

UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES

ANNEE 2003

N°



**MÉMOIRE  
DE DIPLOME D'ETUDES APPROFONDIES EN BIOLOGIE ANIMALE  
(DEA)**

**Présenté par**

**Modou Oumy KANE**  
Docteur en pharmacie  
ancien interne des hôpitaux de Dakar

**Sujet**

**ETUDE DE L'ACTIVITE CHOLÉRÉTIQUE D'UN DECOCTE DE  
*COMBRETUM MICRANTHUM* ( KINKELIBA) SUR DES RATS DE  
SOUCHE *WISTAR***

Soutenu le 28 juin 2003 à 10H devant la commission d'examen :

**Président : Omar Thiom THIAW** Professeur

**Membre : Aminata Sall DIALLO** Maître de Conférence agrégé

**Cheikh Tidiane BA** Maître de Conférence agrégé

Travail effectué dans le laboratoire de Physiologie et Pharmacologie de la Faculté de  
Médecine et Pharmacie de Dakar

# Remerciements

Au Pr Aminata Sall Diallo

Au Pr Babacar Faye

Au Dr Amadou Moctar Dièye

A Birame Faye

A Alioune Faye

A Mr Békéty

A tout le personnel du laboratoire de Physiologie/ Pharmacologie de la faculté de Médecine et Pharmacie de l' UCAD

A tout le personnel du laboratoire de Pharmacognosie

# Dédicaces

## **Je dédie ce travail :**

A Allah Le Tout Puissant, Le Miséricordieux !

A Son Prophète Mohamed (PSL)

A Son Fidèle serviteur Cheikh Ahmadou Bamba

A mon oncle et guide Serigne Abdoul Khadim Mbacké (in mémorium)

A mes grands-parents (in memoria)

A mon père et à ma mère

A ma femme Yacine

A ma fille Maty

A Baye Serigne Samb

A tous mes oncles et tantes

A mes frères et sœurs

A tous mes amis d'enfance et de promotion

**A nos maîtres et juges**

***A notre maître et président de jury Pr Omar Thiom Thiaw***

*Vous nous faites un grand honneur en présidant ce jury malgré vos nombreuses préoccupations.*

*Par vos qualités scientifiques, professionnelles et humaines, vous avez su être un maître très respecté de vos étudiants.*

*Veillez croire cher maître à nos très sincères sentiments d'admiration et de respect.*

***A notre maître et directeur de recherche Pr Aminata Sall Diallo***

*Nous vous remercions de nous avoir guidés de la manière la plus dévouée au cours de la réalisation de ce travail.*

*Durant toutes ces années passées ensemble, nous avons su apprécier votre disponibilité sans faille, votre abnégation et votre rigueur scientifique indéfectible, le tout sur un fond d'affectivité et de compréhension qui ont fini de faire de vous non plus un simple maître pour nous, mais une véritable mère.*

*Tout en espérant n'avoir pas déçu votre attente, nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.*

***A notre maître et juge Pr Cheikh Tidiane Ba***

*Nous avons été très touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de figurer parmi les membres de notre jury.*

*Plus qu'un honneur, c'est une joie pour nous de vous compter parmi nos juges et de profiter de vos compétences.*

*Nous vous prions cher maître, d'accepter nos vifs remerciements et notre profonde gratitude.*

# *Sommaire*

# SOMMAIRE

Pages

INTRODUCTION

3

## RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

A-RAPPEL SUR LE FOIE ET LA SECRETION BILIAIRE

4

I-ANATOMIE DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES

4

II- COMPOSITION, FORMATION ET SECRETION DE LA BILE

5

II-1-COMPOSITION DE LA BILE

5

II-1-1-CONSTITUANTS ORGANIQUES

5

a)LES ACIDES BILIAIRES

5

b)AUTRES CONSTITUANTS ORGANIQUES

6

II-1-2-CONSTITUANTS INORGANIQUES

6

II-2-FORMATION ET SECRETION DE LA BILE

7

II-2-1-TRANSPORT DES ACIDES BILIAIRES

7

a)CAPTATION

7

b) TRANSPORT INTRACELLULAIRE

8

c)TRANSPORT CANALICULAIRE

8

II-2-2-TRANSPORT DES AUTRES CONSTITUANTS DE LA BILE

8

II-2-3-PHENOMENE D'ABSORPTION

8

II-2-4-PHENOMENE DE SECRETION

8

II-3-VARIATION DE LA SECRETION BILIAIRE

9

II-3-1-HYPERCHOLERESSES

9

II-3-2-CHOLESTASES

9

a) Définition

9

b)PHYSIOPATHOLOGIE DES CHOLESTASES

9

c)MODELES ANIMAUX DE CHOLESTASE

10

B-RAPPELS SUR LE COMBRETUM MICRANTHUM (KINKELIBA)

