

Republique du Mali  
Un peuple - Un but - Une foi

---

Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie  
du Mali

---

Année 1993

n°8

**Contribution à l'Etude de la Toxicité du  
"Bouayé" : Poudre de tubercule de Vernonia  
kotschyana Sch.Bip (Asteraceae) utilisée dans  
le traitement des ulcères gastro - duodénaux.**

~ THESE ~

Présentée et Soutenue publiquement le.....devant l'Ecole Nationale  
de Médecine et de Pharmacie du Mali

Par  
Ibrahim KEITA  
Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie  
(Diplôme d'Etat)

---

Examineurs  
Président du Jury : Professeur Sine BAYO  
Membres : Professeur Boubacar CISSE  
: Docteur Boubacar KOUYATE

Directeur de Thèse : Professeur Arouna KEITA

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI  
ANNEE UNIVERSITAIRE 1994-1995

ADMINISTRATION

DOYEN : ISSA TRAORE - PROFESSEUR  
1er ASSESSEUR: BOUBACAR S.CISSE - PROFESSEUR  
2ème ASSESSEUR : AMADOU DOLO - MAITRE DE CONFERENCE AGREGE  
SECRETAIRE GENERAL: BAKARY CISSE - MAITRE DE CONFERENCE  
ECONOME: MAMADOU DIANE CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Aliou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Ortho-Traumato.Sécourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phthiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L.TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie

Liste du personnel enseignant par D.E.R & par grade

D.E.R.CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chef D E R de Chirurgie
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Ortho-Traumatologie
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie

2. MAITRES DE CONFERENCE AGREGES

Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale

3. MAITRES DE CONFERENCE

Mme SY Aissata SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif Diakité	Gynéco-Obstétrique

4. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Alhousseïni Ag MOHAMED	O.R.L.
Mme DIALLO Fatimata.S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesth.-Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Générale

Mr Sékou SIDIBE  
Mr Abdoulaye K.DIALLO  
Mr Mamadou TRAORE  
Mr Filifing SISSOKO  
Mr Tiéman COULIBALY  
Mme TRAORE J.THOMAS

Ortho.Traumatologie  
Anesthésie-Réanimation  
Gynéco-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Ortho.Traumatologie  
Ophtalmologie

#### 5. ASSISTANTS

Mr Nouhoum ONGOIBA  
Mr Ibrahim ALWATA  
Mr Sadio YENA

Anatomie & Chirurgie Générale  
Ortho.Traumatologie  
Chirurgie Générale

### D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

#### 1. PROFESSEURS

Mr Bréhima KOUMARE  
Mr Siné BAYO  
Mr Gaoussou KANOUTE  
Mr Yéya T.TOURE  
Mr Amadou DIALLO  
Mr Moussa HARAMA

Bactériologie-Virologie  
Anatomie-Path.Histoembryologie  
Chimie analytique  
Biologie  
Biologie Chef de D.E.R.  
Chimie Organique

#### 2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

Mr Ogobara DOUMBO  
Mr Anatole TOUNKARA

Parasitologie  
Immunologie

#### 3. MAITRES DE CONFERENCE

Mr Yénimégué A.DEMBELE  
Mr Massa SANOGO  
Mr Bakary M.CISSE  
Mr Abdrahamane S.MAIGA

Chimie Organique  
Chimie Analytique  
Biochimie  
Parasitologie

#### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE  
Mr Sekou F.M.TRAORE  
Mr Abdoulaye DABO  
Mr N'yenigue Simon KOITA  
Mr Abdrahamane TOUNKARA  
Mr Flabou BOUGOUDOGO  
Mr Amadou TOURE  
Mr Ibrahim I.MAIGA

Biologie  
Entomologie médicale  
Malacologie,Biologie Animale  
Chimie organique  
Biochimie  
Bactériologie  
Histoembryologie  
Bactériologie

#### 5. ASSISTANTS

Mr Benoît KOUMARE

Chimie Analytique

## D.E.R.DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

### 1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY	Med.Int. Chef D E R MEDECINE
Mr Aly GUINDO	Gastro-Enterologie
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamamdou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Eric PICHARD	Médecine Interne

### 2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Bah KEITA	Pneumo-Phtysiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie

### 3. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Abdel Kader TRAORE	Med.Interne
Mr Moussa Y.MAIGA	Gastroenterologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Leprologie
Mr Hamar A. TRAORE	Medecine Interne
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastroenterologie
Mr Mamady KANE	Radiologie

### 3. ASSISTANTS

Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr Adama D.KEITA	Radiologie
Mme Tatiana KEITA	Pédiatrie

## D E R de SCIENCES PHARMACEUTIQUES

### 1.PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
--------------------------	-------------

### 2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

Mr Arouna KEITA	Matière Médicale
-----------------	------------------

### 3. MAITRES DE CONFERENCE

Mr Boukassoum HAIDARA	Législation
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique (Chef de D.E.R.)
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie

### 3. MAITRE ASSISTANT

Mr Drissa DIALLO	Matières Médicales
Mr Alou KEITA	Galénique

### 4. ASSISTANT

Mr Ababacar I.MAIGA	Toxicologie
---------------------	-------------

## D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

### 1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique (chef D.E.R.)
---------------------	------------------------------

### 2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

Mr Moussa A.MAIGA	Santé Publique
-------------------	----------------

### 3. MAITRES DE CONFERENCE

Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique
--------------------	----------------

### 2. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G.TOURE	Santé Publique
Mr Sory I.KABA	Santé Publique
Mr Alain PRUAL	Santé Publique

### 3. ASSISTANT

Mr Massambou SACKO	Santé Publique
--------------------	----------------

## CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale et Min.
Mr Bakary I.SACKO	Biochimie
Mr Sidiki DIABATE	Bibliographie
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souléyman GUINDO	Gestion
Mrs Sira DEMBELE	Maths
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Ftoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Nyamanton DIARRA	Mathématiques
Mr Moussa I.DIARRA	Biophysique
Mr Mamadou Bakary DIARRA	Cardiologie

PERSONNEL D' ENCADREMENT ( STAGES & TP)

Docteur Madani TOURE	H.G.T.
Docteur Tahirou BA	H.G.T.
Docteur Amadou MARIKO	H.G.T.
Docteur Badi KEITA	H.G.T.
Docteur Antoine NIANAO	H.G.T.
Docteur Kassim SANOGO	H.G.T.
Docteur Yéya I.MAIGA	I.N.R.S.P.
Docteur Chompere KONE	I.N.R.S.P.
Docteur BA Marie P.DIALLO	I.N.R.S.P.
Docteur Almahdy DICKO	P.M.I.SOGONINKO
Docteur Mohamed TRAORE	KATI
Docteur Arkia DIALLO	P.M.I.CENTRALE
Docteur Reznikoff	IOTA
Docteur P.BOBIN	I.MARCHOUX
Docteur A.DELAYE	H.P.G.
Docteur N'DIAYE F. N'DIAYE	IOTA
Docteur Hamidou B.SACKO	HGT
Docteur Hubert BALIQUE	C.T. MSSPA
Docteur Sidi Yéhiya TOURE	HGT
Docteur Youssouf SOW	HGT

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr M.CISS	HYDROLOGIE
Pr M.L.SOW	MED.LEGALE
Pr S.S.GASSAMA	BIOPHYSIQUE
Pr D. BA	BROMATOLOGIE
Pr A.E.YAPO	BIOCHIMIE
Pr B.FAYE	PHARMACODYNAMIE
Dr G.FARNARIER	PHYSIOLOGIE

## SOMMAIRE

I - Introduction.....	5
II - Objectifs.....	6
III - Travaux Antérieurs.....	7
A - Botanique.....	8
B - Chimie.....	16
C - Pharmacologie.....	26
IV - Travaux - Personnels.....	35
A - matériel .....	36
1 - matériel végétal	
2 - matériel animal	
3 - Autre matériel	
B - Méthode.....	36
1 - Préparation de l'extrait	
2 - Protocole opératoire	
3 - Méthode de calcul	
C - Résultats.....	40
1 - Poids de l'extrait sec de drogue	
2 - Observations de l'effet toxique	
3 - Calcul des DL50 et pourcentage de mortalités	
D - Analyse des résultats.....	52
Conclusion.....	54

## **DEDICACES ET REMERCIEMENTS:**

**A mon père:** Feu le Docteur Mallet KEITA

C'est avec émotion que j'évoque votre mémoire car ton amour sera toujours gravé dans mon cœur.

Les mots me manquent, mais ce morceau de poésie parle en fait d'une partie de la vie et de l'enseignement que j'en ai tirée.

<<...Si tu peux être fort sans cesser d'être tendre et te sentant hai, sans hair à ton tour pourtant lutter et de défendre

Si tu peux supporter d'entendre des paroles  
Travesties par des gueux pour exciter des sots  
Et d'entendre mentir sur toi leurs bouches folles  
Sans mentir toi même d'un mot...

... Alors les Rois, les Dieux, la chance et la  
victoire seront à tout jamais tes esclaves soumis  
Et ce qui vaut bien mieux que les Rois et la Gloire  
Tu seras un homme... >> .

### **KIPLING**

Puisse Dieu faire en sorte que je sois un homme comme tu le voulais  
que Dieu vous accueille dans son Paradis

### **A ma mère**

Je suis très reconnaissant pour vos conseils judicieux et votre affection à mon égard. Ce travail est en fait le fruit de plusieurs années de souffrance, il n'en serait pas un sans votre apport de tout ordre.

Votre esprit de sacrifice et votre affection ne peuvent s'évaluer.

Que le bon Dieu fasse en sorte que tes bénédictions puissent me suivre partout sur cette terre.

### **A toute la famille Daba KEITA**

En particulier Feu le Président Modibo KEITA, Kassé KEITA, Issa KEITA, Massira KEITA, Moussa KEITA.

Je suis fier de vous car vous êtes de ceux qui peuvent dire: <<... J'ai fait quelque chose pour mon pays... >>

A ma famille  
A mes grands-frères: Senoumou et Daba  
A mes soeurs: Yaye, Sadio, Koura, Yagare, Ata.

Vous avez participé à tous mes soucis et vous n'avez épargné aucun effort pour me voir réussir.

Aux familles BAL, DOUMBIA, KANTE, SOUMARE  
Vous m'avez si bien aidé moralement dans mes études toute ma reconnaissance pour votre attachement.

A tous mes amis

Je n'en citerai pas, mais que tous trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mes camarades de promotion

Nous avons décidé de baptiser notre promotion "**Promotion Mamadou Bilal KONE**"  
Puisse tous les jours que le bon Dieu fasse en sorte que nous nous inspirons de son exemple moral, de son courage.  
Que Dieu l'accueille dans son paradis.

A tout le personnel de l'Institut Marchoux en particulier le Dr Issa TRAORE, Bamba KIABOU en reconnaissance des conseils et de la grande disponibilité que vous avez eus pour moi durant ce dur travail.

A tout le personnel du Département de Médecine Traditionnelle: Kassoum, Fagnan, Awa, Mme Sangaré etc...

A Mme KONE Djénéba KANTE:

Toute ma reconnaissance et mes remerciement pour vos conseils judicieux et votre affection à mon égard. La dactylographie de ce travail est le fruit de votre ténacité.  
Puisse le bon Dieu consolider nos rapports.

Aux membres de notre Jury

\* Au Professeur Siné BAYO, agrégé d'anatomopathologie  
Directeur de l'Institut National de Recherche en Santé publique.

Je serais un peu frustré si vous n'aviez pas présidé ce Jury. Car vos qualités scientifiques ne sont plus à démontrer. Vous nous faites en plus l'insigne honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Trouvez ici l'expression de notre vive reconnaissance.

\* Au Professeur Boubacar Cisse, agrégé de toxicologie premier assesseur.  
J'ai pu exécuter ce travail sans grande difficulté grâce à vos cours de toxicologie.

Nous avons été tout au long de nos études touché par votre disponibilité, votre sympathie, vos qualités humaines et professionnelles.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

\* Au Docteur Boubacar KOUYATE

Chercheur au Laboratoire Central Vétérinaire.  
Membre du Comité Scientifique de l'Institut National de Recherche en Santé Publique.

Nous n'avons pas été surpris que vous ayez accepté d'être membre de ce jury. Vos qualités scientifiques et votre esprit de collaboration ont fait de vous un interlocuteur de choix à chaque fois qu'on discute de Santé Publique au plus haut niveau.

Veillez accepter nos remerciements les plus sincères.

\* Au Professeur Arouna KEITA

Maître de conférence agrégé  
Chargé de cours de Matière Médicale  
Chef du département de médecine traditionnelle.

Vous m'avez suggéré ce sujet et vous avez participé à son élaboration.

J'ai admiré en vous certaines valeurs humaines qui sont:

- la sympathie
- la conscience professionnelle
- la ténacité indispensable à toute recherche.

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

## I-INTRODUCTION

En 1990 des excursions ethnobotaniques réalisées au Département de Médecine Traditionnelle ont permis de repérer 65 plantes utilisées dans le traitement des ulcères et des gastrites. [17]. Parmi elles Vernonia kotschyana sch bip est la plus prisée par les thérapeutes traditionnels.

Vernonia kotschyana sch bip est une Astéraceae très prisée par les thérapeutes traditionnels du Mali pour les propriétés antalgiques per os du macéré aqueux des racines dans les ulcères gastro duodénaux.

L'extrait aqueux de ces racines possède un pouvoir moussant très élevé, ce qui témoigne de la présence de saponosides.

Les études phytochimiques en cours au Département de Médecine Traditionnelle confirment l'existence dans les racines de cette espèce de Vernonia de saponosides.

Les Saponosides sont des substances pharmacologiquement très actives. La pharmacopée africaine de 1988 recommande pour les drogues contenant des saponosides la détermination de l'action hémolytique.

