée dans le système de défense contre les radicaux libres. Il apparaît que l'activité de cette SOD est augmentée chez les rats diabétiques par rapport aux rats témoins, probablement là encore à cause du stress oxydatif. Chez les rats diabétiques mais traités par l'extrait, l'activité de la SOD s'est trouvée réduite également, indiquant que l'extrait peut avoir réduit la production de radicaux libres diminuant ainsi l'activité de la SOD.

Le glutathion sous forme réduite (GSH) est quant à lui une molécule antioxydante protégeant les cellules des radicaux libres. Chez les rats diabétiques non traités par l'extrait de *Sarcocephalus latifolius*, il apparaît que la concentration en GSH dans les hépatocytes est significativement plus faible que chez les rats témoins. Chez les rats traités par l'extrait de racines de ces deux plantes la concentration de GSH est en revanche restée stable par rapport aux rats témoins. L'extrait des plantes a donc contribué à augmenter la concentration de GSH hépatique, ceci par la réduction du stress oxydatif.

Le MDA [24] ou malondialdéhyde plasmatique est un marqueur de l'oxydation des lipides, un taux élevé de MDA signale donc un stress oxydatif. Dans le foie des rats diabétiques, le taux de MDA est significativement plus élevé que chez les rats normaux. L'administration d'un extrait de *Sarcocephalus latifolius* et de *Daniella oliveri* chez les rats diabétiques entraîne une réduction significative du taux de MDA signifiant ainsi une diminution du stress oxydatif.

A travers cette étude, il apparaît donc que la décoction associant les racines de *Sarcocephalus latifolius* et de *Daniella oliveri*, en diminuant le stress oxydatif, pourrait aussi prévenir des complications induites par le diabète. Il est cependant difficile dans cette étude de distinguer dans cette association de deux plantes l'effet réel de *Sarcocephalus latifolius* seul sur le stress oxydant.

Une étude réalisée par Enemor *et al.* (2013, b), a analysé la composition des feuilles de *Sarcocephalus latifolius* en éléments connus pour la prévention des dommages causés par les radicaux libres.

Ainsi, diverses substances antioxydantes comme des vitamines, des minéraux et des métabolites secondaires ont été dosés (voir Troisième partie chapitre 1.1).

On l'a donc vu, les feuilles de *S.latifolius* contiennent de la vitamine C (acide ascorbique) et de la vitamine A (caroténoïdes) à une concentration moins importante. En revanche, les vitamines E et B ne sont présentes qu'à l'état de traces. Elles contiennent également des minéraux.

Or les plantes contenant de fortes concentrations en vitamines comme le bêta-carotène (vitamine A), la vitamine C, la vitamine E ou des minéraux tel que le sélénium, le zinc, le cuivre, le fer et le manganèse sont reconnus comme ayant des propriétés antioxydantes.

Les propriétés antioxydantes des feuilles de *S.latifolius* sont donc reliées à la teneur importante en vitamine A et C et également aux traces en vitamine E. De plus, la présence des minéraux tels que le zinc, le fer, le cuivre ainsi que des flavonoïdes contribuent aussi à renforcer les propriétés antioxydantes de la plante.

Yesufu *et al.* (2014, b) ont évalué le potentiel antioxydant des extraits de fruits de *S.latifolius*. L'activité antioxydante a été analysée par spectrophotométrie en mesurant la capacité de l'extrait à piéger le radical libre DPPH* et à réduire l'oxygène singulet des radicaux hydroxyles généré par H₂O₂.

Les antioxydants naturels ont montré un rôle majeur dans la protection des membranes et des tissus contre les dommages causés par les radicaux libres induits par le stress oxydatif.

Beaucoup d'organismes vivants possèdent à la fois des systèmes enzymatiques et non-enzymatiques qui les protègent des dérivés réactifs de l'oxygène.

Cependant, divers facteurs tels que le tabac, l'alcool, certains médicaments ou le vieillissement contribuent à diminuer l'efficacité de ces systèmes de protections, créant ainsi un stress oxydant.

Il a été découvert que des antioxydants naturels, tel que les composés phénoliques, pouvaient même avoir une meilleure activité antioxydante que les antioxydants plus connus comme les vitamines C, E ou le β-carotène.

Le but de cette étude a été d'évaluer l'activité antioxydante *in vitro* de l'extrait aqueux et éthanolique des fruits de *S.latifolius* à différentes concentrations.

Pour cela, il est testé le radical libre DPPH qui se trouve être décoloré en présence d'antioxydants. En effet, lorsque le DPPH accepte un électron d'une molécule antioxydante, il se décolore et l'absorbance est ensuite mesurée au spectrophotomètre. L'acide ascorbique (vitamine C) sert de référence comme pouvoir antioxydant.

Les extraits aqueux et éthanoliques de *S.latifolius* ont présenté une inhibition dose-dépendante de l'activité du radical DPPH. Cependant, l'extrait aqueux semble dans l'ensemble avoir montré une meilleure activité contre le radical DPPH excepté à la concentration la plus élevée où les deux extraits ont présenté une inhibition significativement comparable à l'activité de l'acide ascorbique.

Un autre essai effectué par la suite a consisté à tester la capacité des extraits de *S.latifolius* à réduire le peroxyde d'hydrogène en les comparant là encore à l'activité de l'acide ascorbique. L'extrait éthanolique s'est montré cette fois ci plus actif que l'extrait aqueux.

Les effets antioxydants peuvent être attribués aux composés phénoliques tels que les acides phénols contenus dans les plantes. Les composés polyphénoliques comme les flavonoïdes effectivement présents dans cette plante sont connus pour avoir des activités antioxydantes.

Les résultats de cette étude montrent donc que les fruits de *S.latifolius* possèdent une réelle activité antioxydante et peuvent être ainsi, par leur consommation, une source facilement accessible d'antioxydants d'origine naturelle.

Une autre étude, menée par Ayeleso *et al.* en 2014, a eu pour but d'étudier le potentiel antioxydant des feuilles et des fruits de *S.latifolius*.

L'étude a ainsi montré *in vitro* que les feuilles de *S.latifolius* avaient une forte activité antioxydante, davantage que les fruits.

L'analyse phytochimique de la plante a montré que les extraits aqueux des feuilles et des fruits sont riches en polyphénols, particulièrement les feuilles (voir Troisième partie chapitre 1.1).

La capacité d'un extrait à piéger les radicaux libres est évaluée par le test au DPPH, en effet il est utilisé pour déterminer l'activité antioxydante d'un composé naturel.

Il est apparu que les extraits de feuilles et de fruits ont montré une activité antioxydante contre le DPPH, plus particulièrement l'extrait des fruits, comme l'indique le tableau ci-dessous.

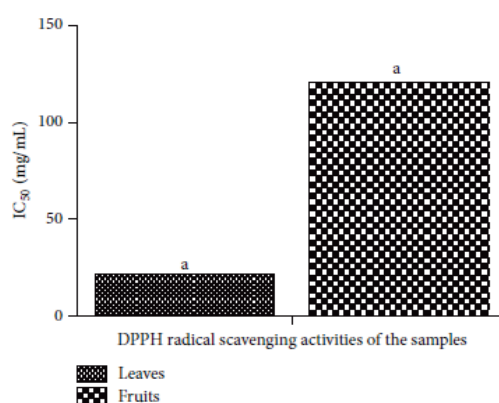


FIGURE 4: DPPH radical scavenging activity in the aqueous extracts of the leaves and fruits of *Nauclea latifolia*. All significant differences are at $P < 0.05$. ^{a-a}Bars having the same alphabets are significantly different from each other.

Figure 49: Activité antioxydante des extraits aqueux des feuilles et des fruits sur le radical DPPH (Ayeleso et al, 2014)

Il a ensuite été testé la capacité des extraits à réduire les ions ferriques grâce aux antioxydants qu'ils contiennent (FRAP assay). La réaction de réduction entraîne la formation d'un composé bleu dont est mesurée ensuite l'absorbance.

Il apparaît que les deux extraits de la plante ont la capacité de réduire les ions ferriques mais l'extrait des feuilles a montré une activité réductrice plus importante.

Les extraits ont été également soumis à un autre test évaluant la capacité à piéger des radicaux libres (TEAC assay). Il s'agissait cette fois-ci de mesurer la diminution de l'absorbance du radical ABTS capturé par les antioxydants contenus dans les extraits. L'activité antioxydante a été

meilleure avec l'extrait des feuilles qu'avec celui des fruits.

Enfin le dernier test des travaux de Ayeleso *et al.* consistait à évaluer l'inhibition de l'oxydation induite par les radicaux peroxydes. Le test dit "*Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC)*" utilise le composé AAPH connu comme un générateur de radicaux libres. Les résultats montrent que les extraits inhibent effectivement l'oxydation induite par les radicaux libres confirmant ainsi la capacité des extraits à lutter contre le stress oxydatif.

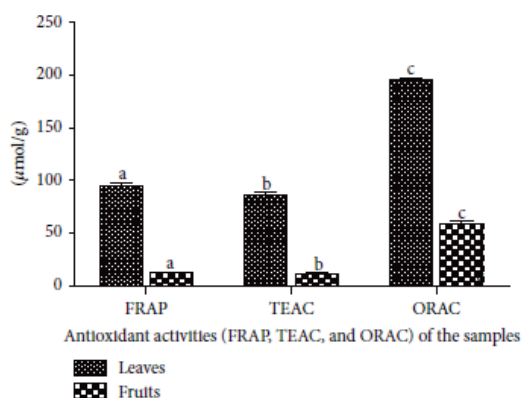


FIGURE 5: Antioxidant activities (FRAP, TEAC, and ORAC) in the aqueous extracts of the leaves and fruits of *Nauclea latifolia*. All significant differences are at $P < 0.05$. ^{a-a,b,b,c,c-c} Bars having the same alphabets are significantly different from each other.

Figure 50: Activités antioxydantes des feuilles et des fruits mesurées par les tests FRAP, TEAC et ORAC (Ayeleso et al, 2014)

Il a donc été révélé à travers cette étude que les extraits aqueux des feuilles et des fruits de *S.latifolius* avaient un potentiel antioxydant, les feuilles ayant le plus fort pouvoir antioxydant. Ces travaux confirment ainsi les propriétés antioxydantes déjà constatées dans les précédentes études.

1.8. Activités antiparasitaires

a) Activité antimalarique

L'activité antimalarique a été testée *in vitro* sur des souches de *P. falciparum* en 1997 par V.

Cournac.

Les parties testées ont été celles utilisées traditionnellement en Côte d'Ivoire, en l'occurrence les écorces de tige et les écorces de racines secondaires. Les essais ont été réalisés directement sur le broyat obtenu après infusion et décoction, ces deux modes d'extraction étant les plus utilisés en Afrique Noire.

L'infusion est un procédé d'extraction qui consiste à verser de l'eau bouillante sur une drogue entière, dont on veut extraire les principes médicamenteux, suivi d'une clarification par passage sur papier filtre. Dans cette expérience, 50 ml d'eau bouillante sont versés sur 5 g de poudre de plantes. On laisse infuser 10 minutes, récipient fermé, en agitant régulièrement. On considère que 10 minutes suffisent pour que les principes de la plante passent dans l'eau par dissolution aqueuse puis on laisse refroidir.

La décoction consiste elle, en une extraction des principes actifs d'une substance végétale par contact plus ou moins prolongé avec un solvant en ébullition. Cinq grammes de poudre sont jetés dans 50 ml d'eau bouillante. On laisse infuser 10 minutes au-dessus d'une plaque chauffante, sous agitation manuelle, en maintenant l'ébullition (différence avec l'infusion).

Les parasites sont mis en plaque de 96 puits, chaque puit recevant 100 μ l de culture parasitaire, on rajoute ensuite l'extrait à tester dilué à la concentration voulue. Certains puits servant de témoins permettent d'évaluer la croissance normale. Pour chaque puit, on obtient le % d'inhibition de la croissance parasitaire. Des courbes donnant l'inhibition de la croissance du parasite, en fonction de la concentration des extraits, sont alors établies. On détermine graphiquement, par rapport aux témoins la concentration qui inhibe de 50% la croissance de *P.falciparum*, c'est la CI_{50} .

L'activité des extraits aqueux de *S.latifolius* sous forme d'infusions ou de décoctions a d'abord été testée sur une souche chloroquinosensible. Il est apparu que l'extrait d'écorce de tige donnait des CI_{50} estimées entre 2 et 3,2 μ g/ml et que l'extrait de racines donnait des CI_{50} autour de 0,8 μ g/ml.

Dans un second temps, ces mêmes extraits ont été testés cette fois ci sur une souche chloroquinorésistante. Les extraits d'écorces de tige ont donné des CI_{50} entre 0,83 et 2 μ g/ml et les extraits de racines ont donné des CI_{50} quasiment équivalentes.

Les extraits d'écorces de tige et de racines ont donc montré des CI_{50} du même ordre contre les deux souches testées. Cela laisse à penser que ces extraits agissent sur le parasite avec un mécanisme d'action non altéré par la chloroquinorésistance.

L'activité des extraits de racines a été supérieure à celle de l'écorce. L'activité antimalarique a donc été démontrée et confirme son utilisation en tant que telle par les tradipraticiens en Afrique.