12

I-BOTANIQUE

12

I-1- PLACE SYSTEMATIQUE DES COMBRETACEES

12

I-2-REPARTITION GEOGRAPHIQUE ET HABITAT

12

I-3-DESCRIPTION DE LA PLANTE

12

I-4- DESCRIPTION DE LA DROGUE

12



II- ETUDE CHIMIQUE	13
III- MODES DE PREPARATION DU KINKELIBA	15
VI- PHARMACOLOGIE	15

## TRAVAUX PERSONNELS

I-MATERIEL ET METHODES	16
I-1- CADRE DE L'ETUDE	16
I-2- MATERIEL	16
I-2- 1) LE MATERIEL VEGETAL : PREPARATION DU DECOCTE DE FEUILLES DE KINKELIBA	16
I-2-1-1- ORIGINE	16
I-2-1-2- BROYAGE	16
I-2-1-3- DECOCTION	16
I-2-2- LES ANIMAUX	16
I-2-3- LE MATERIEL DE LABORATOIRE	17
I-2-3-1- MATERIEL CHIRURGICAL	17
I-2-3-2- AUTRES MATERIELS	17
I-2- METHODES D'ETUDE	18
I-2-1- ETUDE DE L'EFFET DE <i>COMBRETUM MICRANTHUM</i> SUR LA SECRETION BILIAIRE	18
I-2-1-1- PRINCIPE	18
I-2-1-2- MISE AU POINT D'UN MODELE DE CHOLESTASE	18
I-2-1-3- MISE EN EVIDENCE DE L'EFFET DE COMBRETUM MICRANTHUM SUR LES RATS	20
a) EFFET DE DIFFERENTES DOSES DE KINKELIBA SUR LE DEBIT BILIAIRE	20
b) ADMINISTRATION AUX RATS SAINS	20
c) ADMINISTRATION AUX RATS CHOLESTATIQUES	20
I-2-1-4- ANALYSE QUANTITATIVE DE LA BILE	21
I-2-1-5- ANALYSES DES RESULTATS	21
II- RESULTATS	22
II-1- LE MODELE DE CHOLESTASE	22
II-2- LES ANIMAUX	22
II-3- ETUDE DE L'EFFET DE <i>COMBRETUM MICRANTHUM</i> SUR LA SECRETION BILIAIRE	24
II-4- RESULTATS COMPARES DES DIFFERENTS LOTS	26
DISCUSSION ET CONCLUSION	30
BIBLIOGRAPHIE	32

# *Introduction*

## **INTRODUCTION**

De nombreuses maladies du foie et des voies biliaires sont accompagnées de cholestase. Ce syndrome de cholestase peut être le résultat d'une atteinte hépatocytaire non spécifique, virale ou bactérienne.

Les problèmes posés par ces cholestases sont d'ordre thérapeutique, l'efficacité des médicaments disponibles à l'heure actuelle étant très limitée.

Cependant certaines plantes de la pharmacopée sénégalaise semblent donner des résultats encourageants. C'est le cas du kinkéliba dont l'étude que nous nous proposons de faire a pour but de mettre en évidence les effets sur la sécrétion biliaire de rats sains et de rats rendus cholestatiques.

Notre travail consistera à :

- 1- exposer dans la première partie les données bibliographiques sur la sécrétion biliaire et la physiopathogénie des cholestases et sur la pharmacognosie du kinkéliba.
- 2- étudier dans une seconde partie l'effet de l'extrait aqueux des feuilles du *Combretum micranthum* sur la sécrétion biliaire de rats sains et de rats rendus cholestatiques.
- 3- discuter les résultats obtenus avant de livrer nos conclusions

*Rappels  
bibliographiques*

## **A-RAPPELS SUR LE FOIE ET LA SECRETION BILIAIRE**

Le foie exerce une fonction exocrine qui est la sécrétion biliaire. Une fois élaborée par les hépatocytes, la bile est conduite vers la vésicule biliaire ou le duodénum par les voies biliaires. Dans le duodénum, la bile joue un rôle de premier plan dans la digestion des lipides et des vitamines liposolubles.

### **I-Anatomie du foie et des voies biliaires [28,56]**

Le foie est une glande volumineuse et très vascularisée. Il reçoit deux gros vaisseaux que sont la veine porte et l'artère hépatique. La veine porte apporte au foie le sang veineux recueilli dans la portion sous diaphragmatique du tube digestif, le pancréas et la rate. L'artère hépatique se divise en plusieurs branches au niveau du hile donnant ainsi des rameaux interlobulaires.