Des études cliniques préliminaires réalisées d'octobre 1988 à juillet 1989 sur 46 malades souffrant d'ulcère gastrique et ayant reçu 15g de poudre de racine par jour ont permis de conclure la disparition de:

- 50% des épigastralgies
- 68,75% des régurgitations
- 62,5% des éructations
- 58,75% des nausées et vomissements (27).

Ces Résultats assez concluants nous incitent à réaliser sur cette plante une expérimentation toxicologique qui permette de mettre sans risque à la disposition de nos populations un remède efficace et adapté à des conditions de vie souvent modestes.

Cette étude s'inscrit dans le cadre de la contribution à l'étude de la toxicité aiguë d'une drogue utilisée pour le traitement des ulcères et des gastrites.

## II OBJECTIFS

Au terme de cette étude nous nous proposons de déterminer pour le GASTROSEDAL (poudre de tubercule de Vernonia kotschyana) :

- La dose létale cinquante (DL50) per os et en injection intraperitoneale.
- Une posologie adéquate.

La bonne détermination de ces paramètres va permettre de :

- Donner des conseils pratiques pour le traitement des gastrites et des ulcères avec le Gastrosédal
- Décrire les signes cliniques les plus spectaculaires de toxicité par surdosage de Gastrosédal.

**III TRAVAUX ANTERIEURS SUR**

**VERNONIA KOTSCHYANA**

**A - BOTANIQUE**

**B - CHIMIE**

**C - PHARMACOLOGIE**

A - BOTANIQUE

## GENERALITES SUR LES VERNONIA

Le genre *Vernonia* avec ses 1000 espèces est très représentatif de la famille des Astéraceae. Il est diffus dans le sud-Est asiatique, en Afrique et dans les Indes occidentales, dans le sud et le centre de l'Amérique.

Beaucoup d'espèces de *Vernonia* croissent dans des habitats favorables à l'hybridation. Cette éventualité se présente avec une certaine fréquence chez les espèces africaines en donnant lieu à des hybrides vigoureux et fertiles.

*Vernonia kotschyana* sch-bip. dont les racines tubérisées sont utilisées dans la Médecine traditionnelle du Mali pour le traitement des gastrites est peu connu.

### 1 - *Vernonia kotschyana* Sch Bip. ASTERACEAE

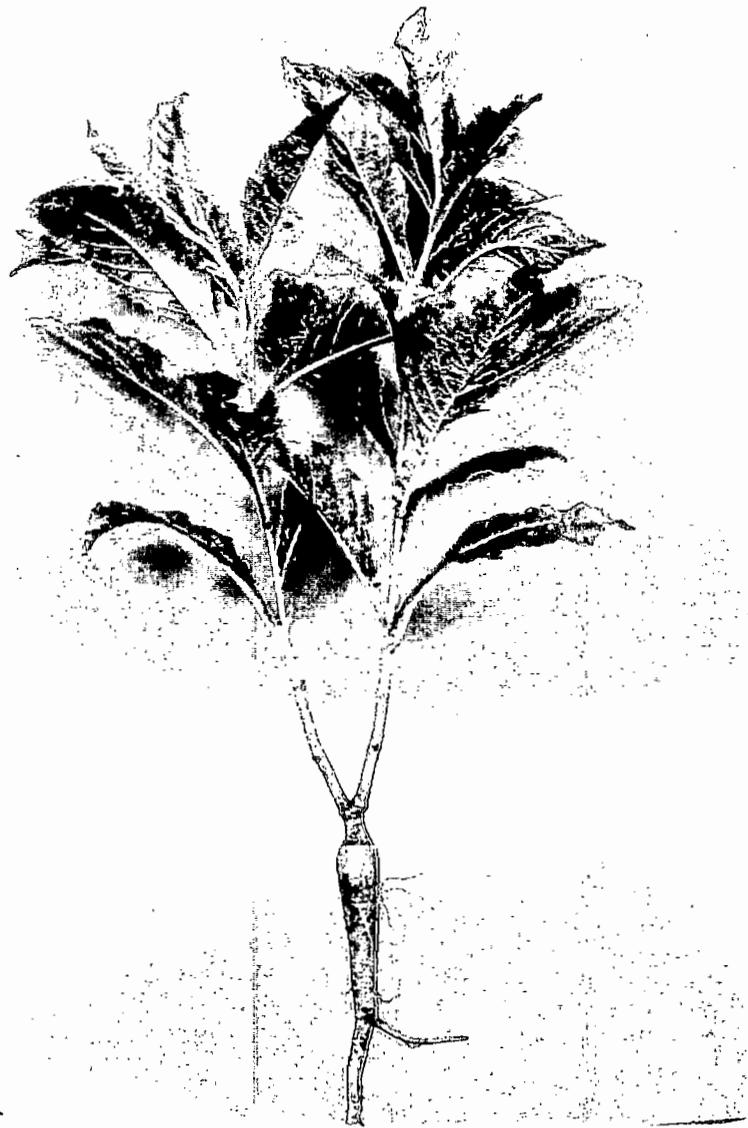
Bouayé (Bambara)

#### a) - DESCRIPTION BOTANIQUE

C'est une plante de souche vivace ; les tiges sont herbacées et hautes de 70 cm à 1m. Les feuilles sont alternes. Les limbes sont elliptiques et longs de 10 cm à 15 cm et souvent plus. Ils sont larges de 25 à 50 mm, base en coin allongé descendant presque jusqu'à la base du pétiole, sommet en coin aigu. On distingue une dizaine de nervures latérales; des dents aiguës sur les bords du limbe. Pubescence rase des 2 côtes plus visible dessous. Les pétioles sont courts et parfois peu nets, ou feuilles subsessiles. La tige est souvent ponctuée de taches rougeâtres ou violacées. Les fleurs en capitules terminaux larges de 3 cm environ, dont l'extérieur est formé de bractées frisées, blanchâtres sur les bords: bractées lancéolées longues de 10 à 15 mm, larges de 3 à 4 mm. Centre du capitule à fleurs toutes tubulaires, d'un mauve pâle violacé, longue de 3 cm. environ: fleur à tube long de 25 mm; le sommet en vésicule fusiforme large de 2 mm, du sommet de laquelle sort le stylet à 2 stigmates opposés.

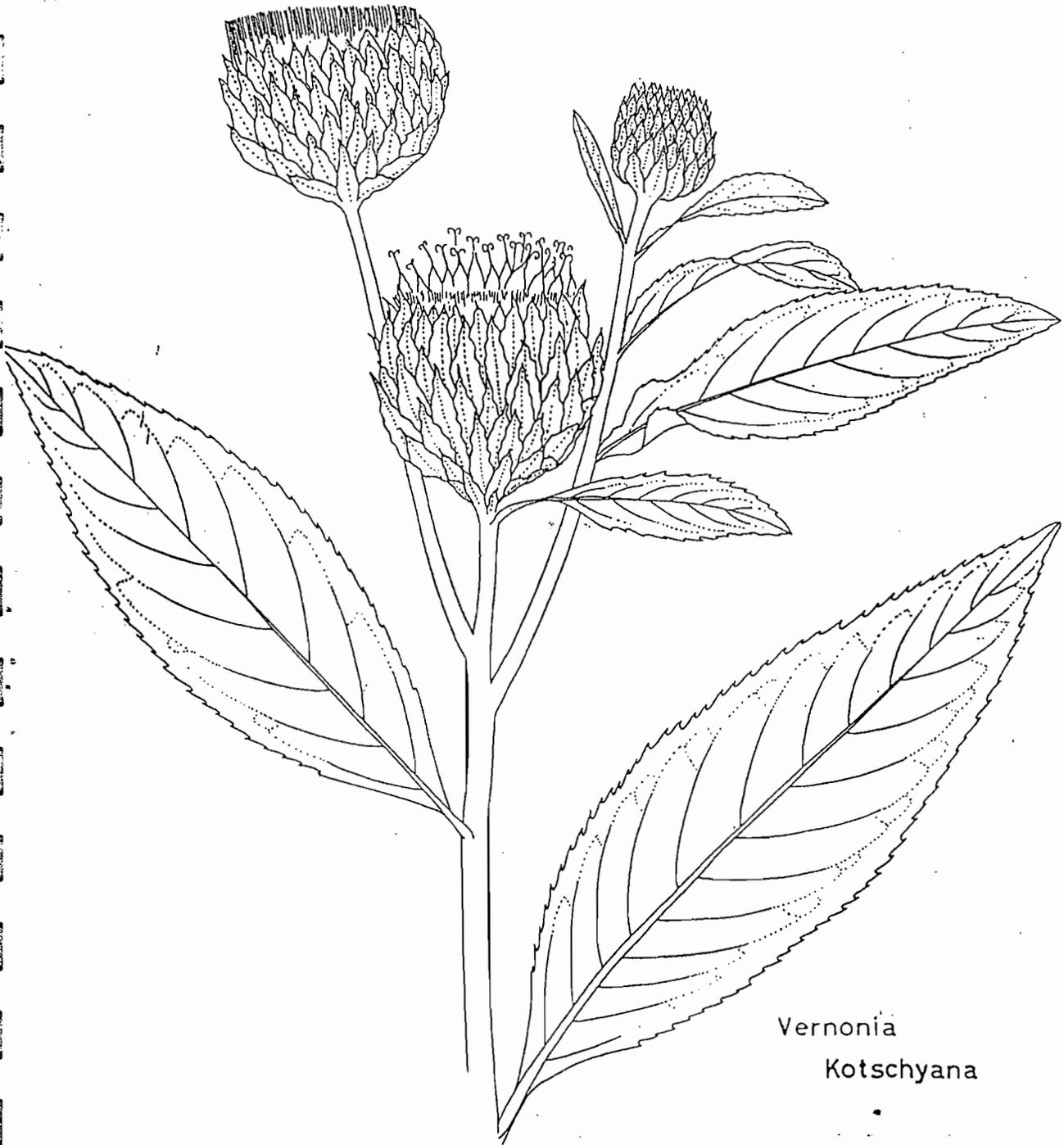
Les fruits sont des akènes linéaires longs de 3 mm, finement pubescents, surmontés d'une aigrette de soies blanches longues de 10 mm. La pollinisation est entomophile.

Le tubercule est assez gros de forme allongée, son extrémité est fine. Il peut être ramifié. On note la présence de radicules. L'aspect est blanchâtre.



Vernonia kotschyana Sch. Bip. Asteraceae  
bambara = "bouayé"

drogue = racine



Vernonia  
Kotschyana

J. Berhaut - H. K. Adam.

Feuilles et Inflorescences de Vernonia kotschyana

## b - La Drogue:

La drogue est constituée par les tubercules de la plante.

- Caractères macroscopiques: Les tubercules sont blanchâtres, assez gros. La taille varie en fonction de l'âge. Ils sont faciles à casser la cassure devient grisâtre quelques minutes après oxydation [8]

- Caractères organoleptiques: la poudre de tubercule est fine blanchâtre, à odeur caractéristique, à saveur très amère avec un arrière goût sucré. Le bouayé est constitué de petits morceaux arrondis de 5mm de hauteur et de 2 à 5 cm de diamètre. L'écorce externe, jaune sale, est striée verticalement. La surface interne de la coupe transversale, jaune clair, présente des striations radiales. [8]

- Caractères microscopiques: L'observation microscopique de la poudre dans le réactif universel montre:

- des cellules polygonales (figure 1)
- des vaisseaux annelés (figure 2)
- des cristaux d'oxalate de calcium (figure 3)
- des cellules polygonales allongées (figure 4)
- des cellules rectangulaires à parois épaisses (figure 5)
- des cellules rectangulaires à parois fines . (figure 6)

**c - Répartition Géographique:** Vernonia kotschyana sch Bip est tropicale. La plante semble préférer les terres argileuses. On la rencontre au Sénégal, au Nigéria, au Cameroun, en République Centrafricaine, au Soudan, en Ethiopie [13].

Au Mali il existe des zones de peuplement naturel à Kolokani (Missira - Mansantola).

La plante est cultivée au jardin expérimental du Département de Médecine Traditionnelle [27].

Elle est également cultivée à l'Institut d'Economie Rurale et par quelques particuliers qui vendent les tubercules séchés au DMT.