En Afrique, on l'a vu, l'usage de *S.latifolius* est largement reconnu en médecine traditionnelle pour traiter le paludisme. Ainsi en 2003, l'équipe de Arkhurst *et al.* ont déposé un brevet afin d'officialiser l'utilisation de cette plante pour le traitement du paludisme. Celui-ci décrit le mode de préparation de la plante et la manière de l'utiliser dans le traitement du paludisme. Ainsi, il est expliqué qu'il faut préparer une infusion des racines de *S.latifolius* en les laissant tremper 15 jours dans un alcool alimentaire. Il semblerait que l'alcool soit le meilleur solvant dans ce cas précis pour extraire les principes actifs. Après cela, l'infusion ainsi obtenue peut être administrée à hauteur d'une cuillère à soupe trois fois par semaine dans le cas d'un traitement prophylactique ou d'une cuillère à soupe deux fois par jour pendant 3 jours dans le cas d'un traitement curatif. Cette posologie s'est révélée efficace dans une étude clinique effectuée sur des malades qui ont reçu pour les uns l'infusion de *S.latifolius* et pour les autres un placebo. Les patients ayant reçu le placebo ont continué à souffrir du paludisme jusqu'à ce que l'infusion leur soit également administrée et permettant de les guérir également. De plus, il n'y a pas eu d'effet indésirable majeur rapporté avec cette préparation à l'exception d'un léger effet diurétique constaté dans certains cas.

Les plantes constituent, on l'a vu, une grande source de molécules potentiellement thérapeutiques, malheureusement encore peu exploitée aujourd'hui. Elles pourraient pourtant fournir de nouveaux médicaments contre le paludisme, à l'image de l'artémisinine, initialement isolé de *Artemisia annua*.

Dans cette étude effectuée en 2005 par Zirihi *et al.*, il a été évalué l'activité antipaludique *in vitro* d'un extrait éthanolique des écorces de *S.latifolius* contre une souche chloroquino-résistante de *Plasmodium falciparum*, ainsi que la cytotoxicité de ce même extrait sur des cellules de mammifères.

L'extrait a été testé contre la souche chloroquino-résistante FcB1 (la CI_{50} de la chloroquine étant de 0,1 M). La concentration de l'extrait de *S.latifolius* causant 50 % d'inhibition de la croissance du parasite (CI_{50}) a été calculée.

La cytotoxicité a été testée sur des cellules embryonnaires de poumons humains MRC-5 et sur des cellules myoblastiques de rats appelées L-6 en calculant la CI_{50} de la croissance de ces cellules. Un index de sélectivité (SI) a été calculé et défini par le rapport de la CI_{50} sur les cellules de mammifères par la CI_{50} sur *P. falciparum*. Ainsi un extrait présentant une haute sélectivité signifierait qu'il peut être à la fois efficace et sans risque pour la santé.

Tableau 18 : Activité anti-plasmodiale et étude de la cytotoxicité sur cellules L-6 et MRC-5

espèce	CI ₅₀ sur P.falciparum (µg/ml)	CI ₅₀ sur les cellules L-6 (µg/ml)	SI pour L-6	CI ₅₀ sur MRC- 5 (µg/ml)	SI pour MRC- 5
<i>S.latifolius</i>	8,9 +/- 2,5	> 50	> 5,6	> 50	> 5,6

S.latifolius a donc montré à travers cette expérience une assez bonne activité *in vitro* contre *P.falciparum* avec une CI₅₀ autour de 8,9 µg/ml et également une haute sélectivité (> 5). En effet, la toxicité contre les cellules testées a été très faible. Ainsi les écorces de *S.latifolius* sont à la fois efficaces contre le parasite responsable du paludisme et sans risque apparent pour la santé.

Les travaux de Gansané *et al.* en 2010 ont eu pour but d'analyser l'activité antiplasmodiale des feuilles de *S.latifolius* ainsi que leur toxicité sur des monocytes humains. Les tradipraticiens au Burkina Faso utilisent plutôt les feuilles de *S.latifolius* pour leur préparation même si il est rapporté dans la littérature que ce sont les racines qui sont utilisées le plus souvent dans cette indication. C'est donc pour cela que Gansané *et al.* ont fait le choix dans leurs travaux de tester l'activité antipaludique des feuilles et non des racines.

Des extraits aqueux, méthanoliques, hydrométhanoliques, dichlorométhanoliques et un extrait d'alcaloïdes bruts ont été préparés. Ces extraits ont alors été testés contre la souche multi-résistante W2 de *P. falciparum* et contre la lignée K562S de monocytes humains. Les CI₅₀ contre le Plasmodium et contre les monocytes ont été calculées pour chacun des extraits, les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 19 : Activité antiplasmodiale *in vitro* contre la souche W2 et cytotoxicité contre les monocytes humains K562S

	Extraits bruts	CI ₅₀ W2 (µg/ml)	CI ₅₀ K562S (µg/ml)
Feuilles	MeOH	>50	>125
	MeOH/H ₂ O	>50	>125
	CH ₂ Cl ₂	>50	52,9
	Alcaloïdes bruts	>50	90,2
	H ₂ O	>50	>125

Il apparaît que tous les extraits des feuilles de *S.latifolius* testés ici ont présenté des CI₅₀ supérieures

à 50 µg/ml. Or selon les auteurs, les extraits ayant une CI_{50} supérieure à 10 µg/ml seraient à considérer comme inactifs vis à vis de cette souche de *P. falciparum*. Il apparaît donc que les feuilles de *S.latifolius* n'ont pas d'action démontrée contre la souche W2 de *P. falciparum*, contrairement aux racines qui ont déjà montré dans des travaux antérieurs une activité au moins considérée comme modérée contre l'agent responsable de la malaria. La cytotoxicité contre les monocytes a été quant à elle, très faible.

b) Activité contre les parasites gastro-intestinaux

Les écorces de racines de cette plante sont utilisées au Congo pour le traitement de la diarrhée. La dysenterie amibienne est une infection parasitaire provoquant des symptômes à type de diarrhée et de crampes abdominales. Tona *et al.* en 2000 ont alors souhaité étudier les effets anti-amibiens et spasmolytiques de ces écorces.

L'activité anti-amibienne d'un extrait total aqueux des écorces de racines de *S.latifolius* contre le parasite *Entamoeba histolytica* responsable de la dysenterie amibienne a été de 125 µg/ml exprimée en MAC (= minimal amoebicidal concentration). A cette concentration là, nécessaire pour éliminer le parasite, l'extrait total aqueux des écorces de racines a été considéré comme inefficace contre *E. histolytica*.

En revanche, un extrait butanolique contenant les polyphénols a été capable d'inhiber la croissance de *E. histolytica* avec une MAC égale à 3,7 µg/ml. Cet extrait s'est donc cette fois-ci montré très actif. Cette activité reste néanmoins inférieure à celle observée avec le traitement de référence qu'est le métronidazole (0,08 µg/ml).

L'activité spasmolytique a été mesurée sur des iléons de cobayes isolés en induisant des contractions par l'acétylcholine et le chlorure de potassium. Il s'agissait alors de mesurer l'inhibition de ces contractions par un extrait butanolique (contenant les polyphénols) dénommé A et par un extrait d'alcaloïdes totaux dénommé C. Les résultats sont rapportés dans le tableau suivant (figure 51), ils ont chacun montré une activité spasmolytique significative.

Plant species	P.U.	A		B		C	
		ACh	KCl	ACh	KCl	ACh	KCl
<i>Nauclea latifolia</i>	Rb	74.60±3.50	47.80±1.50			57.80±1.80	34.74±2.30

Figure 51: Activité spasmolytique exprimée en pourcentage d'inhibition des contractions induites par l'ACh et le KCl (Tona et al, 2000)

Récemment, des études ont montré que des flavonoïdes tels que le kaempférol, l'apigénine ou d'autres dérivés de flavonoïdes exerçaient une certaine activité inhibitrice *in vitro* contre *E.histolytica*. L'épicatéchine et l'épigallocatechine ont également montré une activité inhibitrice contre ce parasite. Il est également connu que les flavonoïdes et leurs dérivés exercent une activité spasmolytique et peuvent inhiber le transit intestinal. Ainsi, au vu des résultats de cette étude, il peut être considéré que ce sont les constituants polyphénoliques de cette plante qui sont responsables des activités biologiques constatées.

Dans le nord-est du Nigeria, l'extrait aqueux de l'écorce de tronc de cet arbuste est couramment utilisé pour le traitement des parasitoses gastro-intestinales.

Ainsi, en 2001, Onyeyili *et al.* ont souhaité analyser l'activité antihelminthique d'un extrait aqueux de l'écorce du tronc de *S.latifolius* chez des moutons infectés par des parasites gastro-intestinaux tels que des nématodes. Ils ont constaté que des doses croissantes de l'extrait ont réduit significativement le nombre d'œufs contenus dans les selles des animaux infectés. La réduction de 93,8 % observée pour l'extrait dosé à 1600 mg/kg s'est montrée comparable à l'effet procuré par l'albendazole, un antihelminthique de référence, dosé à 5 mg/kg (réduction de 94,1%). De plus, il a été observé que l'administration de l'extrait a amélioré le taux d'hémoglobine et diminué la leucocytose constatée chez les moutons infectés.

L'extrait aqueux de l'écorce du tronc de *S.latifolius* a donc diminué la production d'œufs des nématodes de façon dose-dépendante. Cela indiquerait que l'extrait de *S.latifolius* aurait un effet inhibiteur sur la synthèse des protéines du parasite, provoquant donc une moindre excrétion des œufs. L'inhibition de production des œufs fait d'ailleurs partie de l'activité des antiparasitaires classiques.

L'augmentation des concentrations en hémoglobine ayant suivi le traitement par l'extrait ou par

l'albendazole montre aussi l'amélioration de l'anémie probablement causée par les parasites. Même chose pour la leucocytose observée avant le traitement chez les moutons infectés. La baisse observée des leucocytes serait due à l'inhibition ou à l'élimination des parasites par les extraits de la plante. Les effets thérapeutiques observés fournissent ainsi une base pharmacologique à l'application médicale de cette plante au Nigéria.

Une étude réalisée par Emaruk *et al.* en 2006 visait à évaluer l'activité de *Sarcocephalus latifolius* comme vermifuge tel qu'il est utilisé par les éleveurs de la région de Karamoja en Ouganda. Les tests ont été réalisés *in vitro* sur l'espèce *Ascaris suum* infectant les porcs.

Un extrait méthanolique de l'écorce de *S.latifolius* est testé à différentes concentrations : 0, 2, 4 et 8 mg.ml⁻¹ . L'activité ascaricide est ainsi évaluée en fonction de la concentration et du temps d'incubation.

Après 12 h d'incubation, les extraits dosés à 2 et 4 mg/ml ont été sans effet sur le parasite, mais pour l'extrait à 8 mg/ml, une activité contre les ascaris a commencé à être observée. A la fin de l'expérience, après 48 h d'incubation, seul l'extrait dosé à 8 mg/ml a atteint 100% d'activité (tous les ascaris sont morts), contrairement aux extraits dosés à 2 et 4 mg/ml. Comparativement, pour l'extrait dosé à 0 mg/ml servant de contrôle, 12,5 % des Ascaris sont morts après 48 h d'incubation. La concentration efficace médiane (CE₅₀) de *Sarcocephalus latifolius* a été de 4,98 mg.ml⁻¹, ceci étant considéré comme une haute efficacité. Cette activité est attribuée aux alcaloïdes indoliques et aux sucres.

Des études *in vivo* et *in vitro* ont été conduites en 2007 par Ademola *et al.* pour analyser l'effet vermifuge d'un extrait de feuilles de *S.latifolius* contre des nématodes du tube digestif des moutons. En effet, au Nigéria, l'extrait des feuilles de *S.latifolius* est utilisé pour vermifuger les animaux.

L'étude *in vitro* a examiné l'effet des extraits aqueux et éthanoliques sur les larves strongyloïdes des parasites.

Il apparaît que l'extrait de *S.latifolius* exerce *in vitro* une activité antihelminthique, en particulier sur la larve infectieuse dite L3. L'extrait aqueux a montré une plus faible activité (CL₅₀ = 0,704 mg/ml) que l'extrait éthanolique (CL₅₀ = 0,650 mg/ml).

Ademola *et al.* ont ensuite examiné les effets d'un extrait éthanolique des feuilles de *S.latifolius*

chez vingt moutons infectés naturellement par des nématodes.

Les vingt moutons ont été séparés en plusieurs groupes traités chacun respectivement par un extrait éthanolique à 125, 250 et 500 mg/kg, le dernier groupe non traité servant de contrôle. Le traitement a duré 12 jours, l'évaluation de l'efficacité étant mesurée par la réduction de l'excrétion des œufs de chacun des parasites étudiés.

Les résultats ont montré l'efficacité des extraits éthanoliques de *S.latifolius* sur l'ensemble des parasites étudiés, l'effet augmentant de manière dose-dépendante.

L'extrait des feuilles de *S.latifolius* a donc montré un large spectre d'activité contre les nématodes des moutons, démontrant ainsi son intérêt dans la vermifugation des animaux d'élevage. Ceci d'autant plus que cette plante pourrait être une solution à l'émergence de résistances aux traitements antihelminthiques et constituer alors une alternative "naturelle" aux médicaments.

c) Activité antileishmaniale

Une étude réalisée en 2007 par Ahua *et al.* a sélectionné 21 plantes utilisées dans la médecine traditionnelle malienne, dont certaines bien connues pour leurs effets antiparasitaires, pour analyser leurs effets contre les formes extracellulaires et intracellulaires de *Leishmania major*.

Ahua *et al.* ont testé les extraits aqueux, méthanoliques et dichlorométhaniques des écorces du tronc et du bois de *S.latifolius* afin d'étudier le maximum de composés issus de la plante. La toxicité contre les macrophages sains non infectés de souris a également été analysée. Le tout a été comparé au traitement de référence qu'est l'amphotéricine B.