La veine porte et l'artère hépatique conduisent le sang au lobe hépatique. Ce même sang se jette dans la veine cave supérieure. Le foie comprend plusieurs lobules juxtaposés, à facettes polyédriques séparées par un tissu conjonctif. Les lobules sont traversés par une veine centolobulaire autour de laquelle s'organisent les cellules hépatiques en lamelles du centre vers la périphérie. Entre les lames circulent les capillaires sanguins qui convergent vers la veine centolobulaire et les canalicules biliaires qui transportent la bile sécrétée par les cellules hépatiques vers l'espace porte, à la périphérie des lobules.

Les canalicules biliaires convergent pour former les canaux biliaires interlobulaires qui à leur tour s'unissent pour donner un canal unique : le canal hépatique. Le canal hépatique se réunit avec le canal cystique qui provient de la vésicule biliaire pour former le canal cholédoque. Ce dernier atteint le duodénum et s'ouvre dans l'ampoule de Vater.

La sécrétion biliaire fait appel aux caractères bipolaires de l'hépatocyte qui reçoit des constituants plasmatiques au pôle sinusoïdal et rejette de la bile au pôle biliaire, l'ensemble réalisant un système ternaire sinusoïde-hépatocyte-calicule.

## **II- Composition, formation et sécrétion de la bile [2,25,27,56]**

La bile est une solution isotonique constituée de composés organiques et inorganiques.

Elle est sécrétée par les hépatocytes dans les canalicules biliaires et est modifiée dans les voies biliaires et la vésicule biliaire.

Les mécanismes cellulaires de sa sécrétion font appel aussi bien aux hépatocytes qu'aux cellules biliaires.

### **II-1- Composition de la bile**

La bile est une solution dans laquelle l'eau représente 90-95%. On y retrouve des composés organiques et des composés inorganiques.

#### **II-1-1-Constituants organiques**

##### **a) Les acides biliaires [28,56]**

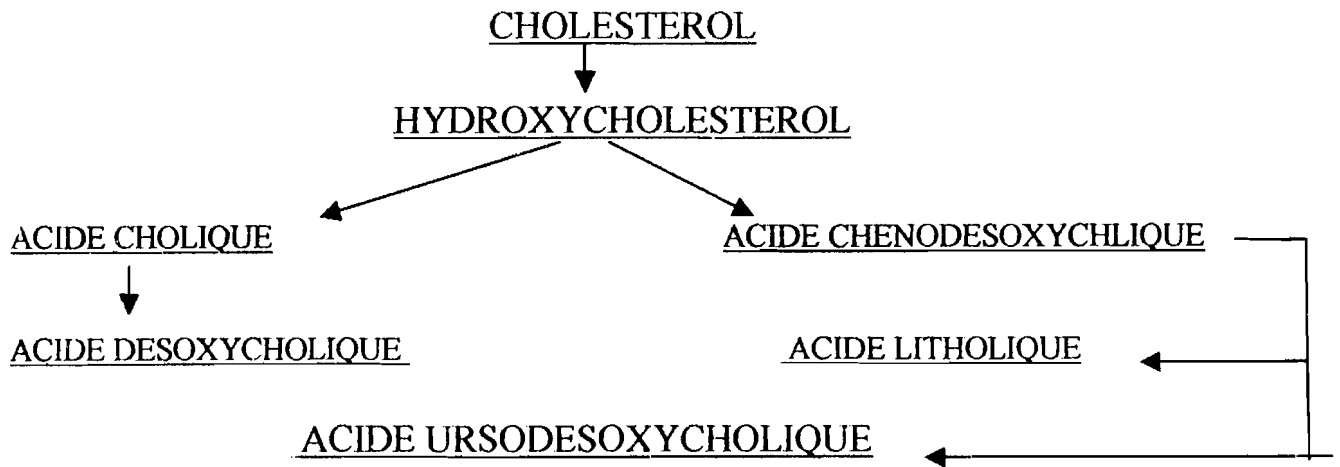
Ce sont des composés stéroïdes synthétisés par les hépatocytes à partir du cholestérol.

Les acides biliaires principaux des mammifères sont tous des dérivés hydroxyles d'un noyau commun, l'acide 5 bêta cholanoïque.

Les deux principaux acides biliaires dits primaires sont :

- l'acide cholique
- l'acide lithocholique

Ces acides biliaires sont sécrétés dans la bile après avoir été conjugués sous l'action d'une acétyltransférase, principalement à la glycine chez l'homme, ou à la taurine chez le rat par exemple.



**Figure 1 : Synthèse des acides biliaires [56]**

Dans l'intestin ils sont métabolisés par l'action de bactéries en acides biliaires secondaires. Après une 7 alpha déshydroxylation, l'acide cholique est transformé en acide désoxycholique ; et l'acide chénodésoxycholique en acide litholique qui est très impliqué dans le débit biliaire dépendant des acides biliaires.