Figure 1 : Coupe transversale de la racine de Vernonia. Cellules polygonales

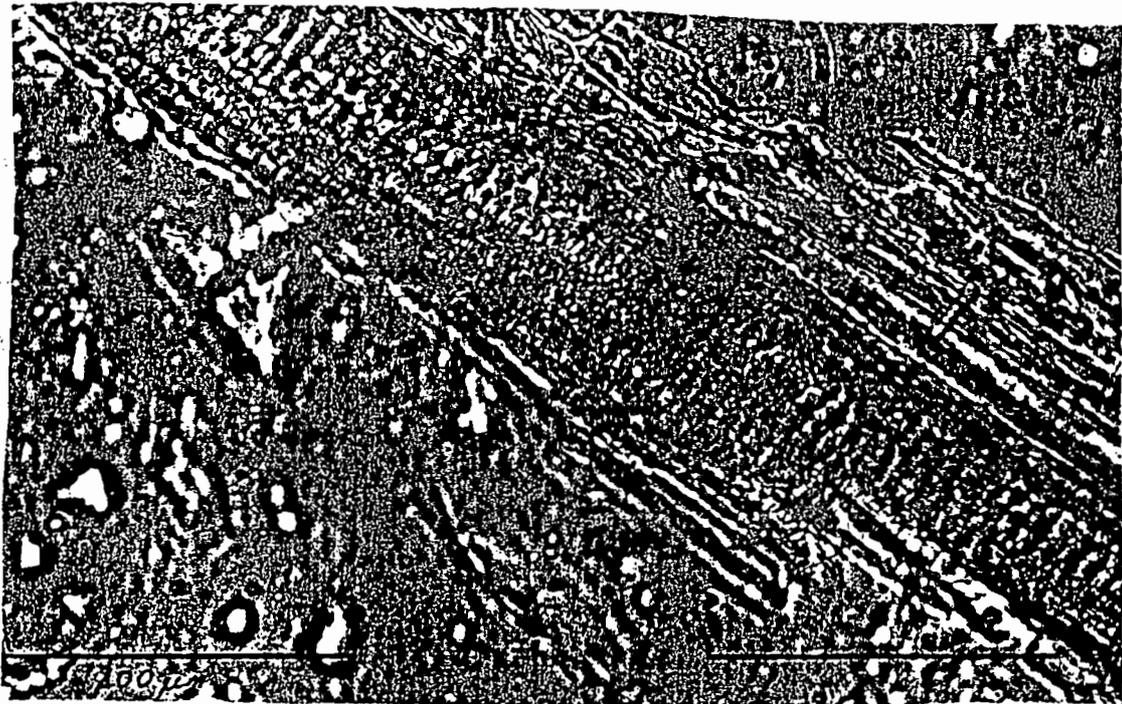


Figure 2 : Coupe transversale de la racine de Vernonia. Vaisseaux annelés

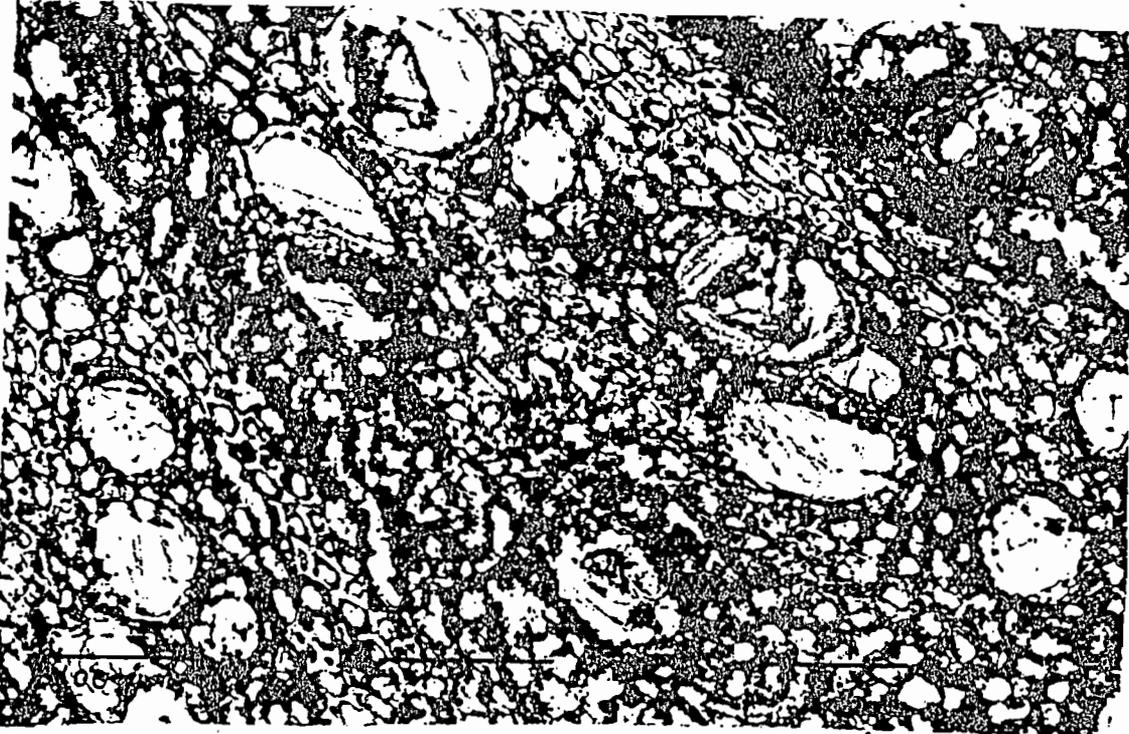


Figure 3 : Coupe transversale de la racine de Vernonia, Cristaux d'oxalate de calcium prismatiques

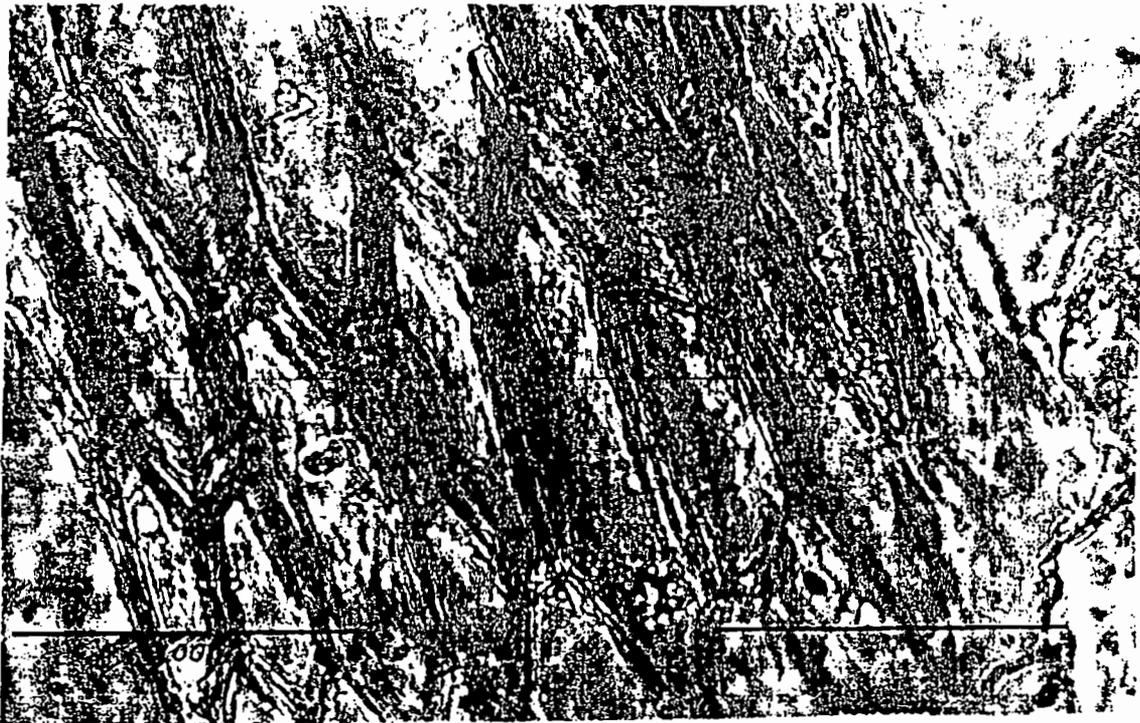


Figure 4 : Poudre de racine de Vernonia. Cellules polygonales allongées



Figure 5 : Poudre de racine de Vernonia-Cellules rectangulaires à parois épaisse

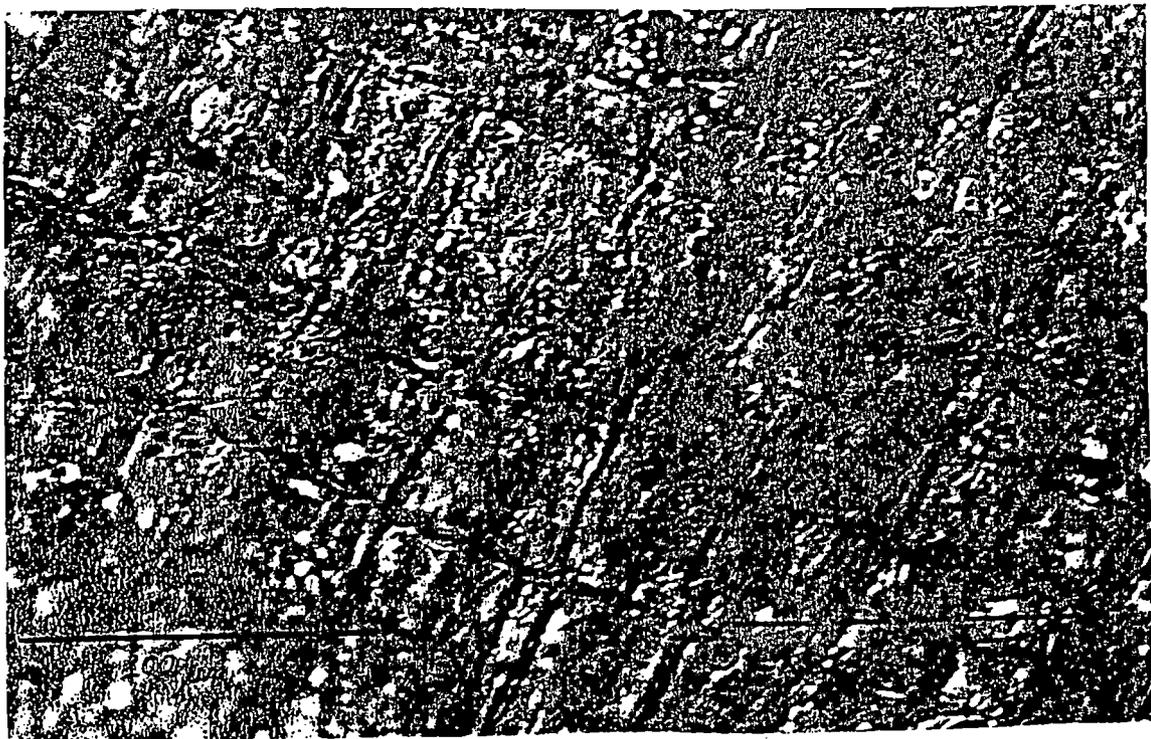


Figure 6 : Poudre de racine de Vernonia Cellules rectangulaires à parois fine

B - CHIMIE

## 1. *Vernonia kotschyana*

Le genre *Vernonia* d'un point de vue phytochimique a été bien étudié. Cependant, l'espèce *kotschyana* est peu connue. Des études chimiques effectuées sur 5 échantillons récoltés entre 1983 et 1986 à Tioribougou (Kolokani) et dans les jardins expérimentaux du DMT ont montré que les tubercules fraîches de *Vernonia kotschyama* contiennent 69,4 à 74,1% d'eau.

Le dosage d'eau par perte de poids à la dessiccation à (100 - 105°C) donne un résultat variant entre 4,8 et 5,7%, sur la poudre de tubercules desséchés.

Les cendres totales se situent entre 4,5 et 6,9%.

L'extrait total soluble dans l'eau est en moyenne de 72,1%. Le pH du décocté aqueux à 4% est de 6,0 du fait probablement de la présence d'acides organiques [27].

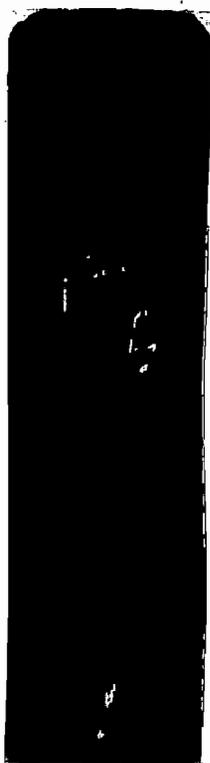
Le screening phytochimique a permis de mettre en évidence la présence de saponosides, de tanins de terpènes de stéroïdes, d'alcaloïdes en faible quantité, de substances mucilagineuses, d'oses et de composés reducteurs.

Les recherches ont prouvées l'absence de flavonoïdes, de composés anthraceniques libres et combinés, d'hétérosides cyanogéniques.

La chromatographie sur plaque de silice GF254 avec comme solvant de migration le mélange chloroforme/méthanol 95/5 et révélation de la plaque par une solution de  $\text{KMnO}_4$  à 1p.Cent p/v dans l'eau montre 3 tâches principales saponosidiques blanchâtres sur fond rouge de  $R_f$  respectifs: 0,55; 0,75; 0,95

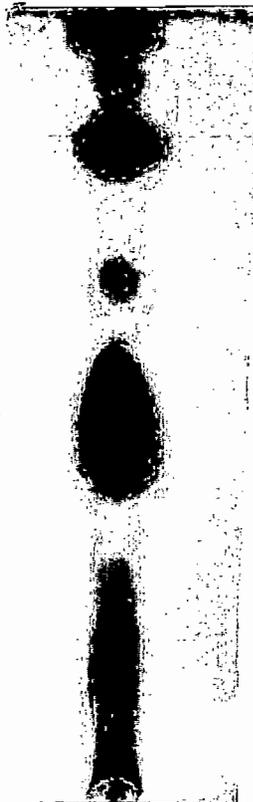
Par révélation avec une solution de vanilline sulfurique et chauffage à 100°C pendant 5mn, le chromatogramme montre 4 taches gris noir de Rf 0,50 ; 0,66 ; 0,84 0,96 et une tache de couleur bleu clair et de Rf 0,18