Il est apparu que certains extraits de *Sarcocephalus latifolius* se sont révélés significativement actifs contre la forme intracellulaire et extracellulaire de ce parasite.

Tableau 20 : Activités anti-leishmaniose et toxicité macrophagique des extraits de *Sarcocephalus latifolius*

Organe	Extrait	<i>Leishmania major</i>				Macrophages ^a	
		forme promastigote ^b		forme amastigote ^c			
Écorce du tronc	DCM	15.0 ± 0.6	20.5 ± 1.3	18.5 ± 2.1	54.1 ± 2.9	87.6 ± 1.3	96.5 ± 1.7
	MeOH	16.7 ± 1.4	30.3 ± 2.1	31.6 ± 2.7	68.9 ± 1.8	94.3 ± 2.6	95.0 ± 3.2
	H ₂ O	92.3 ± 0.6	96.4 ± 1.3	84.6 ± 2.8	97.1 ± 1.2	96.1 ± 3.5	97.3 ± 2.4
Bois	DCM	29.9 ± 1.2	44.1 ± 1.0	45.3 ± 3.6	43.2 ± 2.4	95.3 ± 2.9	94.5 ± 3.0
	MeOH	25.1 ± 2.5	38.1 ± 3.3	25.0 ± 1.4	33.8 ± 0.9	96.7 ± 1.8	97.8 ± 1.6
	H ₂ O	94.5 ± 1.1	95.2 ± 2.0	56.8 ± 3.2	87.7 ± 2.5	88.2 ± 3.3	95.1 ± 2.0
Amphotéricine B		1,1 ± 0,2	1,7 ± 0,3	0,6 ± 0,1	1,5 ± 0,2	60,2 ± 2,1	74,6 ± 2,7

a Survie (en %) des macrophages exposés aux extraits dosés à 35 g/ml (colonne de gauche) et 17,5 g/ml (colonne de droite)

b Survie (en %) de la forme extracellulaire de *L.major* exposée aux extraits dosés à 35 g/ml (colonne de gauche) et 17,5 g/ml (colonne de droite)

c Survie (en %) de la forme intracellulaire de *L.major* exposée aux extraits dosés à 35 g/ml (colonne de gauche) et 17,5 g/ml (colonne de droite)

Les extraits actifs apparaissent en gras.

L'efficacité est considérée comme significative lorsque la survie des parasites est < 20 %.

Seul l'extrait de l'écorce du tronc obtenu à partir du dichlorométhane s'est révélé être modérément efficace (entre 10 et 20% de survie) contre les deux formes de *Leishmania major*. L'extrait méthanolique de l'écorce du tronc a été quant à lui modérément efficace contre la forme promastigote du parasite. Il n'est pas apparu de toxicité significative des extraits contre les macrophages.

Enfin, toujours concernant les parasites, une autre étude menée en 1998 a montré qu'un extrait éthanolique avait diminué la parasitémie de manière dose-dépendante chez des souris infectées expérimentalement par *Trypanosoma brucei brucei* (Ademola *et al*, 2007).

1.9. Activité antivirale

L'herpès génital est une maladie sexuellement transmissible causée par l'*Herpes simplex virus*, le plus généralement de type 2 (HSV-2).

Donalisio *et al.* (2013) ont montré que l'extrait brut des racines de *S.latifolius* avait été capable d'inhiber les souches HSV-2 sensibles et résistantes à l'aciclovir, l'extrait étant apparu plus actif lorsqu'il a été ajouté après l'infection et non avant.

L'aciclovir, le penciclovir et leurs dérivés, valaciclovir et famciclovir, sont les médicaments actuellement utilisés pour traiter les symptômes et pour prévenir les épisodes récurrents d'herpès génital. Cependant, leur utilisation à long terme peut être associée à une forte toxicité et favorise l'émergence de souches résistantes aux médicaments. Ainsi, pour ces raisons, il est aujourd'hui recherché de nouveaux principes actifs avec un mode d'action différent. Il apparaît que plusieurs extraits naturels de plantes médicinales ont montré une activité anti-HSV. C'est pourquoi Donalisio *et al.* ont souhaité en 2013 étudier de plus près les propriétés de cet arbuste.

L'activité antivirale d'un extrait dichlorométhanique d'écorce de racines de *S.latifolius* a été étudiée *in vitro* contre un inoculum de HSV-2 sensible à l'aciclovir et d'un autre résistant à cet antiviral. Il est apparu que l'extrait a exercé une réelle activité antivirale indépendamment de la sensibilité de la souche à l'aciclovir. L'activité a été la plus forte lorsque l'extrait a été ajouté aux cellules testées après l'infection, ce qui indiquerait que le principal mécanisme d'action de l'extrait n'est donc pas l'inhibition de l'entrée du virus dans la cellule. De plus, la souche résistante à l'aciclovir s'est révélée autant sensible à l'extrait de *S.latifolius* que la souche sensible à ce même antiviral, ce qui suggère que le mode d'action est différent de celui de l'aciclovir.

Les résultats de cette étude justifient donc l'usage de *S.latifolius* en médecine traditionnelle pour le traitement de maladies virales. Cette extrait pourrait être ainsi une matière première prometteuse pour le développement de nouveaux antiviraux actifs contre les souches HSV-2 résistantes à l'aciclovir.

1.10. Activités antimicrobiennes

Il est rapporté à plusieurs reprises en médecine traditionnelle que *S.latifolius* est utilisé pour ses propriétés antimicrobiennes.

L'étude de Okwori *et al.* (2008) visait à tester l'efficacité *in vitro* des extraits de *S.latifolius* contre des bactéries pathogènes telles que *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* et *Pseudomonas aeruginosa*. Les extraits aqueux et alcooliques de *S.latifolius* ont montré une activité inhibitrice et bactéricide sur certains des organismes testés. Ainsi, les extraits aqueux et alcooliques des feuilles et des racines de *S.latifolius* se sont révélés actifs sur *S.aureus* et *P.aeruginosa*. En revanche, sur les deux autres espèces testées, *E.coli* et *S.typhi*, les extraits se sont révélés inefficaces. En 1998, il avait été pourtant rapporté que les bactéries Gram négatif étaient sensibles à des extraits de *S.latifolius*, ce qui va donc à l'encontre des résultats de cette nouvelle étude. Okwori *et al.* expliquent cette différence par les conséquences de résistances acquises, de variabilités génétiques, ou de mutations génétiques au cours du temps. Les résistances peuvent se transmettre entre les bactéries d'une même espèce, ou même entre espèces différentes. Des chercheurs en 2005 ont suggéré dans une étude l'hypothèse que les constituants antibactériens de la plante devaient être majoritairement concentrés dans les feuilles, et il apparaît effectivement dans les travaux de Okwori *et al.* que ce sont les extraits de feuilles qui présentent une plus forte inhibition de la croissance bactérienne.

Ces travaux sont en revanche en accord avec d'anciennes études menées en 1993 qui avaient montré que les racines de cette plante possédaient une action antibactérienne contre des bactéries Gram positifs et Gram négatifs.

Il apparaît également dans ce travail que les bactéries testées sont plus sensibles aux extraits alcooliques qu'aux extraits aqueux ce qui est probablement dû à la capacité du solvant à mieux extraire les composés antibactériens. Il avait déjà été remarqué que l'alcool était le meilleur solvant pour extraire les principes actifs des végétaux.

L'étude effectuée par Anowi Chinedu *et al.* en 2012 a eu pour but d'évaluer l'activité antimicrobienne des feuilles de *S.latifolius*.

L'activité antimicrobienne d'un extrait brut a été évaluée par la méthode de l'antibiogramme contre des bactéries Gram positif et Gram négatif et contre des champignons. L'antibiotique amoxicilline/acide clavulanique et l'antifongique kétoconazole ont servi de référence.

Les résultats ont montré qu'un extrait méthanolique des feuilles a exercé une activité contre les bactéries *E.coli*, *Shigella dysenteriae*, *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *P. aeruginosa* et contre le champignon *Aspergillus niger*, avec une efficacité comparable aux médicaments de référence.

Les résultats obtenus montrent que les feuilles de *S.latifolius* possède un large spectre d'activité anti-infectieux. La plante pourrait donc être utile dans la formulation de médicaments pour le traitement de diverses maladies infectieuses.

Les propriétés antibactériennes des feuilles de *S.latifolius* ont également été analysées par Musa *et al.* en 2011. Ils rapportent que dans la pharmacognosie traditionnelle de l'état de Kogi au Nigéria, les solvants utilisés pour l'extraction des principes actifs sont l'eau, l'éthanol et l'huile de palmiste, cependant c'est l'eau qui reste le plus utilisé. Ils ont donc décidé d'étudier et de comparer l'activité antibactérienne des extraits aqueux, éthanoliques et chloroformiques de plantes utilisées dans cette région contre les maladies infectieuses.

Les bactéries testées dans cette étude sont *E. coli*, *S. typhi* et *S. aureus*, ce sont les plus couramment impliquées dans les infections rencontrées dans la région. *S. typhi* est la bactérie responsable de la fièvre typhoïde, *E. coli* est entre autres responsable d'infections intestinales comme la dysenterie et *S. aureus* peut être responsable de nombreuses maladies allant des simples infections de la peau à la septicémie.

Les résultats obtenus ont montré que l'extrait aqueux de *S.latifolius* a été actif contre *E. coli* et il a de plus montré sur l'antibiogramme une plus grande zone d'inhibition que les extraits éthanoliques et chloroformiques. Cela suggère que l'eau est le meilleur solvant d'extraction des composés actifs pour le traitement des infections provoquées par *E. coli*.

De la même façon, ce même extrait de *S.latifolius* s'est montré actif contre *S. typhi* avec une zone d'inhibition plus importante qu'avec les extraits éthanoliques et chloroformiques.

Ainsi, l'extrait aqueux se révèle aussi efficace que les antibiotiques standards tel que l'amoxicilline, le chloramphénicol ou la gentamicine contre les bactéries *E.coli* et *S.typhi*.

En revanche, l'extrait aqueux de cette plante n'a pas montré son efficacité contre *S.aureus* contrairement cette fois-ci aux extraits éthanoliques et chloroformiques.

Abiodun *et al.* ont quant à eux évalué en 2007 l'activité antimicrobienne de l'écorce du tronc de *S.latifolius*, utilisé par les populations locales au Nigeria contre les infections de la bouche et des dents. Les essais ont été réalisés contre les bactéries *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*,

Streptococcus viridans, *Escherichia coli* et contre les champignons suivants : *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum* et *Candida albicans*.

Abiodun *et al.* ont préparé un extrait méthanolique et un extrait chloroformique de l'écorce. L'extrait chloroformique a montré une importante activité antibactérienne à la fois pour le spectre d'activité et pour la puissance d'action. En effet, il s'est révélé actif contre les six bactéries testées alors que l'extrait méthanolique n'a été actif contre seulement deux espèces. En revanche, les extraits se sont révélés chacun inactifs contre les espèces de champignons. Les différences constatées entre les deux extraits pour l'activité antibactérienne sont probablement le fait des différents types d'alcaloïdes présents dans chaque extrait ainsi que de leurs quantités respectives. En effet, l'analyse phytochimique montre que l'extrait chloroformique contient une plus grande quantité d'alcaloïdes que l'extrait méthanolique. Ainsi, l'activité antibactérienne est probablement dûe à la présence des alcaloïdes. Les résultats de cette étude apporte donc des preuves scientifiques que l'écorce de *S.latifolius* peut être utilisée comme remède contre les infections dentaires grâce à son action antibactérienne.

Tekwu *et al.* en 2012 ont également évalué *in vitro* l'activité antimicrobienne des extraits de feuilles et des écorces de tronc de *S.latifolius*. L'activité antimicrobienne a ainsi été testée contre huit espèces de bactéries et une espèce de champignon :

- des bactéries Gram + : *S. aureus* et *Bacillus cereus*
- des bactéries Gram - : *E. coli*, *S. dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi*, *P. aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae*.
- un champignon : *Candida albicans*

Il a été préparé des extraits hexaniques, méthanoliques et à l'acétate d'éthyle à partir des feuilles ainsi que les mêmes extraits à partir des écorces du tronc.

Les extraits de *S.latifolius* se sont révélés efficaces contre l'ensemble des micro-organismes étudiés, plus particulièrement les extraits méthanoliques des feuilles et des écorces. Ceci s'explique, selon les auteurs, par la capacité du méthanol à mieux solubiliser et à améliorer l'extraction d'une quantité importante de métabolites secondaires.

Mais c'est l'extrait méthanolique des écorces du tronc qui a montré les activités antibactériennes et antifongiques les plus significatives. En effet, cet extrait méthanolique a été capable d'inhiber la croissance de *Candida albicans* avec une CMI égale à 2 µg/ml, équivalente à celle obtenue avec la nystatine, l'antifongique de référence. Ce même extrait méthanolique a également montré des

activités intéressantes contre *E.coli*, *S.aureus*, *S.typhi* et *P.aeruginosa* avec des CMI comprises entre 32 et 64 µg/ml.

Ainsi, ces activités antibiotiques et antifongiques démontrées *in vitro* permettent de justifier l'utilisation de cette plante dans le traitement de maladies infectieuses telles que la diarrhée ou la dysenterie.

Fadipe *et al.* en 2013 ont étudié les extraits de fruits mûrs et immatures de *S.latifolius* pour leur composition phytochimique ainsi que leurs activités antibactériennes en comparaison avec trois antibiotiques de référence.