CHCl<sub>3</sub> 95  
CH<sub>3</sub>OH 5



Ext. Vernonia

CHCl<sub>3</sub> 95  
CH<sub>3</sub>OH 5



Ext. Vernonia

Solvant de migration = CHCl<sub>3</sub> - CH<sub>3</sub>OH = 95 - 5

Support = Silice GF 254

Dépôts = 10μl

A = Révélation par KMnO<sub>4</sub>

B = Révélation par Vanilline sulfurique

**2 - GENERALITE SUR LA CHIMIE  
DU GENRE VERNONIA**

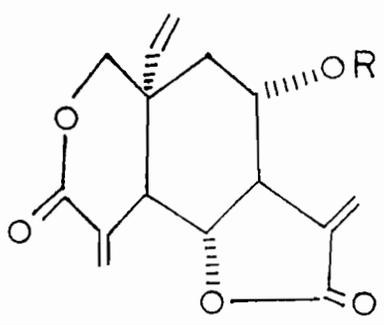
TABLEAU N°1 : QUELQUES COMPOSES ISOLES CHEZ  
DES ESPECES DU GENRE VERNONIA

Espèces du genre vernonia	Composés isolés	Parties de la plante	Références
Vernonia amygdalina	Vernodaline Vernomygdin Vernolide	Feuilles	[16] ; [4]
	Vernonine	Racines	[6]
Vernonia Cinerea	Acétate de B amyrine lupeol sitostérol stigmasterol Aspinasterol	Feuilles Racines Inflorescence	[8]
Vernonia Cognota L.	Hirsutolide	Feuilles	[22]
Vernonia colorata	Vernolide hydroxy vernolide	feuilles	[24]
	Vernonine	écorces	[8]
Vernonia conferta	confertolide	Racines et feuilles	[4]
Vernonia elaeagnifoha	Sitostérol stigmasterol	feuilles et Racine	[20]
	Kaempferol	fleurs	[20]
Vernonia glauca (L) willd	glaucolide	feuilles	[4]
Vernonia guinéens	Vernolepine Vernodaline	feuilles	[25]
Vernonia hymenolepis	Vernolepine	feuilles	[15]
Vernonia nigrifolia	Vernonine	Racines	[8]

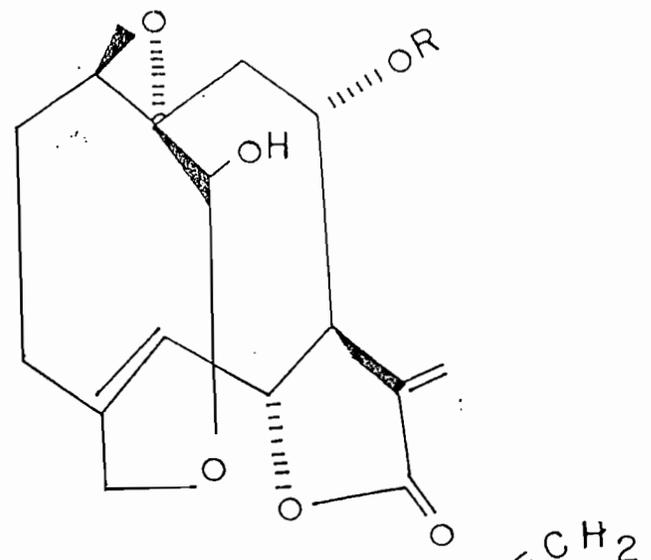
TABLAEU N°1 (suite)

Vernonia mollisima	Sesqui-terpéniques	Feuilles	[16]
Vernonia Squamifosa	Sesqui-terpéniques	Feuilles	[16]
Vernonia Westiniana	n-alkanes de C22 à C33	Feuilles	[20]

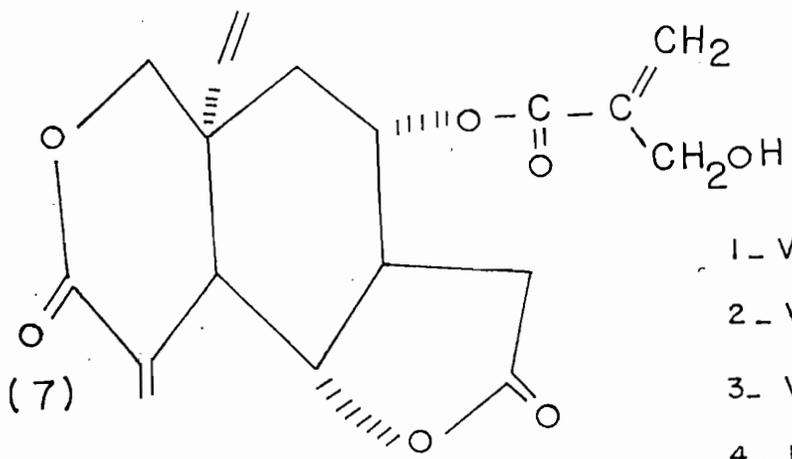
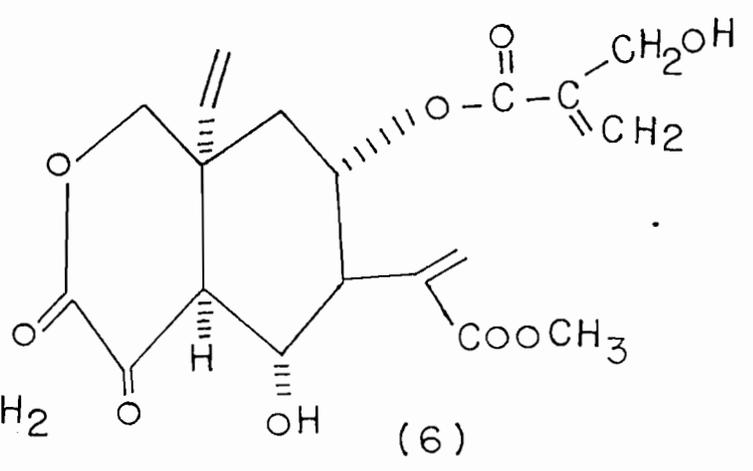
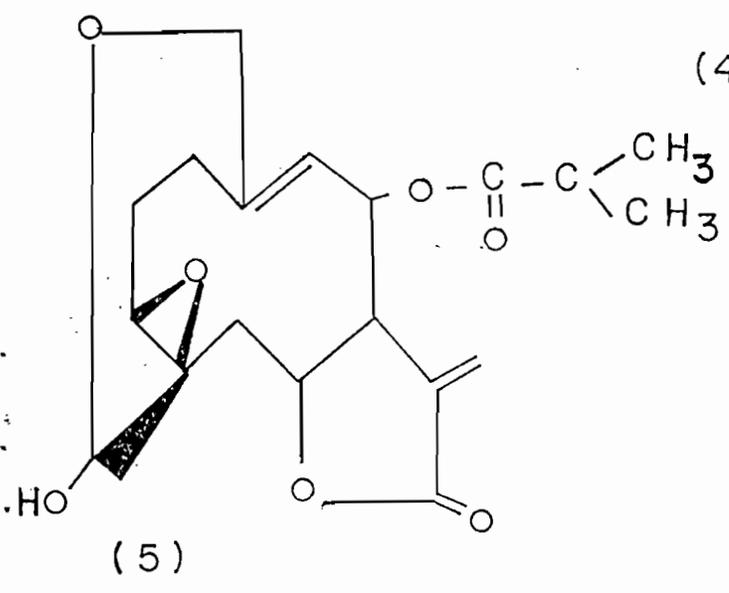
STRUCTURE CHIMIQUE DE QUELQUES  
COMPOSES ISOLÉS CHEZ LE GENRE *Vernonia*



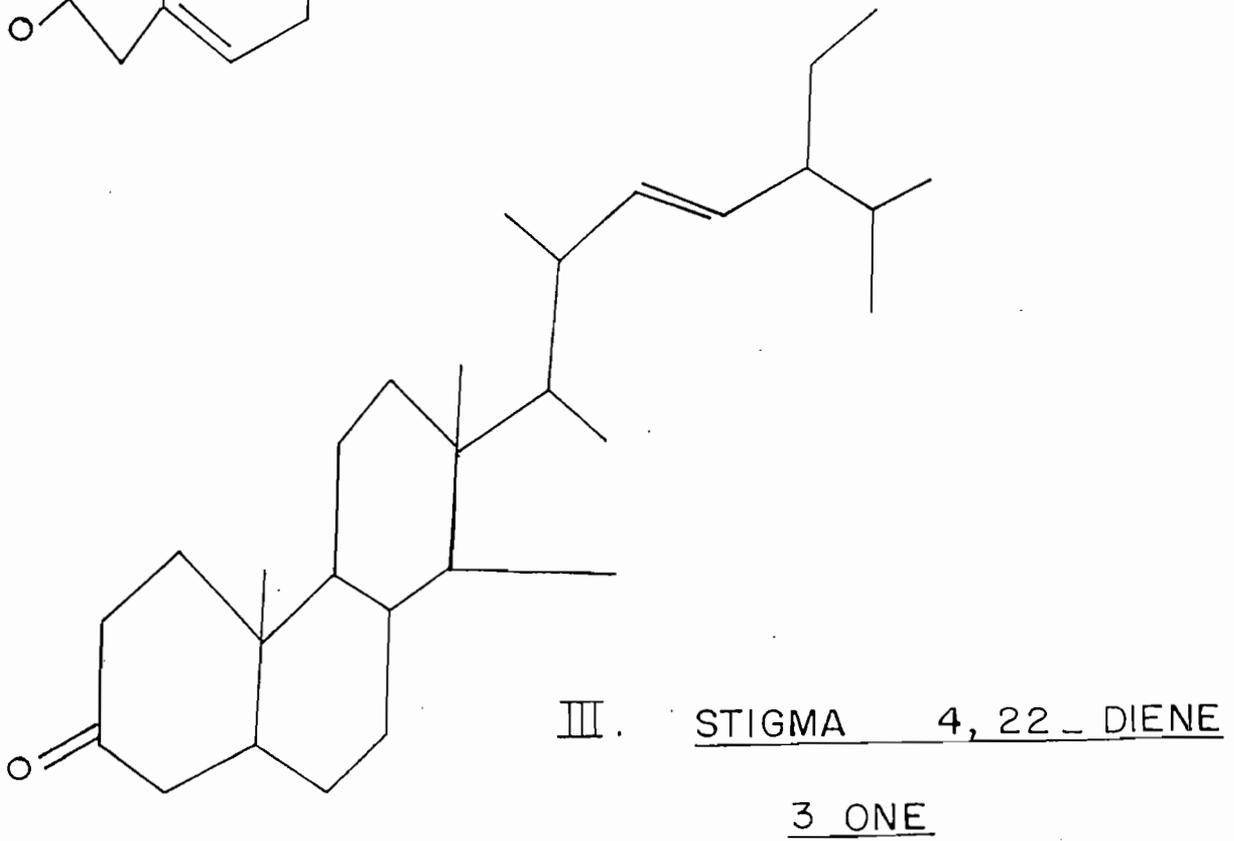
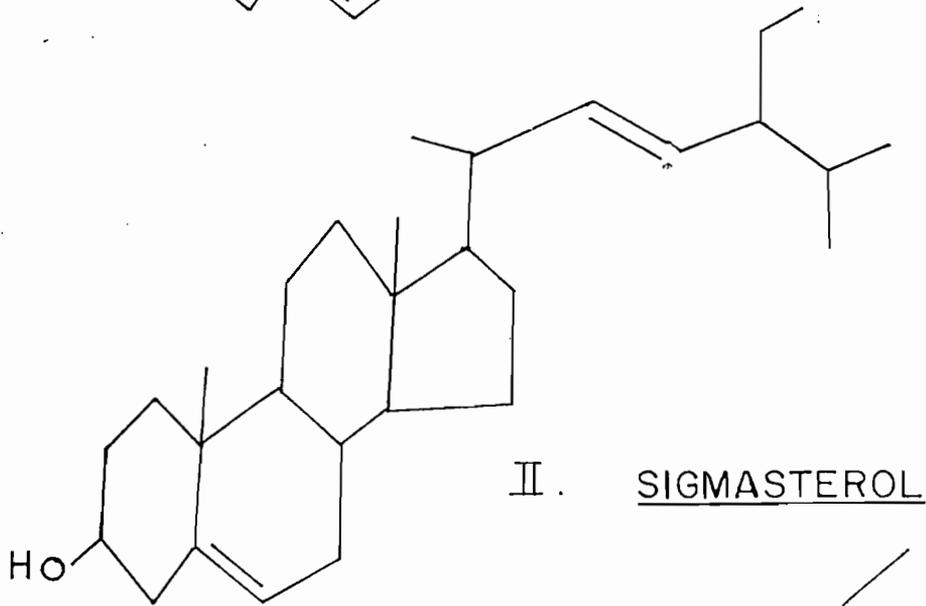
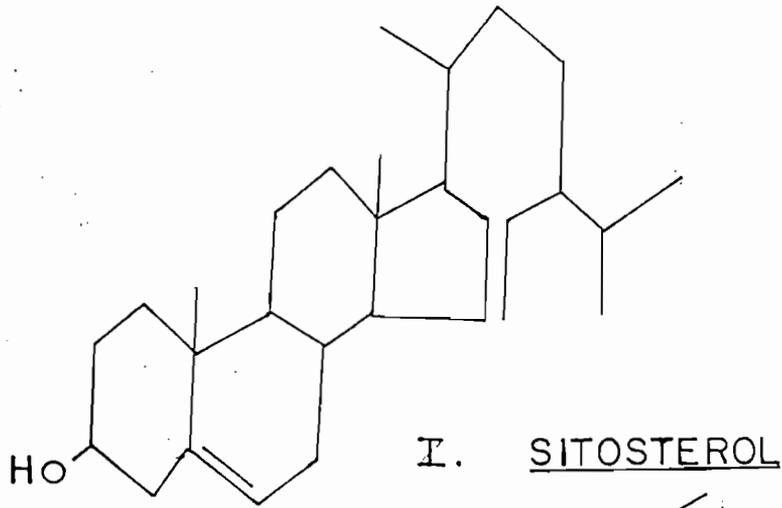
- (1) R = H  
 (2) R =  $\begin{matrix} & \text{C} & \text{CH}_2\text{OH} \\ & \parallel & / \\ \text{O} & - & \text{C} & = & \text{CH}_2 \end{matrix}$

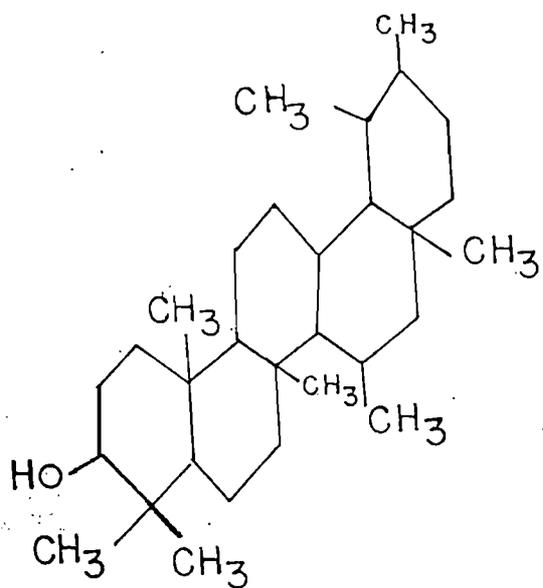
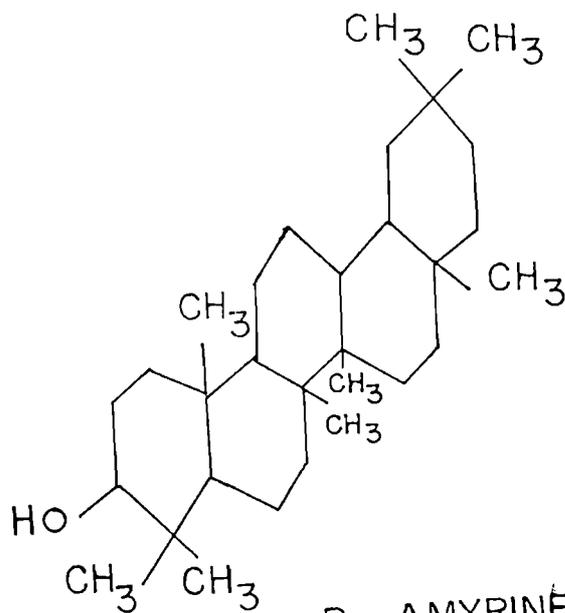
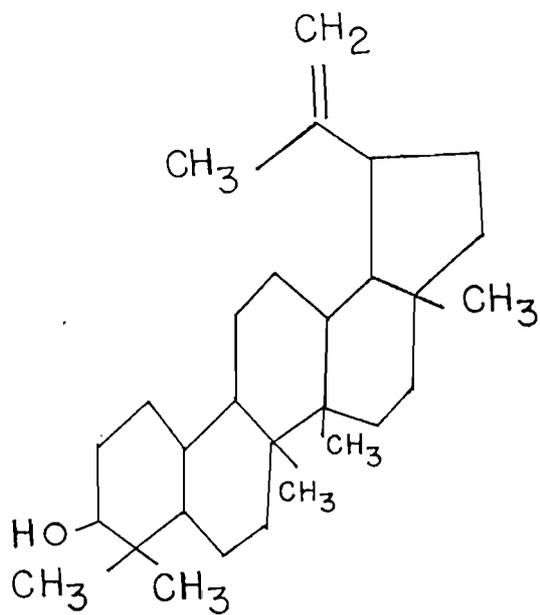


- (3): R =  $\begin{matrix} & \text{C} & \text{CH}_2 \\ & \parallel & / \\ \text{O} & - & \text{C} & = & \text{CH}_2 \\ & & \backslash & & \text{CH}_3 \end{matrix}$   
 (4): R =  $\begin{matrix} & \text{C} & \text{CH}_2 \\ & \parallel & / \\ \text{O} & - & \text{C} & = & \text{CH}_2 \\ & & \backslash & & \text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$



- 1 - Vernolepin  
 2 - Vernodalin  
 3 - Vernolide  
 4 - Hydroxyvernolide  
 5 - Vernomygdin  
 6 - Venodanone  
 7-11, 13 - Dihydrovernodalin



X. AMYRINEB. AMYRINELUPEOL

**C - PHARMACOLOGIE**

## 1 - PHARMACOLOGIE DE QUELQUES CONSTITUANTS D'ESPECES DU GENRE *Vernonia*

\* La Vernodaline et la Vernomygdine de *Vernonia amygdalina* ont une action inhibitrice significative in vitro sur les cellules cancéreuses du nasopharynx [14].

\* La Vernolepine de *Vernonia hymenelopsis* possède aussi une action comparable à celle de la Vernodaline et de la Vernomygdine [16].

\* En 1983, Ganjian prouve que le 11,13- dihydrovernodaline possède une action insecticide sur *spodoptera exempta* [12].

\* Rwangabo en 1986 démontre l'activité antiagrégant plaquettaire du Vernolide isolé des feuilles de *Vernonia amygdalina* [23].

\* Le Vernolide isolé par Toubiana présente une activité cytostatique in vitro [8].

\* La Vernonine de *Vernonia nigrifolia* est une substance analogue à la digitaline sur le plan pharmacologique [13].

L'étude chimique de la plante a montré la richesse des tubercules en saponosides.

## 2 - PROPRIETES BIOLOGIQUES DES SAPONOSIDES

Les saponosides peuvent réduire significativement la tension superficielle des systèmes hétérogènes. Le pouvoir aphrogène est lié à cette action sur la tension superficielle. [8]

Les saponosides ont également un pouvoir hémolytique. Cette action est variable d'un saponoside à un autre.

Des saponosides de structure différente et de pouvoir hémolytique différent cohabitent généralement dans une seule et même drogue.

## 3 - UTILISATIONS DES SAPONOSIDES :

De nombreuses plantes riches en saponosides sont utilisées à divers titres comme antisyphilitique, antirhumatismal, dépuratif, diurétique etc...[8].

Ces plantes appartiennent surtout aux familles suivantes :

Caryophyllacées, Arabacées, Sapindacées, Primulacées, Droscoréacées, Composées etc... [27].

La saponine du commerce est actuellement utilisée pour la préparation du savon liquide et de produits d'hygiène (pâtes et elixirs dentifrice, shampooing, sels de bain etc...).

Elle a une action détergente et dégraissante. Elle rentre aussi dans la préparation de certains extincteurs et films photographiques. Les utilisations pharmaceutiques sont très variées [8].

Le ruscogénol est antihémorroïdaire, les panaxosides A, B, C, D, E, F sont défatigants [20].

La drogénine sert à la préparation des médicaments comme les hormones sexuelles, les contraceptifs etc...

Le presénégénol est expectorant.

#### 4 - *Vernonia kotschyana*

##### a) Utilisation :

*Vernonia kotschyana* Sch. Bip connaît de nombreuses utilisations thérapeutiques.

Les feuilles et les racines sont utilisées. Au Kénya, les Massai utilisent le macéré des feuilles écrasées dans l'eau froide en application sur la peau dans les dermatoses causées par les tiques [6].

Au Nigéria les racines servent à préparer des apéritifs et des toniques digestifs. Au sud Nigéria, elles sont directement mâchées. [6].

Les racines fraîches, coupées en tranche et cuites avec du lait et de la farine sont également utilisées pour soigner la gonococcie. Le macéré de ces racines fraîches coupées trempées dans l'eau pendant une durée courte sert à laver les enfants ayant des taches blanches sur la peau.

Au Mali la poudre de racines coupées et séchées est utilisée dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux et des gastrites. Les feuilles sont utilisées par les Peulh pour le bétail comme galactogène.

## b - PHARMACOLOGIE de Vernonia kotschyana Sch Bip

L'étude toxicologique d'une drogue est le plus souvent facilitée si on connaît le mode d'action du produit et aussi les modifications sur les paramètres biologiques.

Un article publié par le DMT et l'Université de Messine nous donne quelques indications sur le mode d'action du GASTROSEDAL [21].

### EFFET DE L'EXTRAIT AQUEUX DE VERNONIA KOTSCHYANA SCH. BIP SUR LA SECRETION GASTRIQUE CHEZ LES RATS SOUMIS A L'ATTACHEMENT DU PYLORE:

TABLEAU N°2

Traite-ment	Dose g/kg	Rats	Volume (ml)	PH	Hcl mg/ml
Témoin	-----	7	3,50 + ou - 1,99	2,61 + ou - 1,42	2,80 + ou - 1,3
Vernonia	0,5	7	3,03 + ou - 2,18	2,16 + ou - 1,17	3,05 + ou - 1,3
Vernonia	1,0	7	2,60 + ou - 0,81	1,64 + ou - 0,52	3,03 + ou - 0,9

Nous notons une diminution du volume mais une légère augmentation de l'acidité totale

### VERIFICATION DU POUVOIR TAMPON DE L'EXTRAIT AQUEUX DE VERNONIA KOTSCHYANA

TABLEAU N°3

Extrait de Vernonia mg/ml	pH
1 ml Vernonia (345mg/ml)	6,17
1 ml Vernonia (345mg/ml) + 1 ml NaOH 0,1 N	8,36
1 ml Vernonia (345mg/ml) + 2 ml NaOH 0,1 N	9,53
1 ml Vernonia (345mg/ml) + 1 ml Hcl 0,1 N	4,00
1 ml Vernonia (345mg/ml) + 2 ml Hcl 0,1 N	2,98

L'extrait aqueux ne semble pas avoir de pouvoir tampon  
 $p < 0,05$  test de student

**Effet préventif de l'extrait aqueux de *vernonia kotschyana* Sch.Bip en administration 1 heure avant l'éthanal.**

TABLEAU N°4

Traite-ment	Dose g/kg	Agent ulcérant	Rats	Indice d'ulcère M+ou- SD	Réduction %
Témoin		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	6	6 +ou- 0	
Vernonia	0,5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	6	5,25 + ou - 1,50	12
vernonia	1,0	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	6	2,50 + ou - 0,38	58

**EFFET CURATIF DE L'EXTRAIT AQUEUX ADMINISTRE 15 MN APRES L'ETHANOL**

Agent ulcero-gène	Traite-ment	Dose g/Kg	Rats	Indice d'ulcère M +ou-SD	Réduction %
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	Témoin		6	6 +ou- 0	
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	Vernonia	0,5	6	4,25 +ou- 1,05	29
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	Vernonia	1,0	6	2,60 +ou- 0,85	57

Les photos qui suivent traduisent mieux l'activité anti-ulcèreuse dose dépendante des extraits aqueux de poudre de racines de *Vernonia kotschyana* sch bip.



L'estomac du rat témoin montre des lésions larges et une hyperémie causée par l'éthanol à 90%.



L'estomac du rat traité avec l'extrait aqueux du " GASTROSE-DAL" (dose correspondant à 0,5g/kg de drogue sèche), administré après l'éthanol (effet curatif), montre une réduction du nombre et de la gravité des ulères.

**IV-TRAVAUX PERSONNELS**

<< Mesure tout ce qui est mesurable et éfforce  
toi de mésurer tout ce qui ne l'est pas  
encore >>

**GALILEE.**

## **TRAVAUX PERSONNELS**

### **A. Matériel**

- 1) matériel végétal
- 2) matériel animal
- 3) autre matériel

### **B. Méthode**

- 1) préparation de l'extrait
- 2) protocole opératoire
- 3) méthode de Karber et Behrens

### **C. Résultats**

- 1) poids de l'extrait sec de drogue.
- 2) observations
- 3) Calcul des DL50 et pourcentage de mortalités

### **D. Analyse des résultats**

### **Conclusion**

## A. Matériel

### 1) Matériel végétal:

Ce sont les racines de **Vernonia kotschyana Sch Bip** qui constituent la drogue. Elles ont été récoltées dans les jardins du **DMT** à Sotuba. Un échantillon d'herbier est déposé au centre de médecine traditionnelle à Bamako.

### 2) Matériel animal

Nous avons utilisé des souris blanches conventionnelles **Mus musculus** de souche OF1. Les animaux sont de sexe mâle et pèsent 20g plus ou moins 2 g. Ils sont maintenus au repos dans l'animalerie pendant une semaine (7 jours) avant l'essai. Les caractéristiques de l'espèce figurent en annexe N°1.

### 3) Autre matériel

- Balance électronique de type SARTORIUS pour peser les souris
- Balance de précision de type SAUTER pour la pesée de la poudre de Vernonia
- Seringues à insuline de 1ml facilitant l'administration par voie i.p
- Canules à gaver
- Seringues en verre pour la voie per os
- Cristallisoirs de 40cm de long sur 20cm de large et 15cm de hauteur avec couvercles grillagés.
- Nourriture: nous avons utilisé une formule de l'Institut Marchoux; sa composition figure en annexe N°2.

## B. Méthodes

### 1. Préparation de l'extrait

Les tubercules déterrés sont lavés pour enlever la terre. Ils sont ensuite coupés en morceaux puis séchés à l'ombre et à l'air libre.

Les morceaux séchés sont pulvérisés au broyeur type forplex.

La poudre obtenue est homogénéisée par tamisage (tamis de maille 0.315mm).

1 Kilogramme de cette poudre est mouillée avec une quantité suffisante d'eau.

Le mélange est placé dans un lixivateur puis additionné de 4 litres d'eau.

Après 4 heures de macération, le lixiviat est recueilli et concentré dans des plateaux rectangulaires à 70°C dans une étuve ventilée (par défaut de lyophilisateur)

Par grattage on obtient une poudre grossière rendue fine par trituration au mortier. Son poids correspond à la quantité d'extrait aqueux sec par kg de poudre de drogue. Cette opération a été reprise 4 fois, les poids respectifs soigneusement notés

## 2. Protocole opératoire:

### 2.1. Acclimatation des animaux

L'animagerie répond aux règles d'hygiène; elle est aérée avec une circulation d'air par ventilation.