Sur l'antibiogramme, l'ensemble des fruits ont eu plus ou moins en fonction de l'espèce testée un effet bactériostatique contre les organismes suivants : *B.subtilis*, *S.aureus*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* et *S.typhi*. Cependant, en constatant les zones d'inhibition de l'antibiogramme ainsi que les CMI mesurées, il est apparu que les fruits immatures ont été plus actifs que les fruits mûrs vis à vis de ces bactéries.

Certaines fractions de l'extrait méthanolique de ces fruits immatures ont même montré un spectre d'activité plus large que le chloramphénicol et la tétracycline, mais avec toutefois des CMI plus élevées qu'avec les antibiotiques.

Les différences constatées entre les fruits mûrs et non mûrs pourraient être attribuées au fait que les fruits immatures sont plus riches en tanins et en alcaloïdes, lesquels étant connus pour avoir des effets cytotoxiques contre les bactéries. Les fruits non mûrs sont d'ailleurs réputés comme étant médicalement plus efficaces que les fruits mûrs.

Dans l'ensemble, les propriétés antibactériennes des fruits de *S.latifolius* peuvent être attribuées à la forte concentration de métabolites secondaires tels que les alcaloïdes, saponines, flavonoïdes, tanins, stéroïdes, coumarines, glycosides cardiotoniques...

Cette étude a donc montré que les fruits immatures de cette plante étaient les plus efficaces contre les agents pathogènes testés, justifiant ainsi leur utilisation traditionnelle contre la dysenterie et la diarrhée.

Yinusa *et al.* ont isolé en 2012 des écorces de la tige de l'acide bétunilique (voir Troisième partie chapitre 2). Ils ont ensuite analysé les propriétés antimicrobiennes de ce composé contre plusieurs agents pathogènes tel que des bactéries et des champignons couramment rencontrés. Il

s'est ainsi montré actif contre les bactéries tels que *S.aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *E.coli*, *S.typhi* et même contre les souches de *S.aureus* résistantes à la pénicilline. Les CMI de l'acide bétunilique contre ces agents pathogènes ont toutes été comprises entre 6,25 µg/ml et 12,5 µg/ml.

La comparaison avec un antibiotique de référence la sparfloxacine, montre que l'acide bétunilique possède un large spectre d'activité au moins égale à celui de la sparfloxacine. Cela montre une fois de plus que les plantes comme *Sarcocephalus latifolius* peuvent être réellement utilisées comme antibiotiques dans la médecine traditionnelle.

1.11. Activité anti-diarrhéique

S.latifolius est utilisée au Nigéria en médecine traditionnelle pour le traitement des troubles gastro-intestinaux. Owolabi *et al.* (2010) ont alors étudié l'activité antidiarrhéique d'un extrait éthanolique des écorces de racines sur des souris. La diarrhée a été induite par l'administration d'huile de ricin, puis la fréquence des selles et la motilité intestinale ont été mesurées. L'extrait éthanolique dosé à 125, 250 et 500 mg/kg a provoqué une diminution significative de la fréquence des selles diarrhéiques et il a de même inhibé significativement la motilité intestinale. Ces activités se sont montrées dose-dépendante.

Ces résultats confirment donc l'activité antidiarrhéique de l'extrait des écorces de racines de *S.latifolius*.

1.12. Activité hépatoprotectrice

Les écorces de racines de *S.latifolius* sont utilisées par les tradithérapeutes au Burkina Faso pour le soin des états d'affection du foie. Ouattara *et al.* ont alors souhaité évaluer en 2003 l'activité hépatoprotectrice d'un extrait aqueux de cette plante sur des souris. Pour mener à bien leurs travaux, il a fallu tout d'abord induire chez ces souris une hépatopathie expérimentale par injection d'un hépatotoxique le tétrachlorure de carbone (CCl₄). Cette injection de CCl₄ a entraîné la mort de tous les animaux témoins au bout de 24 heures. Mais l'administration d'un extrait aqueux de poudre d'écorces de racines de façon préventive ou curative a permis une baisse de la mortalité induite par le CCl₄, comparativement au lot témoin intoxiqué. De plus, l'étude histologique des foies des souris a montré que celles qui ont survécu à l'intoxication grâce à l'administration de l'extrait présentaient un foie en meilleur état que ceux des animaux morts.

Une hypothèse a été formulée pour expliquer les effets hépatoprotecteurs des racines de *S.latifolius*. En effet, la toxicité du CCl₄ est secondaire à sa métabolisation en radicaux libres réactifs qui conduisent à la nécrose des hépatocytes suite à des réactions de peroxydation lipidique des membranes cellulaires, des réactions d'inhibition enzymatique et des réactions de liaisons covalentes avec les macromolécules cellulaires. Dans le processus qui conduit à la mort hépatocellulaire par intoxication au CCl₄, la peroxydation lipidique est l'étape la plus importante et la perturbation de l'homéostasie cellulaire en calcium est l'étape irréversible.

La nécrose des hépatocytes se fait par caryolyse ou par nécrose de coagulation. L'application de substances anticalciques prévient ou réduit la nécrose liée à l'élévation prolongée de la concentration en calcium cytosolique suite à un influx de calcium extracellulaire. Il a été montré que les extraits de *S.latifolius* seraient des antagonistes de neuromédiateurs (Acétylcholine, Nicotine, Sérotonine, Prostaglandine E) impliqués dans le fonctionnement du tractus digestif. Étant donné que le mécanisme d'action de ces neuromédiateurs met en jeu les nucléotides cycliques (AMP cyclique, GMP cyclique) ou les ions calciques comme seconds messagers, l'activité inhibitrice de la mortalité suite aux traitements avec ces extraits pourrait être liée à une inhibition de l'élévation de la concentration intracellulaire des hépatocytes en calcium. Le screening phytochimique des écorces de racines de *S.latifolius* a révélé aussi que ces organes contenaient des composés chimiques reconnus comme étant des piègeurs de radicaux libres. Les racines de *S.latifolius* contiennent des saponosides, des dérivés coumariniques (ombelliférone) et des tanins. Les tanins, les flavonoïdes et les anthocyanes sont également des piègeurs de radicaux libres. Ils revêtent de ce fait des potentialités dans l'inhibition de la peroxydation lipidique.

Cette étude apporte donc une preuve pharmacologique à l'utilisation de cette drogue végétale par les tradithérapeutes dans le traitement des affections hépato-biliaires.

2. Études toxicologiques

Sarcocephalus latifolius est comme on l'a vu, une plante largement utilisée en médecine traditionnelle africaine. Son fruit est également consommé par les populations locales. Ainsi, en raison de sa fréquence d'utilisation, il devient nécessaire de l'analyser encore davantage afin de prouver non seulement son utilité thérapeutique, mais aussi d'écarter les risques éventuels de toxicités. Plusieurs études toxicologiques ont donc été conduites sur des animaux à partir des différents organes de la plante, ainsi qu'en fonction du caractère aiguë ou subchronique de l'intoxication.

2.1. Études de toxicité aiguë

La toxicité du fruit a été analysée en 2011 par Omale et Haruna en effectuant un essai cytotoxique sur les larves d'un crustacé nommé *Artemia salina*. Il s'agit d'un test de toxicité générale et préliminaire. Plusieurs concentrations d'un extrait méthanolique du fruit sont testées et comparées à une solution de dichromate de potassium. Il apparaît que la concentration de 1240,73 µg/ml est nécessaire pour tuer 50% de l'échantillon de *Artemia salina*, c'est beaucoup plus que la CL50 constatée avec le dichromate de potassium. L'extrait de fruit est donc relativement peu cytotoxique.

a) Détermination de la dose létale DL₅₀

Taiwe *et al.* (2011) ont analysé la toxicité aiguë d'un extrait aqueux des racines de *S.latifolius* en administrant aux souris la décoction aqueuse des racines en une dose unique. Les souris mâles et femelles ont été divisés en groupes de 10 animaux. Certains groupes ont reçu chacun par gavage une dose de la décoction de *S.latifolius* allant de 1000 à 14000 mg/kg. Les autres groupes se sont vus administrer par voie intrapéritonéale les doses de 100, 250, 500, 1000, 2000, 4000 et 8000 mg/kg. Le comportement et l'état général des souris ont ensuite été observés pendant 14 jours pour détecter des symptômes de toxicité voire de constater le nombre de décès. La DL₅₀ a ensuite été déduite à partir du graphique illustrant le pourcentage de mortalité par rapport au logarithme de la concentration de l'extrait. Rappelons que la dose létale 50 (DL₅₀) correspond à la dose provoquant 50 % de mortalité dans la population d'organismes étudiée, pendant un temps donné, par administration unique. Plus la dose létale est faible, plus la substance est toxique [25].

Il n'a pas été constaté de décès ni de symptômes toxiques après l'administration orale de la décoction des racines de *S.latifolius* à toutes les doses testées. Il n'y a pas eu de symptômes de type respiratoires, nerveux, cutanés ou gastro-intestinaux constatés chez les souris. Cela indiquerait que la dose létale médiane (DL₅₀) est supérieure à 14000 mg/kg chez les souris mâles et femelles.

En revanche, les choses ont été différentes par voie intrapéritonéale puisque des décès et des symptômes d'intoxication ont été constatés. Ainsi, les premiers symptômes toxiques sont apparus à la dose de 1000 mg/kg en se manifestant par de l'hypoactivité et une piloérection. Puis aux doses supérieures ont été constaté d'autres effets indésirables tel que salivation, asthénie, syncopes et anorexie. L'anorexie s'est observée à la dose la plus élevée (8000 mg/kg) et plusieurs jours après

l'administration de la décoction. Les premiers décès sont apparus à la dose de 2000 mg/kg. La DL₅₀ par voie intrapéritonéale chez la souris de la décoction des racines de *S.latifolius* a été de 2197,85 mg/kg.

Enemor a lui étudié en 2012 la toxicité aiguë d'un extrait éthanolique des racines de *S.latifolius*.

Ainsi, neuf rats de la souche dite Wistar ont été divisés en 3 groupes de trois rats chacun, ils ont reçu tous un extrait éthanolique des racines de *Sarcocephalus latifolius*. Les doses administrées étaient respectivement 10, 100 et 1000 mg/kg de poids corporel. Ils ont ensuite été surveillés pendant 24 heures. De la même façon, le même nombre d'animaux ont été testés aux doses de 1200, 1600, 2000, 2200, 2600 et 3000 mg/kg et surveillés pendant 24 heures.

Enfin, quatre rats ont chacun reçu les doses de 1500, 2000, 2500 et 3000 mg/kg respectivement.

Les résultats montrent qu'aucun décès n'est survenu à une dose inférieure à 2000 mg/kg, mais quelques décès sont en revanche survenus au delà de 2000 mg/kg. La DL₅₀ mesurée a pour valeur 2236,07 mg/kg, soit bien au dessus de 2000 mg/kg. L'extrait s'est donc montré très peu toxique.

Enfin, toujours pour la toxicité aiguë, une autre étude menée par Arome *et al.* en 2014 a étudié cette fois ci les extraits éthanoliques des fruits de *Sarcocephalus latifolius*. Les souris ont reçu des extraits dosés à 10, 100, 1000, 1600, 2900 et 5000 mg/kg et ont été observées pendant 7 jours pour identifier tout signe de toxicité. La DL₅₀ a été estimée supérieure à 5000 mg/kg puisque qu'aucun décès n'a été constaté durant l'étude.

b) Paramètres biologiques

Enemor (2012) a également étudié durant ses travaux les effets d'une seule dose élevée d'extrait de racines de *Sarcocephalus latifolius* sur certains paramètres biochimiques du sérum. Un total de 36 rats ont été utilisés pour cette étude, ils ont ensuite été divisés en trois groupes de 12 rats chacun. Ces groupes ont eux-mêmes été divisés en 3 groupes A, B, C de 4 rats chacun.

Les animaux du groupe A se sont vus administrer une dose unique de l'extrait à 2000 mg/kg, ceux du groupe B ont reçu une dose unique de 1500 mg/kg tandis que le groupe C n'a pas reçu l'extrait

mais uniquement sa ration alimentaire normale.

- Les enzymes hépatiques :

S'agissant des enzymes hépatiques, il a été testé les suivantes : phosphatase alcaline (PAL), alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT) et γ -glutamyltransférase (γ -GT) pour des doses uniques de 2000 mg/kg et 1500 mg/kg.

Globalement, les réductions constatées mais non significatives des enzymes PAL, ALAT et ASAT suggèrent que l'extrait des racines de *S.latifolius* n'affecte pas ces paramètres hépatiques voire même auraient un effet positif sur le foie.

Concernant l'activité de la γ -GT, il a été constaté une élévation de cette enzyme avec les deux doses, mais comparativement au groupe contrôle cette élévation n'est pas réellement significative. Cet extrait n'a par conséquent probablement pas un effet hépatotoxique sur les rats de laboratoire.

- Créatinine :

La valeur de la créatininémie permet une estimation de la fonction rénale. Les extraits dosés à 2000 et 1500 mg/kg en doses uniques ont ainsi été testés sur les rats. Il apparaît que l'extrait dosé à 2000 mg/kg a réduit significativement le taux de créatinine comparativement au groupe contrôle.

- Urée :

Le dosage de l'urémie est également un moyen d'évaluer la fonction rénale. L'extrait dosé à 2000 mg/kg a réduit significativement la concentration plasmatique d'urée chez les rats traités comparativement au groupe témoin.