Nous avons utilisé une alimentation équilibrée dont la formule figure en annexe

Les animaux ont été accoutumés à l'animagerie pendant une semaine avant d'être utilisés. Ils sont repartis en groupe de 6 et pesés régulièrement pendant 7 jours de suite, toujours à la même heure.

La litière des souris a été changée une fois par semaine et est constituée de copeaux de bois.

Les doses à administrer sont en progression arithmétique.

Si  $x$  est la première dose, on administrera respectivement  $x+a$ ;  $x+2a$ ;  $x+3a$ , etc..

Les résultats sont présentés de manière détaillée en précisant la Méthode de calcul de la détermination de la DL50.

Les animaux sont pesés régulièrement pendant 7 jours de suite et toujours à la même heure.

L'évolution en poids des animaux est donc suivie et le poids moyen est établi à chaque fois. La dernière pesée a lieu 24 heures avant l'expérimentation.

Les animaux sont marqués grâce à une tâche d'acide picrique à différents endroits du corps.

Tout animal ayant un poids anormal sera écarté. Chaque animal reçoit exactement une dose proportionnellement à son poids.

Les animaux sont soumis à un jeûn non hydrique de 18 heures avant l'expérimentation.

### 2.2. Administration du produit

Les voies d'administration sont au nombre de deux (2)

- La voie orale semblable à celle préconisée chez l'homme

- La voie i.p susceptible d'assurer la résorption rapide du produit.

L'extrait est dissout dans l'eau distillée (0,5 ml pour la voie i.p, 1 ml pour la Voie orale).

Les animaux sont maintenus en stabulation dans les mêmes conditions que lors de leur acclimatation.

Les lots témoins reçoivent respectivement 0,5 ml d'eau distillée pour la voie intrapéritonéale et 1 ml d'eau distillée pour la voie orale.

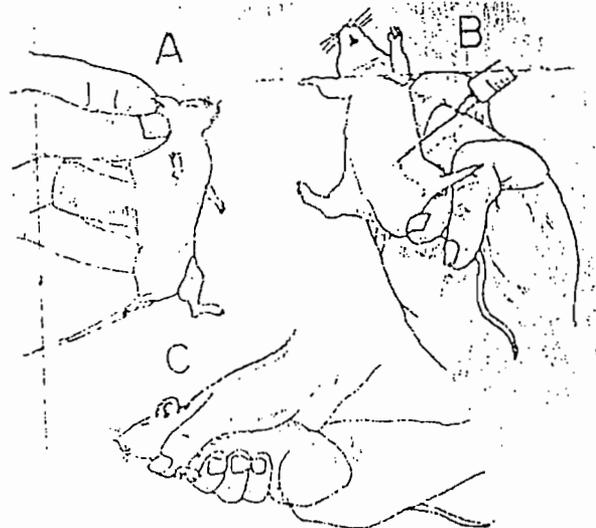
### 2.3. Suivi des animaux

Après inoculation du produit, le comportement des animaux est observé pendant une heure. Ils sont ensuite remis dans des cages et portés en animalerie où l'on observe la mortalité après 24 heures, 48 heures et après 8 jours.

A chaque fois l'heure d'inoculation et l'heure de survenue de la mort sont notées.

### 2.4. Voie i.p

Pour la voie intraperitoneale, l'animal est saisi par la queue avec la main droite, la nuque étant maintenue entre le pouce et l'index de la main gauche (fig 7.A). L'extension de la base de la queue par l'annulaire et l'auriculaire tend la paroi abdominale et permet l'injection intraperitoneale. (fig 7.B).



**figure 7 : Technique de contention des souris pour injection i.p**

### 2.5. Voie orale

Pour l'inoculation par la voie orale, l'animal est saisi de la main droite par la queue, puis la nuque est maintenue entre le pouce et l'index de la main gauche. En laissant la queue, l'animal ouvre la bouche.

A l'aide d'une seringue à gaver on inocule le produit (fig 7-A et fig 8).



**Figure 8: Technique de contention des souris pour gavage per os**

### 3) Méthode de Karber et de Behrens

#### - Principe

- \* Nous avons administré des doses croissantes de substances à des lots de 6 animaux de poids (20g+ou- 2g).
- \* La dose administrée est exprimée en mg/kg de poids corporel.
- \* La dose administrée est en progression arithmétique.
- \* La différence entre les doses voisines est constante.
- \* Pour chaque lot nous avons noté le pourcentage de mortalité dans l'heure qui suit ou au bout de 24 heures, 48 heures et 8 jours.
- \* La DL50 est obtenu par la formule
 
$$DL50 = DL100 - \frac{(a.b)}{n}$$
 DL100 plus petite dose tuant tous les animaux
  - a: moyenne de la somme des morts à deux doses consécutives
  - b: différence entre 2 doses successives.
  - n: Nombre d'animaux utilisés par lot.

## C. RESULTATS:

### 1-Poids de l'extrait sec de drogue:

Les extractions à l'eau ont conduit aux resultats suivants

1ere extraction.....	158g
2eme extraction.....	167g
3eme extraction.....	163g
4eme extraction.....	156g
	-----
	644g

Ce qui donne en moyenne  $644:4=161\text{g}$  d'extrait/kilogramme de drogue.

Un traitement est constitué par un sachet de 200g de poudre de racines.

1000g.....161g d'extrait.

200g ..... $(161/1000)\times 200 = 32,2\text{g}$

Un sachet par traitement de 200g de poudre de racines donne donc 32,2g d'extrait sec après épuisement par l'eau (forme traditionnelle d'utilisation de la drogue)

### 2. Observations de l'effet toxique

#### a- Voie intrapéritonéale:

Après injection intrapéritoneale nous avons observé:

A la dose de 125mg/kg une légère sédation.

A 250mg/kg une ataxie suivie d'étirement puis une sédation. La mort survient après plus d'une heure chez une souris, après 48 heures chez une deuxième et 8 jours chez une troisième.

A 500mg/kg 3 souris succombent dans les 24 heures, une quatrième au delà.

A 750mg/kg nous notons une diminution de l'activité motrice avec des tremblements suivis de prostration, avec une reprise de l'activité motrice quelques minutes après : quatre souris succombent en 24 heures, cinq en 48 heures et la totalité des six après 8 jours.

A 1000mg/kg nous observons une diminution de l'activité motrice, prostration, une ptose des paupières puis brutalement des convulsions toniques qui durent en moyenne 5 minutes.

La mort survient 6 à 7 minutes après. Dans ce lot nous avons un seul survivant après 24 heures avec un état général altéré, ptose des paupières. La mort de la dernière souris survient 48 heures après.

A 1250mg/kg nous observons rapidement une diminution de l'activité motrice, des tremblements puis une paralysie des membres postérieurs. Ensuite il y a une accélération des mouvements respiratoires et des convulsions toniques qui durent quelques secondes.

L'animal tombe en décubitus latéral et meurt par arrêt cardiaque et respiratoire.

Les animaux meurent en moyenne au bout de 4 minutes.

Ces résultats sont consignés dans la fiche d'observation ci-après :

**Fiche d'observation pour la détermination de la toxicité chez la souris**

**Produit:** Extrait aqueux de la poudre de tubercule de Vernonia kotschyana

**Forme d'administration:** Solution aqueuse.

**Voie d'administration :** i.p    **Volume administré :** 0,5 ml

TABLEAU N°6

Dose mg/kg	0	125	250	500	750	1000	1250
Nombre d'animaux	6	6	6	6	6	6	6
Mortalité immédiate (1 heure)	0	0	0	0	0	5	6
Mortalité 24 heures	0	0	1	3	4	5	-
Mortalité 48 heures	0	0	2	4	5	6	-
Mortalité 8 jours	0	0	3	4	6	-	-

### b) -Voie orale

Pour la voie orale les observations ont porté également sur 8 jours.

- A 1250 et 1500 mg/kg nous n'avons observé aucun changement de comportement, à l'instar des animaux témoins qui n'ont reçu aucun traitement.

- A 1750 mg/kg nous observons une légère prostration, une mortalité en 24 heures et une autre au delà.

- A 2000mg/kg, les animaux sont saisis de tremblements et présentent une activité motrice assez élevée, mais le chiffre de deux mortalités n'est pas dépassé même en 8 jours.

- A 2250mg/kg, une souris meurt à la première heure, la mortalité est doublée au delà de 24 heures par rapport à la dose nous notons des convulsions intermittentes; la mort survient 1h15mn après l'administration du produit.

- A 2500 mg/kg: sur 6 animaux, 3 meurent dans les 30mn qui suivent l'inoculation du produit. Ces animaux s'allongent sur le ventre avec le museau sur le plancher de la cage. Puis apparaissent des convulsions, les animaux tombent en décubitus latéral et meurt par arrêt cardiaque et respiratoire.

Tous ces résultats sont consignés dans la fiche d'observation ci-dessous.

#### Fiche d'observation pour la détermination de la toxicité aiguë chez la souris.

**Produit:** extrait aqueux de la poudre de tubercule de Vernonia kotschyana.

**Forme d'administration:** Solution aqueuse

**Voie d'administration V.O**      **Volume administré :** 1 ml

TABLEAU N°7

Dose mg/kg	0	1250	1500	1750	2000	2250	2500	2750
Nombre d'animaux	6	6	6	6	6	6	6	6
Mortalités immédiates	0	0	0	0	0	1	3	5
Mortalité 24 heures	0	0	0	1	2	4	6	6
Mortalité 48 heures	0	0	0	2	2	4	-	-
Mortalité 8jours	0	0	0	2	2	4	-	-

### 3. CALCUL DES DL50 ET POURCENTAGES DE MORTALITES

La DL50 sera calculée pour les 24 heures puis pour les 48 heures.

a) - Calcul de la DL50 pour I.P après 24 heures

Doses: mg/kg	250	500	750	1000	1250
b -----	250	250	250	250	250
n -----	6	6	6	6	6
Morts -----	1	3	4	5	6
a -----	2	3,5	4,5	5,5	
axb -----	500	875	1125	1375	

$$DL100 = 1250 \text{ mg/kg}$$

$$a \times b = 500 + 875 + 1125 + 1375 = 3875$$

$$DL50 = 1250 - 3875/6 = 1250 - 645,83 = 604,17 \text{ mg/kg}$$

$$\underline{DL50 = 604,17 \text{ mg/kg}}$$

## b) - CALCUL DE LA DL50 POUR V.O APRES 24 HEURES

Doses: mg/kg	1500	1750	2000	2250	2500
b -----	250	250	250	250	
n -----	6	6	6	6	6
Morts -----	0	1	2	4	6
a -----	0,5	1,5	3	5	
axb -----	125	375	750	1250	

$$DL100 = 2500 \text{ mg/kg} \quad \text{Somme ab} = 125 + 375 + 750 + 1250 = 2500$$

$$n = 30/5 = 6$$

$$DL50 = 2500 - 2500/6 = 2500 - 416,66 = 2083,33 \text{ mg/kg}$$

$$\underline{DL50 = 2083,33 \text{ mg/kg}}$$

c) - Calcul de la DL50 pour Voie i.p après 48 heures

Doses: mg/kg	250	500	750	1000	1250
b -----	250	250	250	250	
n -----	6	6	6	6	6
Morts -----	2	4	5	6	6
a -----	3	4,5	5,5		
axb -----	750	1125	1375		

$$DL100 = 1000 \text{ mg/kg}$$

$$a \times b = 750 + 1125 + 1375 = 3250$$

$$DL50 = 1000 - 3250/6 = 458,33 \text{ mg/kg}$$

$$\underline{DL50 = 458,33 \text{ mg/kg}}$$

d) - Calcul de la DL50 pour Voie Orale après 48 heures

Doses: mg/kg	1500	1750	2000	2250	2500
b -----	250	250	250	250	
n -----	6	6	6	6	6
Morts -----	0	2	2	4	6
a -----	1	2	3	5	
axb -----	250	500	750	1250	

$$DL100 = 2500 \text{ mg/kg} \quad ab = 250 + 500 + 750 + 1250 = 2750$$

$$n = 30/5 = 6$$

$$DL50 = 2500 - 2750/6 = 2500 - 458,33 = 2041,66 \text{ mg/kg}$$

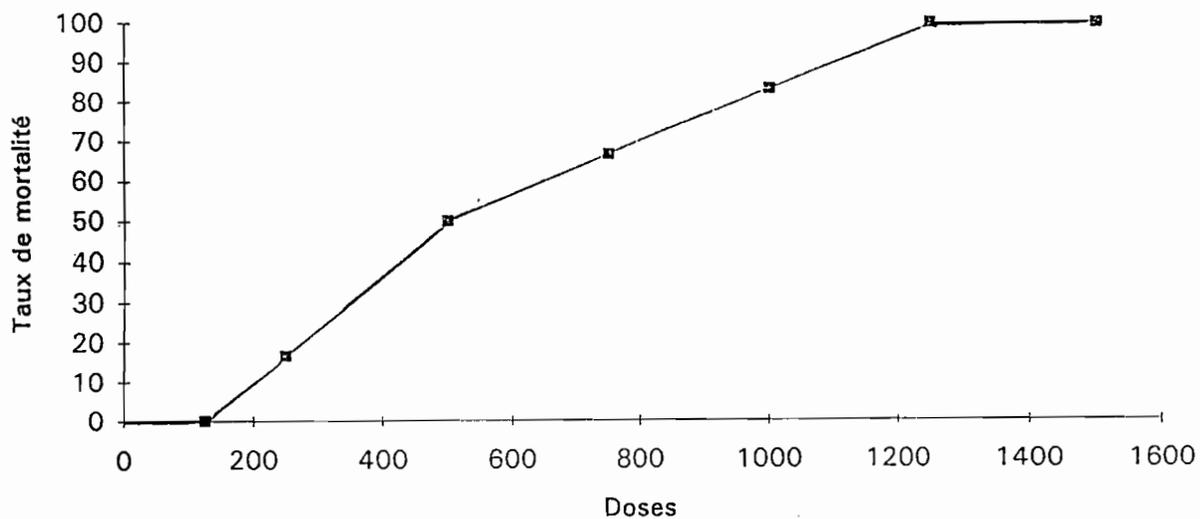
$$\underline{DL50 = 2041,66 \text{ mg/kg}}$$

e) - Pourcentage de Mortalité Voie i.p après 24 heures

TABLEAU N°8

Dose mg/kg	Mortalité 24 heures	% Mortalité
125	0/6	0%
250	1/6	16,66
500	3/6	50
750	4/6	66,66
1000	5/6	83,33
1250	6/6	100

Courbe de Mortalité N°1



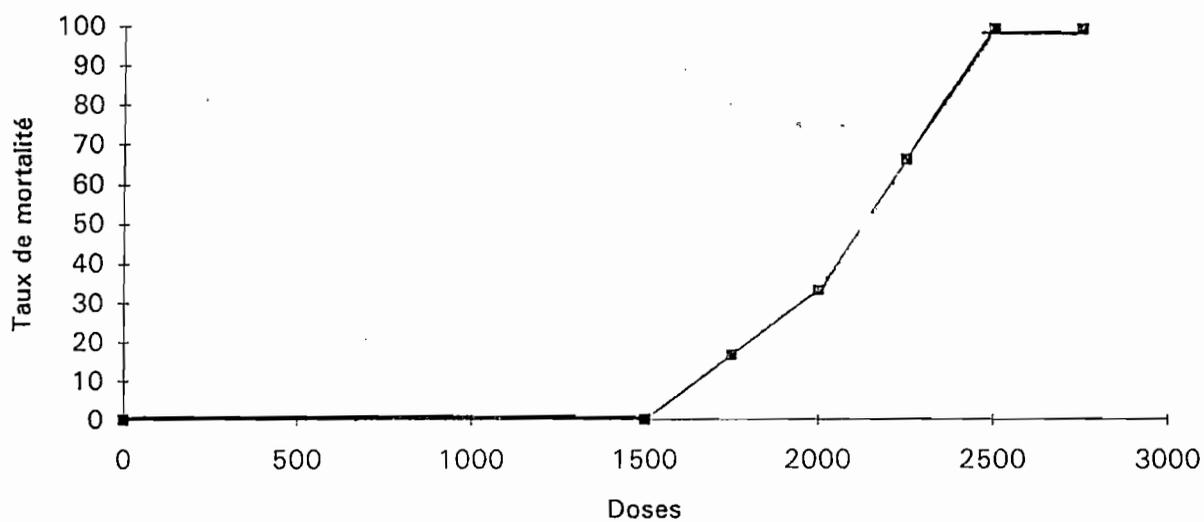
f) - Pourcentage de Mortalité V.O après 24 heures

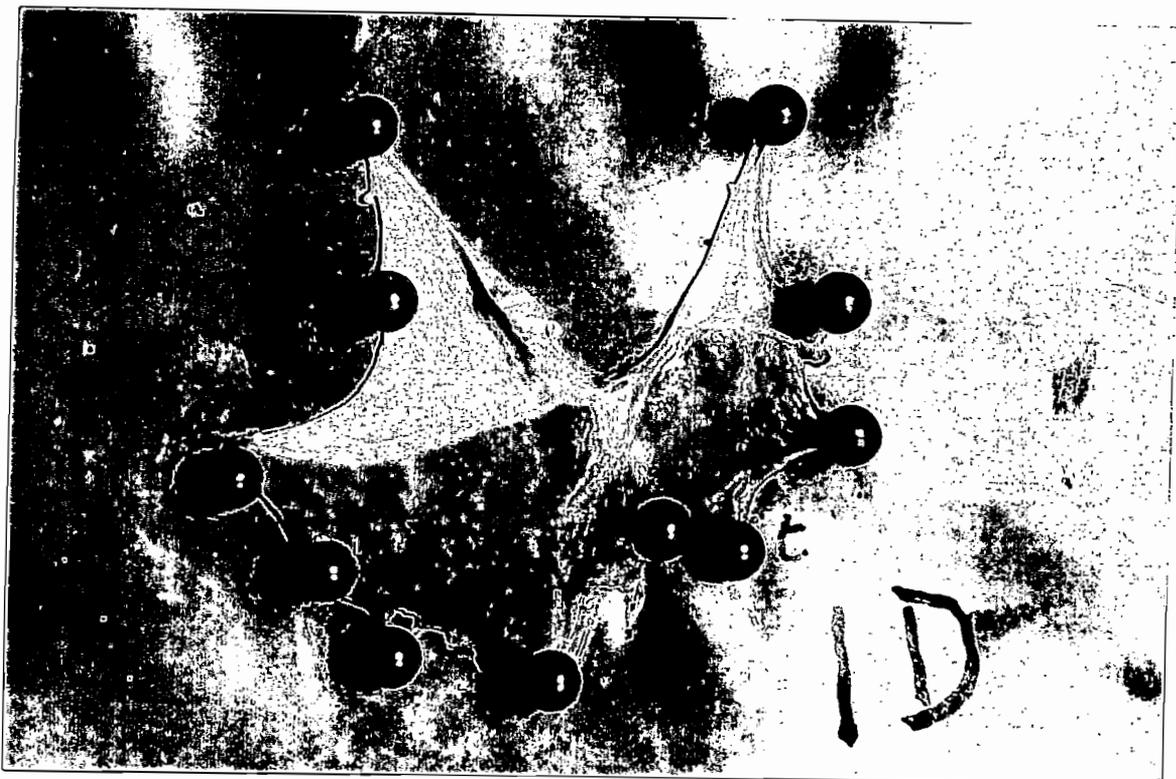
TABLEAU N°9

Dose mg/kg voie orale	Mortalité après 24 heures	% Mortalité
1500	0	0
1750	1/6	16,66
2000	2/6	33,33
2250	4/6	66,66
2500	6/6	100

Courbe de Mortalité N°2

COURBE DE MORTALITE VOIE V.O



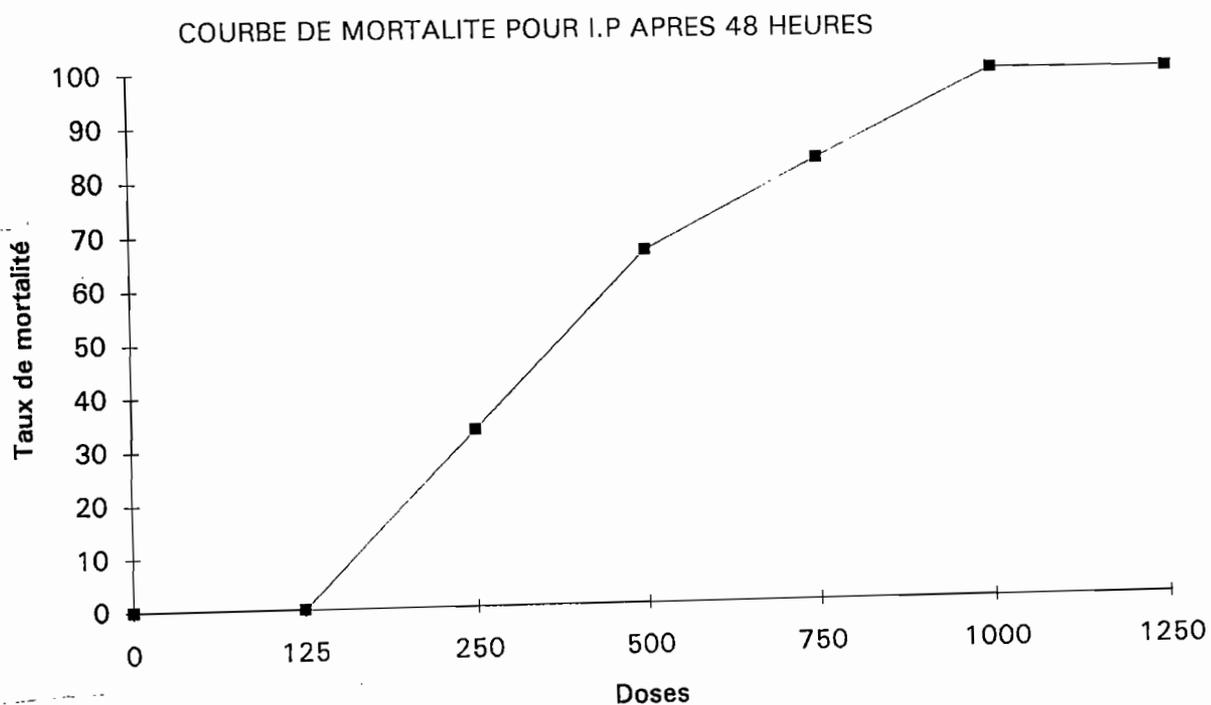


L'estomac du rat traité avec l'extrait aqueux du "GASTROSEDAL" (dose correspondant à 1g/Kg de drogue sèche), administré après l'éthanol (effet curatif), montre seulement de petites lésions.

g) - Pourcentage de mortalité par Voie i.p après 48 heures

TABLEAU N°10

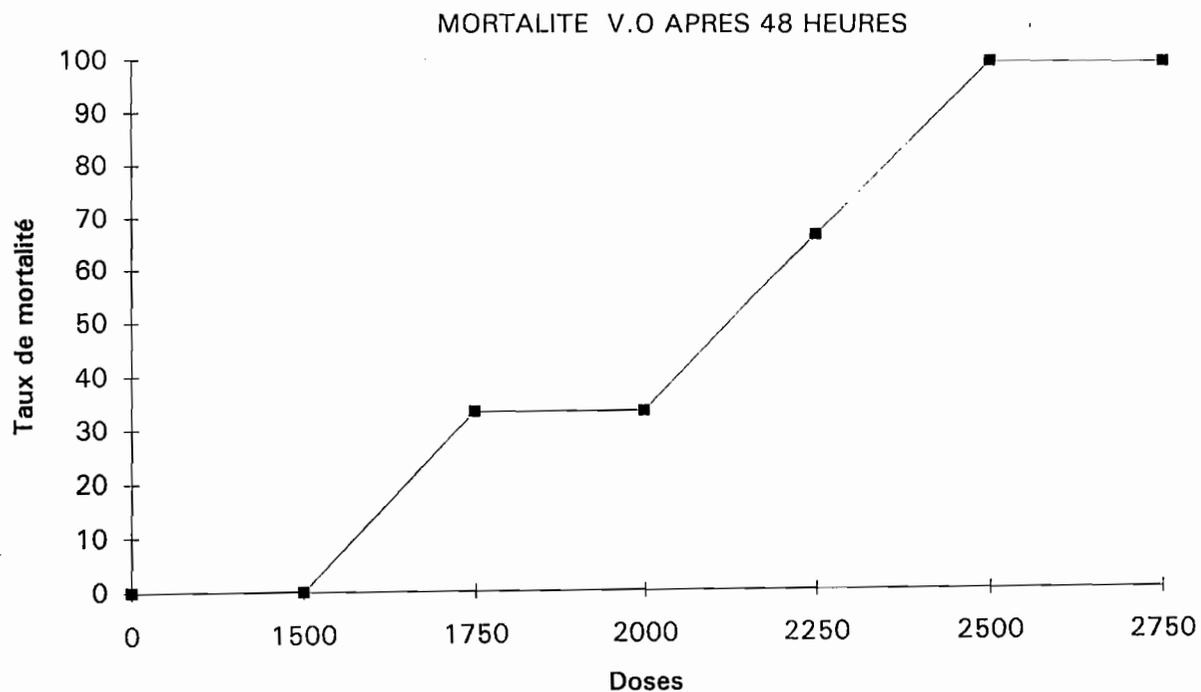
Dose mg/kg	Mortalité 48 heures	% Mortalité
125	0/6	0%
250	2/6	33,33
500	4/6	66,66
750	5/6	83,33
1000	6/6	100
1250	6/6	100

Courbe de Mortalité N°3

h) - Pourcentage de mortalité par Voie Orale après 48 heures

TABLEAU N°11

Dose mg/kg voie orale	Mortalité après 48 heures	% Mortalité
1500	0	0
1750	2/6	16,66
2000	2/6	33,33
2250	4/6	66,66
2500	6/6	100

Courbe de Mortalité N°4

Les courbes obtenues ont une forme en S caractéristique des courbes de toxicité. Elles présentent l'avantage de montrer de manière assez claire la valeur approchée de la dose maximale toujours tolérée et de la dose létale cent (DL100).

La valeur approchée de la DL50 est obtenue en choisissant la valeur 50% sur l'axe des ordonnées et de lui faire correspondre la dose correspondante sur l'axe des abscisses.

Considérons la courbe N°3 :

- De 0 à 125mg/kg la courbe se présente en plateau. Nous pouvons ainsi considérer que la dose maximale tolérée est au moins inférieure ou égale à 125 mg/kg.

- De 250mg/kg, nous avons un pourcentage non nul de morts, ce qui signifie que la dose maximale tolérée est inférieure à 250mg/kg.

Elle est donc comprise entre 125mg/kg et 250mg/kg tout en restant inférieure à 250mg/kg.

- A 1250mg/kg tous les animaux meurent. La courbe se présente en plateau, ce qui signifie que la DL100 est de 1250mg/kg.

- Entre 250mg/kg et 1250mg/kg la courbe peut être assimilée à une droite.

## **D - ANALYSE DES RESULTATS :**

La poudre de racines de *Vernonia kotschyana* est traditionnellement utilisée à raison de 5g environ à diluer dans un verre d'eau (n°8) 3 fois par jour (matin midi et soir). Cela correspond à 15g de poudre totale par jour.