Ces résultats, obtenus avec des doses élevées d'extraits montrent qu'il n'y a pas d'interaction avec les reins et par conséquent l'extrait des racines de *Sarcocephalus latifolius* ne semble pas néphrotoxique.

- Cholestérol :

L'extrait n'a pas réduit significativement le taux de cholestérol sanguin.

- Triglycérides :

Malgré un effet statistiquement peu significatif, l'extrait a abaissé le taux de triglycérides sanguins.

- Acide urique:

L'extrait des racines de *Sarcocephalus latifolius* a abaissé significativement le taux d'acide urique sanguin par rapport au groupe contrôle.

2.2. Études de toxicité subchronique

L'étude d'Enemor (2012) a également analysé la toxicité de l'extrait de *Sarcocephalus latifolius* à moyen terme sur la fonction rénale en testant la créatinine et l'urée. Pour cela, un total de 18 rats ont été sélectionnés puis divisés en trois groupes. Le groupe A a reçu une dose orale journalière de 500 mg/kg d'un extrait éthanolique de *Sarcocephalus latifolius* tandis que le groupe B recevait une dose journalière de 800 mg/kg. Le groupe C n'a pas reçu d'extrait et a servi de contrôle. Le traitement a duré pendant 30 jours.

Il n'a pas été constaté de changement significatif des taux sanguins de créatinine et d'urée chez les rats.

Ce même extrait de *Sarcocephalus latifolius* a également été testé sur les paramètres hématologiques tels que les leucocytes, les hématies, les plaquettes ainsi que sur le taux d'hémoglobine et d'hématocrite.

Le traitement a duré 21 jours avec différentes doses d'extraits.

D'une manière générale, l'extrait n'a pas eu d'effets significatifs sur les différents paramètres sanguins.

Enemor *et al.* en 2014 ont également étudié les possibles effets des racines de *Sarcocephalus latifolius* sur certains paramètres biochimiques du foie.

Trente rats ont été utilisés pour étudier les effets d'un extrait éthanolique des racines sur les enzymes du foie tel que la phosphatase alcaline et les transaminases. Chaque groupe de cinq rats nommés A à E ont reçu respectivement par voie orale les doses de 100, 200, 300, 400 et 500 mg/kg de poids corporel, chaque jour pendant 28 jours. Le dernier groupe F n'a pas reçu l'extrait et a donc servi de témoin.

Parallèlement, 18 rats divisés en trois groupes ont été utilisés pour étudier les effets de l'extrait sur la bilirubine. Les groupes dits A et B ont reçu l'extrait à la dose de 500 et 800 mg/kg respectivement, tous les jours pendant 21 jours. Le groupe C servant là encore de contrôle.

Il est montré que les extraits de plantes médicinales ont la capacité d'interférer sur les paramètres biochimiques, certaines plantes sont ainsi connues pour augmenter le taux sérique des enzymes du foie.

L'étude a révélé que l'extrait de racines de *Sarcocephalus latifolius* n'a pas montré d'influence significative sur la phosphatase alcaline (PAL) si ce n'est une baisse non significative, même chose

pour l'aspartate aminotransférase (AST). En revanche, une diminution significative de l'alanine aminotransférase (ALT) a été constatée.

Les résultats montrent également que la bilirubine totale n'avait pas été augmentée significativement par les extraits de racines, pas plus que la bilirubine non conjuguée. La bilirubine conjuguée elle, a vu en revanche sa concentration diminuée de façon significative.

Ces résultats montrent que les paramètres biochimiques des rats après l'administration des extraits n'ont pas été globalement modifiés, indiquant donc l'absence de toxicité des extraits vis à vis du foie.

Afin de garantir la sûreté de l'utilisation des plantes médicinales, des études comme celle-ci sont nécessaires pour écarter tout risque potentiel de toxicité. De fait, l'extrait des racines de *Sarcocephalus latifolius* s'est montré relativement sûr en ce qui concerne la toxicité hépatique.

Omale et Haruna (2011) ont évalué la toxicité à moyen terme du fruit sur divers paramètres de la lignée sanguine. Les animaux ont été divisés en 4 groupes composés de 4 rats. Les groupes 2, 3, 4 ont été nourris par de l'alimentation normale mais supplémentée à 40, 60 et 80% avec le fruit de *S.latifolius* tandis que le groupe 1 (témoin) a été nourri avec l'alimentation seule. La durée de l'expérience a été de quatre semaines. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Table 4. Effects of *Nauclea latifolia* fruit on some biochemical parameters in rats

Sl. No.	Group/Dosage	Hemoglobin (%)	Cholesterol (mg/dl)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	WBC ($\times 10^9/L$)
1	Control commercial Feed only	73.75 \pm 0.25	136.25 \pm 0.05	2.23 \pm 0.01	4.15 \pm 0.01
2	40% supplementation	70.25 \pm 0.01 ^{**}	100.76 \pm 0.01 ^{**}	3.15 \pm 0.01 ^{**}	4.23 \pm 0.01 ^{ns}
3	60% supplementation	54.25 \pm 0.01 ^{**}	87.11 \pm 0.05 ^{**}	3.08 \pm 0.01 ^{**}	4.38 \pm 0.01 ^{**}
4	80% supplementation	57.75 \pm 0.02 ^{**}	85.20 \pm 0.05 ^{**}	1.07 \pm 0.01 ^{**}	4.40 \pm 0.01 ^{**}

Values are expressed as mean \pm S.D. of four replications.

Values with superscript ** on the same column are significantly ($P < 0.05$) different from the control values.

ns= non-significant; RBC = Red blood cell; WBC = White blood cell.

Figure 52: Toxicité du fruit sur certains paramètres hématologiques (Omale et Haruna, 2011)

Il a été constaté à l'issue de l'expérience que les leucocytes ont augmenté significativement et que cette augmentation était dose-dépendante. Il y a eu par contre une diminution des hématies ainsi que de l'hémoglobine. La présence de tanins, d'oxalates ou de phytates dans le fruit pourraient être responsables de ces diminutions en exerçant un effet inhibiteur sur la synthèse de l'hémoglobine.

D'après les résultats de cette étude, il apparaît donc que le fruit est relativement non toxique mais

que sa forte consommation pourrait interférer négativement avec les cellules du sang.

Magili *et al.* en 2014 ont évalué la toxicité subchronique d'un extrait aqueux des feuilles sur le foie et les reins des rats. Ainsi, quatre groupes de chacun 4 rats ont reçu respectivement par voie orale, une solution saline pour le groupe témoin, des doses de 250, 450 et 583 mg/kg de l'extrait, tous les jours pendant 28 jours. Il a été constaté une augmentation significative par rapport au groupe contrôle des enzymes hépatiques telles que l'alanine aminotransférase (ALT), aspartate aminotransférase (AST) et la phosphatase alcaline (PAL). Les rats traités par les extraits ont montré également une diminution significative de leur poids corporel par rapport aux animaux témoins, ce qui révèle bien la toxicité de l'extrait des feuilles. De plus l'examen histologique des tissus du foie et du rein a révélé des lésions pathologiques telles qu'une nécrose des cellules ou une dégénérescence des glomérules. L'extrait aqueux des feuilles de *S.latifolius* est donc considéré selon les auteurs de l'étude comme étant réellement toxique.

2.3. Mutagénicité

Dans l'étude menée par Traoré *et al.* (2000), il a été recherché la toxicité et la génotoxicité d'un extrait chloroformique d'alcaloïdes de *S.latifolius*. Pour cela, il a été étudié l'activité de l'extrait sur la croissance et le métabolisme de monocytes humains ainsi que la capacité de l'extrait à induire des dommages de l'ADN avec les tests d'Ames et celui dit des comètes.

Il apparaît que l'extrait d'alcaloïdes de *S.latifolius* exerce bien une haute activité antiproliférative contre les monocytes humains avec une CI_{50} de 4,1 $\mu\text{g/ml}$. Il a été constaté également que l'extrait perturbait le cycle cellulaire en particulier au moment de la phase G_2 -M.

Pour le test d'Ames visant à évaluer le potentiel mutagénique de l'extrait de la plante, il est constaté que l'extrait chloroformique d'alcaloïdes de *S.latifolius* exerçait une activité mutagénique sur l'ADN bactérien de *Salmonella typhimurium*.

Pour le test des comètes utilisant des lymphocytes humains, il a été constaté que cet extrait d'alcaloïdes induisait des ruptures des brins d'ADN.

Enfin un test *in vivo* effectué sur des souris traitées par l'extrait dosé à 25 mg/kg a montré qu'il induisait également des dommages de l'ADN des cellules du sang, du foie et des reins.

Les résultats de cette étude montrent donc que cet extrait d'alcaloïdes interagit avec les cellules de mammifères en perturbant la réplication de l'ADN, le cycle cellulaire et induisant des modifications

du génome.

Cependant, il n'a pas été rapporté au Mali des cas de toxicité causés par cette plante. La faible concentration utilisée dans la décoction pour le traitement du paludisme ainsi que son association avec d'autres plantes pourrait l'expliquer.

L'objectif de l'étude de Liu *et al.* (2011) a été d'estimer la possible toxicité sur le long terme ainsi que la génotoxicité des extraits de plante du genre *Nauclea*.

Les travaux effectués par Liu *et al.* ont permis d'évaluer l'activité cytotoxique et génotoxique de l'écorce de *Sarcocephalus latifolius* utilisée en médecine traditionnelle au Gabon. Une extraction a été effectuée avec quatre solvants différents que sont le dichlorométhane, le méthanol, l'eau et un mélange d'eau et de méthanol.

L'évaluation de la cytotoxicité a été entreprise sur des cellules ovariennes de hamster chinois après une incubation de 24 heures, avec des concentrations d'extraits allant de 0,1 à 100 $\mu\text{g.ml}^{-1}$. Il est apparu que tous les extraits de *S.latifolius* avaient une activité cytotoxique dirigée contre ces cellules. Ainsi les extraits dichlorométhanique et méthanolique ont été les plus cytotoxiques avec une CI_{50} respectivement de 5,6 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ et 12,3 $\mu\text{g.ml}^{-1}$.

L'activité génotoxique a été évaluée par le test des micronoyaux sur les mêmes cellules ovariennes de hamster chinois. Il permet d'évaluer l'intensité des dommages chromosomiques générés par des agents génotoxiques. Le test des micronoyaux consiste en général à mettre des cellules en présence de ces agents génotoxiques (ou d'une substance dont on se demande si elle est génotoxique ou non) et de comparer le nombre de micronoyaux à celui des cellules contrôles n'ayant pas été exposées à la substance. On peut alors déterminer si cette substance est génotoxique ou pas. Il est calculé la concentration minimale active en g.ml^{-1} qui est définie comme la concentration qui induit une augmentation significative du taux de cellules micronucléées. L'extrait hydrométhanolique de *S.latifolius* a exercé des activités clastogéniques* et aneugéniques* significatives, la concentration minimale active a été de 31,3 g.ml^{-1} . Les autres extraits n'ont en revanche pas montré d'activités génotoxiques significatives.

L'écorce de *S.latifolius* collecté au Gabon exerce donc des activités cytotoxiques, clastogéniques et aneugéniques sur les cellules ovariennes de hamster chinois.

Les extraits alcooliques de cette étude contiennent principalement des alcaloïdes indoliques et des saponines, ils sont considérés comme étant les plus toxiques. Cela confirme les résultats constatés dans une précédente étude où un extrait méthanolique de *S.latifolius* exerçait une activité cytotoxique *in vivo* chez des souris avec une DL_{50} égale à 0,852 g.kg^{-1} . Au contraire, les extraits

aqueux contenant principalement des polyphénols et des saponines, ne sont pas aussi toxiques. Bien que les extraits aqueux de *S.latifolius* exercent une activité cytotoxique *in vitro*, ils n'ont pas révélé d'activités génotoxiques. Ainsi la consommation d'une décoction aqueuse de *S.latifolius* comme étant pratiqué au Mali pour le traitement de la fièvre semble être peu risquée.

2.4. Cardiotoxicité

Les tradipraticiens avaient déjà rapporté que la plante présentait certains effets cardiotoxiques aigus et chroniques. Gueye *et al.* en 1993 ont alors souhaité évaluer, par fractionnement chromatographique, la cardiotoxicité d'un extrait hydro-alcoolique des écorces de racines séchées de cette drogue. Cette toxicité a été mise en évidence par un test sur un organe isolé, le cœur de grenouille.

L'extrait hydro-alcoolique total a entraîné sur ce cœur de grenouille une diminution de l'amplitude de ces contractions 5 à 10 secondes après son injection. Cet effet inotrope négatif a été de plus en plus marqué avec l'augmentation des doses. Ainsi à la dose de 25 mg, les contractions ont été pratiquement supprimées.

Les différentes fractions chromatographiques obtenues à partir de l'extrait total ont montré qu'une seule fraction avait en réalité une toxicité cardiaque significativement comparable, voire supérieure à celle de l'extrait total. En effet, après une injection de 1,5 mg on observait déjà une inhibition des contractions de l'ordre de 90% ; à la dose de 2 mg l'arrêt cardiaque est survenu. Enfin, parmi les différents éluats de cette même fraction, il y en a un (appelée fraction F6-5) qui possédait à l'inverse une légère activité excitatrice initiale suivie d'un retour aux valeurs de bases avant d'entraîner un effet cardio-modérateur (15,2%) sur le cœur de grenouille.

Cette cardiotoxicité est en relation, selon les auteurs, avec la présence de composés de structures alcaloïdiques. La fraction F6-5 avec son activité inotrope modérément négative pourrait ainsi selon les mêmes auteurs, s'avérer intéressante en thérapeutique.

Autrement, il a été rapporté que l'utilisation abusive de solutions concentrées des extraits d'écorces de *S.latifolius* peut être à l'origine d'intoxications sévères surtout chez l'enfant. D'autres cas d'intoxications ont été observés chez des enfants au Burkina Faso. Ces intoxications étaient caractérisées sur le plan clinique par une hypotonie musculaire, un refroidissement, des troubles cardiaques, une hémorragie généralisée, l'affaiblissement du pouls suivi de coma (Gueye *et al.*, 1993).

CONCLUSION

Ce mémoire fait donc la synthèse des connaissances sur *Sarcocephalus latifolius* appelé également en Français le « pêcher africain ». Cet arbuste, de la famille des Rubiaceae, mesure généralement 5 à 6 m de haut et se rencontre principalement en Afrique Occidentale subsaharienne. Cette espèce est connue des botanistes depuis 1824 lorsque J. Sabine, un naturaliste anglais, en fit la description.

Au cours de ces dernières décennies, cette plante a fait l'objet de nombreuses études chimiques et pharmacologiques à partir des indications rapportées par les tradipraticiens afin de valider scientifiquement la pertinence de ses utilisations. Ces études ont ainsi montré les nombreuses potentialités thérapeutiques de cet arbuste. En effet, les différents organes ont montré des actions anti-inflammatoires, antalgiques, anti-oxydantes, anti-infectieuses, hypotensives... Ces activités pharmacologiques sont principalement liées à la composition chimique de *S. latifolius* en alcaloïdes indoliques, en flavonoïdes, saponosides ou encore tanins. Mais une publication récente a provoqué un nouvel intérêt pour cette plante. En effet, une équipe française a découvert que cet arbuste contenait du tramadol dans ses écorces de racines, un antalgique d'action centrale, analogue morphinique de synthèse, bien connu de l'industrie pharmaceutique. C'est une grande découverte et cette équipe de Grenoble a pris la précaution de faire valider les résultats par trois équipes de phytochimie de renom. Ceci justifie ainsi l'usage de cet arbuste en médecine traditionnelle pour le traitement des douleurs. Cependant, une autre étude plus récente a jeté le doute sur la véracité de cette découverte en affirmant que le tramadol retrouvé dans ces échantillons de racines n'étaient en réalité que la conséquence d'une contamination extérieure par les animaux des fermes africaines. Les fermiers donneraient du tramadol au bétail qui serait ensuite excrété dans le sol et dans l'environnement des plantes. La question reste donc ouverte aujourd'hui, des études seront nécessaires sur le terrain afin de trancher si oui ou non cette plante synthétise réellement du tramadol.

BIBLIOGRAPHIE

- Abbah J., Amos S., Chindo B., Ngazal I., Vongtau H.O., Adzu B. (2010) Pharmacological evidence favouring the use of *Nauclea latifolia* in malaria ethnopharmacy : Effects against nociception, inflammation, and pyrexia in rats and mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 127, 85-90.
- Abiodun F., Igwe A., Osahon O. (2007) Anti-microbial evaluation of a herbal dental remedy: Stem bark of *Nauclea latifolia*-Family Rubiaceae. *Journal of Applied Sciences* 7(18), 2696-2700.
- Ademola I.O., Fagbemi B.O., Idowu S.O. (2007) Anthelmintic efficacy of *Nauclea latifolia* extract against gastrointestinal nematodes of sheep : *In vitro* and *in vivo* studies. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 4(2), 148-156.
- Adjanohoun E., Ahyi M.R.A., Ake Assi L. Médecine traditionnelle et pharmacopée : contribution à l'étude ethnobotanique et floristique au Togo. Agence de Coopération Culturelle et Technique (ACCT), Paris, 1986.
- Adjanohoun E. Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques en République Populaire du Bénin. Agence de Coopération Technique et Culturelle, Paris, 1989.
- Agomuoh A., Atar A., Udenigwe C., Aluko R.E., Irenus I. (2013) Novel Indole Alkaloids from *Nauclea latifolia* and Their Renin-Inhibitory Activities. *Chemistry & Biodiversity*, 10(3), 401-410.
- Ahua K.M. , Ioset J-R. , Ioset N.K., Diallo D., Mauël J., Hostettmann K. (2007) Antileishmanial activities associated with plants used in the Malian traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 110, 99-104.
- Akpanabiatu M.I., Umoh I.B., Udosen E.O., Udoh A.E., Edet E.E. (2005) Rat serum electrolytes, lipid profile and cardiovascular activity on *Nauclea latifolia* leaf extract administration. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 20(2), 29-34.
- Ambé G-A. (2001) Les fruits sauvages comestibles des savanes guinéennes de Côte d'Ivoire : état de la connaissance par une population locale, les Malinké. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.*, 5(1), 43-58.
- Amos S., Abbah J., Chindo B., Edmond I., Binda L., Adzu B. *et al.* (2005) Neuropharmacological effects of the aqueous extract of *Nauclea latifolia* root bark in rats and mice. *Journal of ethnopharmacology* 97, 53-57.
- Amouzoun L.A.-L , Agbonon A. , Eklu-Gadegbeku K., Aklikokou K., Gbéassor M. (2008) Activités antipyrétique et anti-inflammatoire d'extraits hydro-alcooliques des racines et feuilles de *Nauclea latifolia* Smith (Rubiaceae) chez le rat Wistar. *Phytothérapie* 6(4), 228-231.
- Anowi Chinedu F., Cardinal Chinedu N. , Mbah C.J., Onyekaba T.C. (2012) Antimicrobial properties of the methanolic extract of the leaves of *Nauclea latifolia*. *International Journal of Drug Research and Technology* 2(1), 45-55.
- Arkhurst F.S., Arkhurst J.C. Method and composition for treating malaria. USA Patent

2003/0068393 A1. 2003.

Arome D. , Chinedu E. (2013) Evaluation of anti-proliferative activities of ethanolic extracts of *Sarcocephalus latifolius* fruit and *Paullina pinnata* leaf. *Journal of Pharmaceutical and Biosciences* 4, 124-127.

Arome D., Enegide C., Fidelis Ameh S. (2014) Anxiogenic like activity of *Sarcocephalus latifolius* fruit extract in mice. *The All Results Journals : Biol* 5, 1-6.

Arbonnier M. Arbres, arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest. 2^{ème} éd. Quae, 2002, a.

Arbonnier M. Arbres, arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest. 2^{ème} éd. revue et augmentée, CIRAD, MNHN, 2002, b.

Ayeleso A.O. , Oguntibeju O.O. , Brooks N.L. (2014) *In vitro* study on the antioxidant potentials of the leaves and fruits of *Nauclea latifolia* . *The Scientific World Journal* 2014 , Art ID 437081, 8 pp.

Ayessou N.C., Ndiaye C., Cissé M., Gueye M., Sakho M. (2011) Nutritional Contribution of Some Senegalese Forest Fruits Running across Soudano-Sahelian Zone. *Food and Nutrition Sciences* 2, 606-612.

Badiaga M. Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith une plante médicinale récoltée au Mali. Th D Sciences, Bamako, 2011.

Boumendjel A., Sotoing Taiwe G., Ngo Bum E., Chabrol T., Beney C., Sinniger V. (2013) Occurrence of the synthetic analgesic Tramadol in an African medicinal plant. *Angewandte Chemie Int. Ed.*, 52, 1-6.

Botineau M. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Ed. tec & doc, Paris, 2010.

Bruneton J. Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. 4^{ème} éd., éd. Tec & doc, Paris, 2009.

Candeias M.F., Abreu P., Pereira A., Cruz-Morais J. (2009) Effects of strictosamide on mouse brain and kidney Na⁺, K⁺ - ATPase and Mg²⁺ - ATPase activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 121, 117-122.

Cournac V. Evaluation *in vitro* de l'activité antimalarique d'extraits de *Nauclea latifolia* Sm. Th D Pharm, Montpellier, 1997.

Dike I.P., Obembe O.O., Adebisi F.E. (2012) Ethnobotanical survey for potential anti-malarial plants in south-western Nigeria. *Journal of Ethnopharmacology*, 144, 618-626.

Deleke Koko I., Djego J., Gbenou J., Hounzangbe-Adote S., Sinsin B. (2011) Etude phytochimique des principales plantes galactogènes et emménagogues utilisées dans les terroirs riverains de la Zone cynégétique de la Pendjari. *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, 5(2), 618-633.

Donalisio M. , Magnifouet Nana H. , Ngono Ngane R., Gatsing D., Tiabou Tchinda A., Rovito R. *et al.* (2013) *In vitro* anti-Herpes simplex virus activity of crude extract of the roots of *Nauclea*

latifolia Smith (Rubiaceae). *BMC Complementary and Alternative Medicine* 13, 266.

Egbung G.E., Atangwho I.J., Iwara I.A. *et al.* (2013) Chemical composition of root and stem bark extracts of *Nauclea latifolia*. *Archives of Applied Science Research* 5(3), 193-196.

Emaruk E. , Deogracious O. (2006) Ascariocidal activity of some medicinal plants used by the Karimojong : A nomadic pastoralist community in Uganda. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 5(9), 724-728.

Enemor V.H.A. (2012) The effects of ethanol extract of roots of *Sarcocephalus latifolius* on some biochemical parameters in wistar albino rats and its antimalarial potentials. Thèse Doct. Univ. Awka, 213 pp.

Enemor V.H.A., Okaka A.N.C. (2013, a) Sub-acute effects of ethanol extract of *Sarcocephalus latifolius* root on some physiologically important electrolytes in serum of normal Wistar albino rats. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 16 (23), 1811-1814.

Enemor V.H.A, Okaka A.N.C, Okafor C.S., Opeyemi S. (2013, b) Free radical scavenging potential of *Sarcocephalus latifolius* (African peach) leaf and screening for possible contamination with some heavy metals. *The Bioscientist* 1(2), 158-163.

Enemor V.H.A., Okaka A.N.C., Abia R.O., Enemor S.A. (2014) Sub-acute effects of orally administered ethanol extract of root of *Sarcocephalus latifolius* (African peach) on liver function markers of Wistar albino rats. *International Research Journal of Medical Sciences* 2(2), 13-17.

Eze S.O., Obinwa E. (2014) Phytochemical and Nutrient Evaluation of the Leaves and Fruits of *Nauclea latifolia* (Uvuru-ilu). *Communications in Applied Sciences*, 2(1), 8-24.

Fadipe L.A. , Haruna K. , Mohammed I., Ibikunle G.F. (2013) Phytochemical and *in-vitro* antibacterial evaluation of the extracts, portions and sub-portions of the ripe and unripe fruits of *Nauclea latifolia*. *Journal of Medicinal Plants Research* 7(11), 629-636.

Gansané A., Sanon S., Ouattara L.P., Traoré A., Hutter S., Ollivier E. *et al.* (2010) Antiplasmodial activity and toxicity of crude extracts from alternatives parts of plants widely used for the treatment of malaria in Burkina Faso : contribution for their preservation. *Parasitol Res*, 106, 335-340.

Gidado A., Danladi A., Atawodi S., Ibrahim S. (2008) Hypoglycaemic activity of *Nauclea latifolia* Sm. (Rubiaceae) in experimental animals. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 5(2), 201-208.

Goussanou C.A., Assogbadjo A.E., Gouwakinnou G.N., Glèlè-Kakaï R.L., Chakeredza S., Sinsin B. (2013) Biomass, root structure and morphological characteristics of the medicinal *Sarcocephalus latifolius* (Sm) E.A. Bruce shrub across different ecologies in Benin. *QScience Connect* 12

Gueye S.A., Tidjani M.A., Faye B., Bassene E., Seck M. (1993) Étude de l'action cardiotoxique de *Nauclea latifolia* Sm. *Plantes médicinales et phytothérapie* 26(4), 397-403.

Hallé N. Flore du Gabon. Famille des Rubiacées. 1^{ère} partie. Muséum Nat. d'hist. Nat., Paris, 1966.