Dans nos expérimentations pour la maîtrise des effets toxiques, nous sommes parti d'une fraction hautement active : extrait sec obtenu par épuisement de la poudre totale par l'eau. Cette fraction rassemble pratiquement la totalité des constituants (dont les saponosides) en laissant un marc résiduel de fibres végétales.

La toxicité qui ici est exprimée, permet de se placer en situation extrême indispensable à l'extrapolation et permet d'éviter toute surprise.

Un sachet de 200 grammes de poudre totale pour le traitement traditionnel en 13 jours correspond à 32,2g d'extrait. Le traitement journalier, 15g de poudre totale, équivaut à 2,415g d'extrait.

La DL50 par voie orale en 48 heures est de 2041,66mg/kg, ce qui équivaut pour un homme de 60 kg à 122499,6mg soit 50 fois la dose journalière exprimée en extrait aqueux séché ou 3,8 fois la dose administrée pendant un traitement de 13 jours.

La DL50 par voie i.p en 48 heures est de 458,33mg/kg, ce qui équivaut, pour un homme de 60kg à 274999,8mg soit 11,38 fois la dose journalière exprimée en extrait aqueux séché; elle cependant légèrement supérieure à la quantité totale d'extrait ingéré (per.os) en 13 jours.

Nous notons que, en 48 heures le rapport DL50 par voie orale sur DL50 par voie i.p est égal à 4,45.

Considérons la voie intraperitonéale qui est la plus toxique:

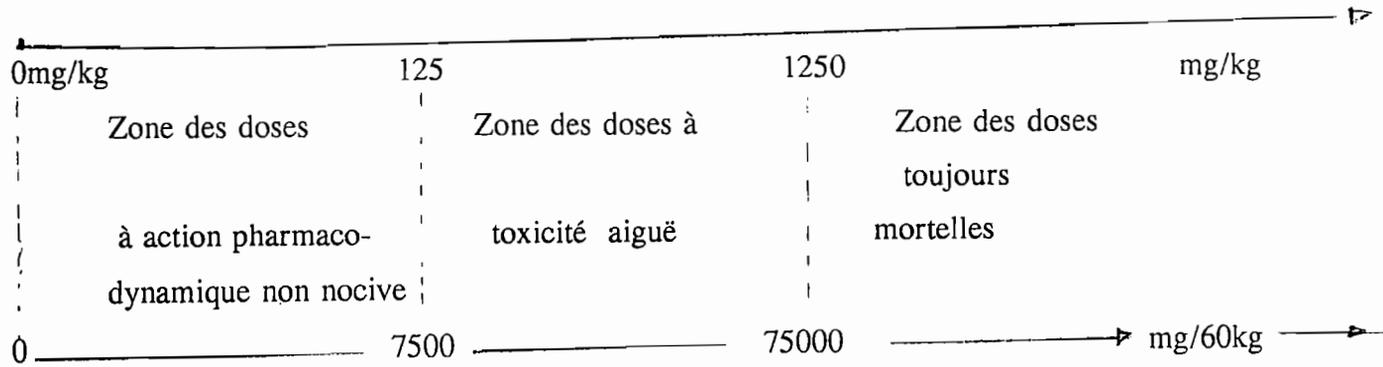
- La dose maximale tolérée est de 125 mg/kg de poids corporel.
- La dose journalière est de 2,415 g .
- De 0 à 125 mg/kg nous n'avons noté aucun changement de comportement des animaux.

Cette zone pourrait être appelée zone des doses à action pharmacodynamique non nocives. C'est donc dans cette zone qu'il faut chercher les doses thérapeutiques. Elle correspond pour un homme de 60kg à  $125 \times 60 = 7500\text{mg}$

- De 125 à 1250 mg/kg nous avons enregistré au moins un mort par lot. Nous sommes

donc dans une zone dangereuse.

- De 1250 mg/kg et plus, ces doses sont toujours mortelles Ainsi nous pouvons établir l'échelle suivante.



## CONCLUSION

Les observations lors de la détermination de la DL50

et l'analyse des résultats qui en découlent nous autorisent à accepter le Bouayé à la dose de 5 g de poudre totale 3 fois par jour soit 805mg d'extrait aqueux séché 3 fois par jour. Cette posologie est facilement réalisable à partir de l'extrait, soit sous forme de comprimés (2 comprimés de 400mg 3 fois par jour), soit sous forme de granulés.

Les études phytochimiques et pharmacologiques antérieures mettent en évidence la présence importante de saponosides et confirment l'activité anti-ulcère.

\* Sur le plan de la clinique: L'attention doit être portée sur les malades anémiés et en particulier les drépanocytaires (les saponosides sont connus hémolytiques).

\* Sur le plan de la toxicité : Les limites que nous avons trouvées permettent les posologies proposées.

\* La présentation du médicament compte tenu de ces limites de toxicité connues ne doit pas être en sachets unidoses de 200g de poudre totale mais multidoses de 5g pour limiter les risques de prise massive, notamment par les enfants.

La posologie proposée c'est à dire 805mg d'extrait 3 fois par jour ou 2415 mg par jour se situe dans la zone des doses non nocives pour un adulte. Pour les enfants de moins de 20kg la posologie doit être réduite de moitié

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 - \* Abdoulaye DOLO - 1992. Contribution à l'étude toxicologique des Plantes Médicinales au Mali. Thèse - Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie.
- 2 - \* ADJANOHOUE et COLL. Médecine traditionnelle et Pharmacopée: Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques en République populaire du Congo. ACCT pp 109 - 125
- 3 - André MAZER et Marc SANKALE. 1988. Guide de médecine en Afrique et Océan Indien . Edition N°1 p.501 EDICEF p.501
- 4 - \* BARBARA N.T. HIROSUKEY; TOM J.M; 1973. Sesquiterpènes lactones chemistry N.M.R and plant distribution; P.123.
  
- 5 - \* BERHAUT.J - 1974. Flore illustrée du Sénégal T. II
- 6 - \* BURKILL H.M. 1986. The use ful plants of West Tropical Africa. Vol.I 2e édition PP. 500 - 515
- 7 - \* Catalan et Coll 1986. Sesquiterpènes lactones and other constituents of Vernonia mollissima and Vernonia squamulosa. Anwers.
- 8 - \* CHIAKA DIAWARA - 1988. Contribution à l'étude botanique phytochimique et Galénique d'une plante de la pharmacopée malienne. Le << buayé >> ou Vernonia Kotschyana sch Bip (Asteraceae). Thèse: Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie. p - 19. 20.
  
- 9 - \* Dragstedt (A.) et lang (E) - 1957. Annales pharmaceutiques Françaises n° 11 Novembre 1957
  
- 10 - \* DRUG.Information for the health care profession U.S.A . 1994 Vol1 14th édition pp 500-512
- 11 - \* FOUET.P .1983. Gastro-entérologie - Edition Masson

- 12 - \* GANJIAN I. KUBO.I & FLUDZINSKI P. 1983. Insect antifeedant elemanolide lactones from Vernonia amygdalina. Phytochemistry 22, 2525 - 2526
- 13 - \* KERHARO.J.1974 La pharmacopée sénégalaise traditionnelle. Plantes médicinales et toxiques. Editions Vigot FRERES, Paris p- 232.
- 14 - \* Kupchan S.M, HEMINGWAY, WERNERD & KARIM.A - 1986. Vernodaline and Vernomygdin, two new cytotoxic sesquiterpene lactone from Vernonia amygdalina Del J. Org chem 34, 3908 - 3911
- 15 - \* Kupchan S.M.1987. Vernolepin a novel sesquiterpene dilactone tumor inhibitor from Vernonia hymenolepis. A. Rich J. Org. Chem 34, 3903 - 3908
- 16 - \* Laekeman. G. 1988. Isolation and pharmacological study of vernolepin and Eugenol Antwerpen p.p 70-78
- 17 - \* MARIKO. M. 1989. Etude de l'activité du "TERENIFOU" écorce du tronc de Pteleopsis suberosa ENGL et DIELS (combretaceae) Dans le traitement des ulcères gastroduodénaux. Thèse Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie
- 18 - \* Odette FOUSSARS - BLANPIN - 1981. Diverses modalités expérimentales pour la détermination de la toxicité aiguë Laboratoire du pharmacodynamie de l'U.E.R des Sciences pharmaceutiques B.P Tours - FRANCE
- 19 - \* Perrot.E. Matières premières usuelles du règne végétal. Tome II Masson somme CI P. 2219. P: 2291 - 2219
- 20 - \* PLEINARD J.F - 1979. Saponosides de Panax ginseng. Plantes médicinales et phytothérapie. T. 13 N° 1 P.5
- 21 - \* Ragusa S., SANOGO R1., Germano M.P, LanK L2, De Pasquale R. CARATTERIZZAZIONE MORFOLOGICA.DI. 1992. (Université de Messine - Comité Scientifique INRSP)

22 - \* RUSTAIYAN.A NAZARIANS L. - 1979. Hirsutolide: a sesquiterpene lactone from *Vernonia cognata* Fitoterapia volume L; N° 6; P. 243.

23 - \* Rwangobo P.C (1986). Recherche des substances chimiques susceptibles de justifier l'activité biologique de quelques plantes utilisées en médecine traditionnelle Rwandaise. Ph.D thèse, Université of Antwerp p - 221 - 272

24 - \* TOUBIANA R. & GAUDEMER A. 1967. Structure du vernolide, novel ester sesquiterpenique isolé de *Vernonia colorata*. Tetrahedron letters 4, 1333 - 1336

25 - \* TOUBIANA R. MOMPON B. HO.C.M & TOUBIANA M.J 1973. Isolement du Vernodalin et du Vernolepin à partir de *Vernonia guineensis*; authenticité du squelette elemene phytochemistry 14, 775 - 778.

26 - \* TRAORE.I; NEBOUT.M 1983. Préparation de la nourriture des souris d'expérimentation à partir des matières premières locales en pays tropicaux.

Acta le Prologica 2ème édition p54

27 - \* TOURE B. 1988. Evaluation de l'efficacité thérapeutique d'une recette traditionnelle améliorée "Le GASTROSEDAL". Dans le traitement des gastrites thèse Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie.

28 - \* Annexe I du Journal officiel des communautés européennes n° C 355/7 - 9 du 31-12-80. Etude de la toxicité par administration unique d'un nouveau médicament en vue de l'AMM.

29 - \* Pharmacopée Africaine 1988 .(Méthodes générales d'analyses)

Volume 2 - 1ère édition p.203

30 - Physiologie Pharmacologie Thérapeutique animales.

2e ed. 1981

Maloine S.A ed PARIS

## SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens, et de mes condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et 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 les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

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

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

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

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

**ANNEXES**

**CARACTERISTIQUES DE L'ESPACE UTILISEE**  
**Souche: OF1 (Onçin de France - souche 1)**  
**[35]**

Régime	Omnivore
Poids	20g
Volume maximum d'une prise de sang	0,5ml
Fécondité	+
Rapidité reproduction	++
Maniabilité	+
Disponibilité	++
<u>Utilisation:</u>	
Toxicité aiguë	+
Toxicité à terme	+
Toxicité foetale	+
Toxicité peri et post-natale	+
Mutagénèse	+
Cancérogénèse	

**PHYSIOLOGIE**

Température corporelle ..... 37°  
 Rythme cardiaque.....609 (480-738)  
 (Battements par Mn)

Rythme respiratoire .....154 (84-230)  
 (Respiration par Mn)

Durée de vie en laboratoire .....1<sup>1/2</sup> - 2<sup>1/2</sup>  
 (12 mois pour les souches à tumeurs)

Volemie.....60 - 70  
ml/kg  
Pression artérielle.....95 - 125  
(mm Hg)

### ENTRETIEN ET CROISSANCE

Temperature ambiante.....19 - 21 °c  
Eclaircement H.....12 - 400  
lux//m<sup>2</sup>  
Consommation de nourriture  
en fonction du poids en g(a) .....(a) (b)  
en g aliment sec par jour (b) .....10 - 20 4 - 6  
Consommation d'eau ml/j 25 6 - 10  
Gain poids moyen g/j

25 0,78

25 1

### FORMULE NUTRIMENTAIRE [27]

Pour 5 kg d'aliment

Farine de maïs	2,5 kg
Pâte d'arachide	1 kg
Son de mil	875 g
Lait en poudre	350 g
Farine de poisson	150 g
Feuilles de salade sechée	100 g
Sel de cuisine	25 g

## SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens, et de mes condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et 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 les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

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

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

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

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

## SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens, et de mes condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et 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 les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

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

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

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

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

Nom : KEITA

Prénoms : Ibrahim

Titre de la thèse :

Contribution à l'étude de la toxicité du "Bouaye" : Poudre de tubercule de *Vernonia kotschyana* Sch.Bip (Asteraceae) utilisée dans le traitement des ulcères gastro - duodénaux.

Année : 1993 - 1996

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie

Secteur d'intérêt : Toxicologie

Résumé : L'objectif principal de ce travail était de déterminer la DL50 (dose létale cinquante) de l'extrait aqueux du tubercule de *Vernonia kotschyana* Sch. Bip (Asteraceae) par la méthode de Karber et Behrens et de déterminer si la dose de 15 g par jour de poudre peut être acceptée.

Le matériel animal est constitué de souris de souche OF1. Nous avons utilisé deux voies d'administration la voie orale et la voie intrapéritonéale. Les résultats sont les suivants :

DL50 i.p = 458,33 mg/kg

DL50 v.o = 2041,66 mg/kg

Le rapport DL50 v.o sur DL50 i.p est égal à 4,45.

La dose de 15 g de poudre de tubercule peut être acceptée.

Mots clés : DL50, Bouaye, saponoside, Karber et Behrens, toxicité.