- Hotellier F., Delaveau P. (1975) Naucléfine et Naucléatine deux nouveaux alcaloïdes de type indoloquinolizidine isolés du *Nauclea latifolia*. *Phytochemistry*, 14, 1407-1409.
- Hotellier F., Delaveau P., Pousset J-L. (1977) Isolement de l'isovincoside lactame (strictosamide) des écorces de racines du *Nauclea latifolia* Sm. *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 11, 106-108.
- Hotellier F., Delaveau P., Pousset J-L. (1979) Alcaloïdes et gluco-alcaloïdes des feuilles de *Nauclea latifolia* Sm. *Planta medica*, 35, 242-246.
- Hotellier F., Delaveau P., Pousset J-L. (1980) Naucléidinal et Epinaucléidinal, alcaloïdes du *Nauclea latifolia*. *Phytochemistry*, 19, 1884-1885.
- Hotellier F. Alcaloïdes de "*Nauclea latifolia*" Sm. - Rubiacées - (= "*Sarcocephalus esculentus*" Afz.) Th D Pharm, Paris V, 1981, et références citées.
- Hotellier F., Delaveau P., Pousset J-L. (1982) Nauclefoline, a new alkaloid from *Nauclea latifolia* Sm. Centre de Recherches des Sciences Académie, 293, 1884-1885.
- Ishimwe E. Effets de l'infusé des racines entières de *Nauclea latifolia* Sm. sur les performances de reproduction : Étude expérimentale chez le rat. Th D Vétérinaire, Dakar, 2008, et références citées.
- Iwueke A.V., Nwodo O.F.C, Ojiako O.A., Okwu G.N., Nwogu L.A., Igwe C.U. (2010) Modification of Lipid Peroxidation and Oxidative stress in Hepatocytes of Diabetic Rats Treated with Root extract of *Sarcocephalus latifolius* and *Daniella oliveri*. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 4(8), 3578-3584.
- Kerharo J., Adam J.G. La pharmacopée sénégalaise traditionnelle, plantes médicinales et toxiques. Ed. Vigot frères, Paris, 1974.
- Kusari S., Tatsimo S.J.N., Zühlke S., Talontsi F.M., Kouam S.F., Spiteller M. (2014) Tramadol- A True Natural Product ? *Angew. Chem. Int.*, 53, 1-5.
- Kukuguchi Y., Ishiyama H., Kubota T., Kobayashi J. (2009) Naucleamide F : a new monoterpene indole alkaloid from *Nauclea latifolia*. *Heterocycles*, 79, 765-771.
- Lamorde M., Tabuti J., Obua C., Kukunda-Byobona C., Lanyero H., Byakika-Kibwika P. (2010) Medicinal plants used by traditional medicine practitioners for the treatment of HIV/AIDS and related conditions in Uganda. *Journal of Ethnopharmacology*, 130, 43-53.
- Liu W., Di Giorgio C., Lamidi M., Elias R., Ollivier E., De Méo M.P. (2011) Genotoxic and clastogenic activity of saponins extracted from *Nauclea* bark as assessed by the micronucleus and the comet assays in Chinese Hamster Ovary cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 137, 176-183.
- Löfstrand S. , Krüger A. , Razafimandimbison S. , Bremer B. (2014) Phylogeny and Generic Delimitations in the Sister Tribes Hymenodictyeae and Naucleaeae (Rubiaceae) *Systematic botany*, 39(1), 304-315.
- Malgras D. Arbres et arbustes guérisseurs des savanes maliennes. Ed Karthala, Paris, 1992.

- Magili S.T., Maina H.M., Barminas J.T., Toma I. (2014) Toxicity study of aqueous leaf extracts of *Sarcocephalus latifolius* (Rubiaceae) in rats. *Merit Research Journal of Environmental Science and Toxicology*, 2(6), 120-128.
- Newman D.J., Cragg G.M. (2012) Natural Products as Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J. Nat. Prod.*, 75, 311-335.
- Ngnokam D., Ayafor J.F., Connolly J.D., Nuzillard J.M. (2003) Naucleofoline : A New Alkaloid from the Roots of *Nauclea latifolia*. *Bull.Chem.Soc. Ethiop.*, 17(2), 173-176.
- Ngo Bum E., Taiwe G.S., Moto F.CO., Ngoupaye G.T., Nkantchoua G.T., Pelanken M.M. *et al.* (2009) Anticonvulsant, anxiolytic, and sedative properties of the roots of *Nauclea latifolia* Smith in mice. *Epilepsy & Behaviour*, 15, 434-440.
- Nworgu Z.A.M. , Onwukaeme D.N. , Afolayan A.J. *et al.* (2008) Preliminary studies of blood pressure lowering effect of *Nauclea latifolia* in rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2(2), 37-41.
- Okwori A.E.J, Okeke C.I, Uzochina A., Etukudoh N.S., Amali M.N., Adetunji J.A. (2008) The antibacterial potentials of *Nauclea latifolia*. *African Journal of Biotechnology* 7(10), 1394-1399.
- Omale J. , Haruna H.U. (2011) Hypocholesterolemic Effects of *Nauclea latifolia* (Smith) Fruit Studied in Albino Rats. *American Journal of Tropical Medicine & Public Health*, 1(1), 11-21.
- Onyeyili P.A. , Nwosu C.O. , Amin J.D. *et al.* (2001) Anthelmintic activity of crude aqueous extract of *Nauclea latifolia* stem bark against ovine nematodes. *Fitoterapia* 72, 12-21.
- Ouattara Y., Sakandé B., Simporé J., Kaporé I.Z., Guissou I.P., Sawadago L. (2003) Evaluation de l'activité hépatoprotectrice des extraits aqueux de plantes médicinales face à une hépatotoxicité létale induite chez la souris. *Annales de l'université de Ouagadougou série C*, vol.1.
- Owolabi OJ. , Nworgu ZA , Odushu K. (2010) Antidiarrheal evaluation of the ethanol extract of *Nauclea latifolia* root bark. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 32(8), 551-555.
- Pitekalabou R., Etse K.D., Aidam A.V. (2013) Micropropagation et rhizogénèse in vitro chez *Nauclea latifolia* Smith (Rubiaceae). *European Scientific Journal*, 9(24), 296-307.
- Quiroz D., Towns A., Legba S.I., Swier J., Brière S., Sosef M. (2014) Quantifying the domestic market in herbal medicine in Benin, West Africa. *Journal of Ethnopharmacology*, 151, 1100-1108.
- Raponda-walker A., Sillans R. Les plantes utiles du Gabon. Ed. Lechevalier P. , Paris, 1961.
- Ridsdale C.E. (1975) A synopsis of the African and Madagascan Rubiaceae-Naucleaeae. *Blumea* 22, 541-553.
- Rukundo R. Contribution à l'étude de l'activité androgénique de *Nauclea latifolia* Sm.(Rubiaceae). Th D Vétérinaire, Dakar, 2007.
- Shigemori H., Kagata T., Ishiyama H., Morah F., Ohsaki A., Kobayashi J. (2003) Naucleamides A-

- E, new Monoterpene Indole Alkaloids from *Nauclea latifolia*. *Chem. Pharm. Bull*, 51(1), 58-61.
- Stangeland T., Tabuti J.R.S., Lye K.A. (2008) The influence of light and temperature on the germination of two Ugandan medicinal trees. *African Journal of Ecology*, 46(4), 565-571.
- Taiwe G.S., Ngo Bum E., Dimo T., Talla E., Weiss N., Dawe A. *et al.* (2010) Antidepressant, Myorelaxant and Anti-anxiety-like effects of *Nauclea latifolia* Smith (Rubiaceae) roots extract in murine models. *International journal of Pharmacology* 6(4), 364-371.
- Taiwe G.S., Ngo Bum E., Talla E., Dimo T., Weiss N., Sidiki N. *et al.* (2011) Antipyretic and antinociceptive effects of *Nauclea latifolia* root decoction and possible mechanisms of action. *Pharmaceutical biology* 49(1), 15-25.
- Taiwe G.S., Ngo Bum E., Talla E., Dimo T., Dawe A., Sinniger V. *et al.* (2014) *Nauclea latifolia* Smith (Rubiaceae) exerts antinociceptive effects in neuropathic pain induced by chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Journal of Ethnopharmacology*, 151, 445-451.
- Tekwu M.E., Pieme C.A., Beng P.V. (2012) Investigations of antimicrobial activity of some Cameroonian medicinal plant extracts against bacteria and yeast with gastrointestinal relevance. *Journal of Ethnopharmacology*, 142, 265-273.
- Tona L., Kambu K., Ngimbi N., Mesia K., Penge O., Lusakibanza M. *et al.* (2000) Antiamoebic and spasmolytic activities of extracts from some antidiarrhoeal traditional preparations used in Kinshasa, Congo. *Phytomedicine*, 7(1), 31-38.
- Traoré F., Gasquet M., Laget M., Guiraud H., Di Giorgio C., Azas N. *et al.* (2000) Toxicity and genotoxicity of antimalarial alkaloid rich extracts derived from *Mitragyna inermis* O.Kuntze and *Nauclea latifolia*. *Phytotherapy Research*, 14(8), 608-611.
- Traoré M. Etude de la phytochimie et des activités biologiques de quelques plantes utilisées dans le traitement traditionnel de la dysménorrhée au Mali. Thèse Doct Pharmacie, Bamako, 2006.
- Wang L., Zhang C., Layba M., Zhang M. (2011) Triterpenes and sterols from *Nauclea latifolia*. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 36(18), 2511-2514.
- Yesufu H.B. , Bassi P.U. , Khan I.Z. , Abdulrahman F.I. , Mohammed G.T. (2010) Phytochemical screening and hepatoprotective properties of the aqueous root bark extract of *Sarcocephalus latifolius* (Smith) Bruce (African peach). *Archives of clinical microbiology*, 1(2)
- Yesufu HB. et Hussaini IM. (2014, a) Studies on Dietary Mineral Composition of the Fruit of *Sarcocephalus latifolius* (Smith) Bruce (Rubiaceae). *J Nutr Food Sci*, 88.
- Yesufu H.B., Khan I.Z., Abdulrahman F.I., Abatcha Y.Z. (2014, b) A survey of the phytochemical and antioxidant potential of the fruit extracts of *Sarcocephalus latifolius* (Smith) Bruce (Rubiaceae). *Journal of chemical and Pharmaceutical Research* 6(5), 791-795.
- Yinusa I. , Ndukwe I.G. , Amupitan J. (2012) Isolation and bioactivity of pentacyclic triterpenoid (Betunilic acid) from the bark of *Sarcocephalus latifolius* (Smith Bruce). *Journal of Natural Sciences Research* 2(4)
- Zerbo P., Millogo-Rasolodimby J., Nacoulma-Ouedraogo O.G., Van Damme P. (2007) Contribution

à la connaissance des plantes médicinales utilisées dans les soins infantiles en pays San, au Burkina Faso. *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, 1(3), 262-274.

Zirihi G.N., Mambu L., Guédé-Guina F., Bodo B., Grellier P. (2005) In vitro antiplasmodial activity and cytotoxicity of 33 West African plants used for treatment of malaria. *Journal of Ethnopharmacology*, 98, 281-285.

Sitographie

- [1] Rubiaceae. www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/ , consulté en septembre 2014.
- [2] Rubiaceae. <http://herbarium.usu.edu/Shaw/rubiaceae.htm> , consulté en septembre 2014.
- [3] *Sarcocephalus*. www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=sarcocephalus , consulté en septembre 2014.
- [4] *Sarcocephalus latifolius* (Sm.) E.A.Bruce. <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-184881>, consulté en septembre 2014.
- [5] *Sarcocephalus latifolius*. http://plants.jstor.org/stable/10.5555/al.ap.upwta.4_1061, consulté en décembre 2014.
- [6] Transactions of the Horticultural Society Botanical Prints, 1812.
<http://www.panteek.com/Transactions/index2.htm> , consulté en janvier 2015.
- [7] *Sarcocephalus latifolius*. <http://www.liberianfaunaflora.org/FFI/Plant.aspx?ix=596&pid=3004&ppid=3004&genus=> , consulté en septembre 2014.
- [8] *Sarcocephalus latifolius*. <http://actd.iict.pt/view/actd:LISC005831> , consulté en septembre 2014.
- [9] *Sarcocephalus latifolius* (Sm.) E. A. Bruce. <http://www.ville-ge.ch/musinfo/bd/cjb/africa/details.php?langue=an&id=89438> , consulté en septembre 2014.
- [10] Cybevasion. Tourisme Afrique.
www.cybevasion.fr/tourisme/tourisme_continent_afrique_1.html , consulté en janvier 2015.
- [11] Echosciences Grenoble. Du tramadol, un composé synthétique antidouleur, retrouvé dans une plante africaine. <http://www.echosciences-grenoble.fr/actualites/du-tramadol-un-compose-synthetique-antidouleur-retrouve-dans-une-plante-africaine> , consulté en janvier 2015.
- [12] Le Figaro Santé. Un antidouleur synthétique retrouvé à l'état naturel.
<http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/09/30/21315-antidouleur-synthetique-retrouve-letat-naturel> , consulté en janvier 2015.
- [13] Tropicos. *Sarcocephalus latifolius*. <http://www.tropicos.org/Image/100209686> , consulté en janvier 2015.
- [14] Muséum national d'histoire naturelle. *Sarcocephalus latifolius* (Smith) Bruce.
<http://science.mnhn.fr/institution/mnhn/collection/p/item/p00577666> , consulté en janvier 2015.

- [15] *Sarcocephalus latifolius*.
www.worldagroforestry.org/treedb2/AFTPDFS/Sarcocephalus_latifolius.pdf , consulté en septembre 2014.
- [16] Le tramadol est dans le pré. <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/porphyre/article/n-497/le-tramadol-est-dans-le-pre.html> , consulté en septembre 2014.
- [17] Des chercheurs français découvrent l'arbre à tramadol, forme simplifiée de la morphine. Disponible sur : <http://www.slate.fr/life/78222/chercheurs-francais-decouvrent-arbre-tramadol> , consulté en septembre 2014.
- [18] Chemistry World. Painkiller found in plants may not be natural after all. <http://www.rsc.org/chemistryworld/2014/09/painkiller-tramadol-found-plants-may-not-be-natural-after-all> , consulté en décembre 2014.
- [19] Chemical & Engineering News. Tramadol's Newfound Natural Product Status In Doubt. <http://cen.acs.org/articles/92/i39/Tramadols-Newfound-Natural-Product-Status.html> , consulté en décembre 2014.
- [20] Université d'Ottawa. Etude du comportement animal. http://www.med.uottawa.ca/research/corelabs/CoreLabs_Behaviour/fra/labyrinthe_croix_sureleve.html , consulté en décembre 2014.
- [21] Service commun d'analyse comportementale (SCAC). Test de la nage forcée. <http://scac-irib.univ-rouen.fr/fr/tests/42/> , consulté en décembre 2014.
- [22] Animalerie et exploration fonctionnelle. <http://www.ipsit.ifr141.u-psud.fr/fr/download/fichiers/182/Tests+comportementaux+06+d%C3%A9cembre+2012.pdf> , consulté en décembre 2014.
- [23] Wikipédia. Antioxydant. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Antioxydant> , consulté en décembre 2014.
- [24] Stress oxydatif. Le taux de MDA. http://www.stress-oxydatif.com/stress_oxydatif/lire_un_bilan/oxyscale/malondialdehyde_plasmatique.shtml , consulté en décembre 2014.
- [25] Lachimie.fr. Dose létale (DL50). <http://www.lachimie.fr/securite/dose-letale.php> , consulté en avril 2015.

LISTE DES ANNEXES

Annexe I : Tramadol : Résumé des caractéristiques du produit (Dorosz 2015, 34^{ème} édition)

Annexe II : Article extrait du journal *Slate* (publié le 26/09/2013)

Annexe III : Article extrait du journal *Le Figaro* (publié le 30/09/2013)

Annexe I:

Tramadol : Résumé des caractéristiques du produit (Dorosz 2015, 34^{ème} édition)

Propriétés:

Le tramadol (liste I) est un analgésique opioïde faible, considéré comme un antalgique de niveau II selon la classification de l'OMS, agissant par fixation sur les récepteurs opioïdes de type μ et par inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine, ayant des effets déresseur respiratoire et toxicomanogène plus faibles que ceux de la morphine.

Biodisponibilité de 90% et pic sérique atteint en 2 heures par voie orale, faible liaison aux protéines plasmatiques (20%), métabolisation hépatique, élimination rénale, demi-vie de 5 à 7 heures, passage transplacentaire et dans le lait maternel (0,1%).

Indications :

Traitement des douleurs modérées à intenses.

Posologies :

Voie orale :

A. et E. > 12 ans : 50 à 100 mg toutes les 4 à 6 heures, sans dépasser 400 mg/24 h

E. > 3 ans : 1-2 mg/kg/prise x 3 à 4 fois/j sans dépasser 400 mg/24 h

Effets indésirables :

- Très fréquents (>10%) en particulier chez les sujets âgés : étourdissements, nausées, constipation, céphalées, somnolence
- Fréquents (1 à 10%) : vomissements, prurit, plus rarement états confusionnels et hallucinations...
- Surdosage : tableau d'intoxication morphinique avec myosis, vomissements, troubles de la conscience, convulsions, collapsus cardio-vasculaire, dépression respiratoire > naloxone, réanimation cardio-respiratoire, diazépam en cas de convulsions.

Interactions médicamenteuses :

- Associations contre-indiquées : IMAO sélectifs ou non (intervalle de 15 jours après arrêt des IMAO), agonistes-antagonistes morphiniques.
- Associations déconseillées : médicaments abaissant le seuil épiléptogène (antidépresseurs, neuroleptiques, anesthésiques généraux, autres analgésiques centraux), antidépresseurs

sérotoninergiques (risque de syndrome sérotoninergique), alcool, carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques.

- Associations à prendre en compte : antivitamines K et digoxine (risque de surdosage en ces produits), anti-acides (intervalle de 2 heures entre les prises orales), autres morphiniques et antitussifs opiacés, dépresseurs du SNC.

Contre-indications :

Hypersensibilité connue au tramadol ou aux opiacés

Insuffisance respiratoire sévère, insuffisance hépatique grave, épilepsie non contrôlée

Intoxication aiguë ou surdosage avec produits dépresseurs du SNC et/ou alcool

Phénylcétonurie (pour les comprimés effervescents car présence d'aspartam)

Association aux agonistes-antagonistes morphiniques et aux IMAO

Grossesse, allaitement, enfants < 3 ans ou 12 ans (selon les formes)

Spécialités pharmaceutiques :

Contramal®, Topalgic®, Orozamudol®, Biodalgic®, Topalgic® LP, Monocrioxo® LP, Ixprim® (avec paracétamol)...

Annexe II:

Article extrait du journal *Slate* (publié le 26/09/2013)

Des chercheurs français découvrent l'arbre à Tramadol, forme simplifiée de la morphine

Les racines d'un arbuste africain, le *Nauclea latifolia*, produisent exactement la même molécule que celle qui est utilisée dans le célèbre antidouleur de synthèse.

C'est le processus inverse de celui du biomimétisme. Au lieu de mettre les inventions au profit de l'homme, les chercheurs des laboratoires pharmaceutiques ont inventé... ce qui existait déjà dans la nature. Les mauvais esprits y verront une leçon pour les adeptes de la chimie pure. D'autres seront confortés dans leur confiance en la médecine par les plantes. Le service de presse de l'Inserm, lui, se fend d'un joli pléonasme en parlant d'une «découverte inédite».

Il faut reconnaître que l'histoire est belle. A l'origine, une collaboration entre l'Institut de neurosciences de Grenoble (Inserm, université Joseph-Fourier, CNRS) et l'université de Buéa au Cameroun. Dans cette dernière, Germain Sotoing Taiwe s'intéressait aux vertus thérapeutiques d'un petit arbuste, *Nauclea latifolia*, autrement appelé pêcher africain, que l'on trouve dans toute l'Afrique sub-saharienne. Les feuilles, la sève et les racines de cette plante sont utilisées par la médecine traditionnelle africaine pour soigner toutes sortes de maladies comme l'épilepsie, les fièvres, le paludisme... et la douleur. A Grenoble, le directeur de recherche Michel De Waard a analysé la molécule qui se trouve en abondance dans les racines du *Nauclea latifolia*. Et là, surprise:

«Nous avons constaté que cette molécule ne nous était pas inconnue. Elle était identique au Tramadol, un médicament de synthèse mis au point dans les années 1970 et utilisé couramment dans le traitement de la douleur. Ce traitement est utilisé dans le monde entier car ses effets secondaires, notamment de dépendance, sont moins prononcés que ceux de la morphine dont il est dérivé.»

Ainsi, la nature produit rien de moins qu'une forme simplifiée de la morphine, car c'est bien la caractéristique du Tramadol. Exactement la même molécule que celle que les chimistes ont créée de toute pièce. Tandis que le monde entier prend des pilules de Tramadol (12 euros la boîte chez Sandoz), les Africains se soignent de la même façon avec quelques racines de pêcher.

La surprise des chercheurs français a été telle qu'ils ont fait confirmer leur analyse par trois laboratoires indépendants travaillant sur des échantillons différents prélevés à différentes périodes de l'année. Pas de doute, l'écorce des racines de *Nauclea latifolia* contient bien du... Tramadol. En revanche, la molécule n'est pas présente dans le tronc, les branches et les feuilles. Le «laboratoire» est sous terre.

La prudence a poussé les chercheurs à suspecter une contamination des échantillons par du Tramadol chimique. Des prélèvements à l'intérieur des racines ont donné le même résultat. La concentration de Tramadol dans les extraits d'écorce séchés atteint 0,4% à 3,9% «soit des niveaux très élevés de principe actif», note l'Inserm.

Voici donc que les Africains disposent d'une source inépuisable de Tradamol local quasi-gratuit. Michel De Waard va analyser les dix espèces différentes de l'arbuste en Afrique afin de d'identifier celles qui contiennent du Tramadol. Mauvaise nouvelle pour les firmes pharmaceutiques. Les chercheurs viennent de faire perdre un marché d'un milliard d'habitants.

Excellente nouvelle pour la médecine traditionnelle africaine dont les décoctions d'écorces de racines se retrouvent promues au niveau des pilules de la médecine «moderne».

Annexe III:

Article extrait du journal *Le Figaro* (publié le 30/09/2013)

Un antidouleur synthétique retrouvé à l'état naturel

Par Jean-Luc Nothias - le 30/09/2013

Une substance mise au point dans les années 1970 par l'industrie pharmaceutique dans un médicament de synthèse, le tramadol, vient d'être retrouvée à l'état naturel en Afrique subsaharienne.

C'est l'une de ces belles histoires qui réunit tous les ingrédients du succès: recherche de pointe, médecine traditionnelle africaine, rencontres humaines et, à la clé, une découverte scientifique surprenante.

Tout commence lorsqu'un jeune étudiant camerounais prend contact avec Michel De Waard, neurobiologiste au sein de l'Institut des neurosciences à Grenoble (Inserm, Université Joseph-Fourier, CNRS). Il attire son attention sur les vertus d'un petit arbuste sarmenteux d'Afrique subsaharienne, appelé pêcher africain, qui peut atteindre de 4 à 6 mètres de hauteur. En médecine traditionnelle, notamment au Cameroun, cette plante est utilisée dans le traitement de différentes pathologies incluant l'épilepsie, la fièvre, le paludisme et la douleur.

On soupçonne l'arbuste d'être riche en alcaloïdes. Mais lesquels? En collaboration avec le département de pharmacochimie moléculaire (CNRS/Université de Grenoble) et l'université de Buea, capitale de la région sud-ouest du Cameroun, Michel De Waard et son équipe décident d'en avoir le cœur net. Leurs résultats ont été publiés dans la revue *Angewandte Chemie*.

Extrait d'écorce de racine

Ils ont ainsi testé toutes les parties de la plante, feuilles, tronc et racines. Et là, bingo. Ils réussissent à isoler le composant responsable des effets antidouleur présumés de l'arbre à partir d'un extrait d'écorce de racine. «Le plus surprenant pour nous a été de constater que cette molécule ne nous était pas inconnue. Elle était identique au tramadol, un médicament de synthèse mis au point dans les années 1970 et utilisé couramment dans le traitement de la douleur, explique Michel De Waard. Ce traitement est utilisé dans le monde entier car ses effets secondaires, notamment de dépendance,

sont moins prononcés que ceux de la morphine dont il est dérivé.» Le tramadol est en effet une forme synthétique simplifiée de la morphine.

D'après les chercheurs, c'est la première fois qu'un médicament de synthèse issu de l'industrie pharmaceutique est découvert à forte concentration dans une source naturelle. En effet, d'un point de vue quantitatif, la concentration de tramadol dans les extraits d'écorce séchée est très élevée en principe actif (entre 0,4 % et 3,9%). «Avec 20 grammes de la plante, on a une pilule de tramadol», s'extasie Michel De Waard.

La suite des opérations scientifiques est toute tracée: étudier les autres espèces de cette plante, elles sont une dizaine, pour tester la présence de tramadol. Et avant même de penser en termes d'exploitation, les chercheurs estiment que cette découverte ouvre des possibilités aux populations locales d'accéder à une source de traitement bon marché, les décoctions d'écorces de racines, qui valide certaines «recettes» de la médecine traditionnelle. En revanche, l'étude n'a détecté aucune trace de cette molécule dans la partie aérienne de l'arbuste, feuilles, branches et troncs.

Enfin, ces travaux permettent également de tirer une sonnette d'alarme: il y a bien un risque de pharmacodépendance lié à la surconsommation des racines de cet arbuste puisqu'elle produit un opiacé au même titre que la morphine. À consommer donc avec modération.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

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

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



PLASSART Louis

***Sarcocephalus latifolius* (Sm.) Bruce : Etudes botanique, chimique et pharmacologique**

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 148 p.

RESUME

Sarcocephalus latifolius (Sm.) Bruce ou « le pêcher africain » est un arbuste de la famille des Rubiaceae poussant principalement dans les régions d'Afrique tropicale subsaharienne. Cet arbuste est connu depuis longtemps en Afrique par les tradipraticiens locaux qui l'administre à leurs patients pour diverses pathologies telles que les infections, la diarrhée, le paludisme, la bilharziose ou encore les douleurs. Les différents organes de cette plante contiennent de nombreux métabolites secondaires tels que des alcaloïdes, des flavonoïdes ou encore des tanins responsables des propriétés thérapeutiques de cet arbuste. Il a ainsi fait l'objet de nombreuses études pharmacologiques qui ont montré qu'il présentait une grande diversité d'actions pharmacologiques : anti-oxydante, hypotensive, hypoglycémiant, anti-inflammatoire, antalgique etc... C'est justement sur cette dernière activité que cette plante a récemment fait parler d'elle dans les médias français. En effet, en 2013, une équipe française de phytochimie s'intéressant à l'usage traditionnel de la plante contre les douleurs, a eu la surprise d'isoler à partir des écorces de racines, un antalgique d'action centrale bien connu et produit par synthèse et utilisé en thérapeutique depuis longtemps, le tramadol. Ainsi sans le savoir, l'homme avait synthétisé un médicament qui existait en réalité déjà dans la nature. Ce genre de découverte était jusqu'à présent quasi inédite. Cependant, en 2014, une autre équipe cette fois ci d'origine allemande, a refait l'expérimentation de son côté et a contesté l'origine naturelle du tramadol retrouvé dans les racines de *S. latifolius*. La question de l'origine de ce tramadol effectivement retrouvé dans cet arbuste reste donc en suspens en l'attente de nouvelles investigations.

Ce mémoire permet donc de faire une synthèse des connaissances sur l'espèce du point de vue botanique, chimique, pharmacologique ainsi que sur son utilisation en médecine traditionnelle.

MOTS CLES : *Sarcocephalus latifolius*, alcaloïdes, tramadol, médecine traditionnelle, pharmacologie

JURY :

Président : Mme Seguin Elisabeth, professeur
Membres : Mme Groult Marie-Laure, maître de conférences
Mme Rucar Marie-Agnès, docteur en pharmacie
Mme Guiriec Bénédicte, docteur en pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 21 avril 2015