Les acides biliaires décrivent une circulation entérohépatique . Une fois présents dans l'intestin, ils sont réabsorbés en partie par un mécanisme de transport actif situé dans l'iléon. Cependant, d'autres parties du tube digestif (jéjunum et le colon ) interviennent dans la réabsorption de façon passive.

La synthèse des acides biliaires est régulée par un mécanisme de rétro-contrôle (feed-back ).

### **b) Autres constituants organiques [56]**

Ces composés sont :

- les pigments biliaires ;
- le cholestérol
- les phospholipides
- les protéines (albumines, glycoprotéines et immunoglobulines A)

### **II-1-2- Constituants inorganiques [48]**

Les composés inorganiques sont principalement des ions dérivés du plasma ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  ).

La concentration en  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  dans la bile est supérieure à celle du plasma, contrairement à la concentration en  $\text{Cl}^-$ .

Cependant, la composition de la bile est variable. La bile initiale sécrétée dans le canalicule parcourt les ductiles biliaires, les canaux interlobulaires et les voies biliaires intrahépatiques avant d'atteindre la vésicule biliaire où elle est concentrée. A ce niveau, les 90 % de l'eau sont résorbés, ce qui permet de mettre en évidence des différences essentielles entre la bile canaliculaire et la bile vésiculaire.

## **II-2- Formation et sécrétion de la bile [25,27]**

Les principaux mécanismes responsables de la formation et de la sécrétion biliaire sont :

- le transport des acides biliaires ;
- le transport des autres composés ;
- les phénomènes d'absorption ;
- les phénomènes de sécrétion.

Ces mécanismes sont assurés par les hépatocytes pour le transport des acides et les cellules biliaires par l'absorption des acides biliaires et la sécrétion des bicarbonates.

### **II-2-1- Transport des acides biliaires [27]**

Ce transport comprend 3 étapes :

- le transport basolatéral ;
- le transport intracellulaire ;
- le transport canaliculaire ou sécrétion

#### **a) Captation [46]**

Les hépatocytes captent les acides biliaires du compartiment sanguin sinusoidal (transport basolatéral ) et cheminent vers le canalicule biliaire dans lequel ceux-ci sont transportés (transport membranaire ). Ce transport vectoriel des acides biliaires s'effectue contre des concentrations défavorables et nécessite des systèmes de transports actifs au niveau des membranes du domaine basolatéral apical de l'hépatocyte.

Les acides biliaires sont jusqu'à cent fois plus concentrés dans le canalicule que dans le cytosol hépatocytaire et leur transport entraîne un flux osmotique d'eau contribuant à une partie importante de la sécrétion biliaire basale dans la plupart des espèces.



### **b)Transport intracellulaire [26,53]**

Après la captation par la membrane sinusoidale, les acides biliaires sont liés à des protéines cytosoliques, puis diffusent vers le canalicule biliaire. Plusieurs protéines de liaison ont été identifiées chez le rat et chez l'homme :

- la protéine Y
- la protéine Y'
- la protéine FABP (Fatty Acid Binding Protein )

### **c) Transport canaliculaire [51]**

Le système de transport canaliculaire des acides biliaires a été identifié sous la forme d'une protéine de 100 Kd qui après reconstitution dans des liposomes est capable d'induire le transport électrogénique des acides biliaires.

#### **II-2-2- Transport des autres constituants de la bile [55]**

En dehors des acides biliaires, d'autres constituants de la bile sont soumis à un système de transport qui leur permet de se retrouver dans la bile finale.

Parmi ces constituants, il y a le glutathion et les électrolytes ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ) qui seraient responsables de la sécrétion biliaire indépendante des acides biliaires.

Ce transport est actif pour le glutathion et passif pour les ions.

#### **II-2-3- Phénomènes d'absorption [45,55]**

L'épithélium biliaire intrahépatique absorbe de l'eau et des électrolytes, des acides biliaires et du glucose.

#### **II-2-4- Phénomènes de sécrétion [14,27]**

Trois mécanismes de sécrétion ont été proposés :

- Une sécrétion vésiculaire qui se fait par exocytose de vésicules cytoplasmiques existant en grand nombre dans les cellules biliaires à l'état basal ;
- Un échange  $\text{H}^+ / \text{HCO}_3^-$  au niveau de la membrane apicale des cellules biliaires où un échangeur  $\text{H}^+ / \text{HCO}_3^-$  a été mis en évidence ;

- le rôle d'un canal chlore qui pourrait jouer un rôle déterminant dans la régulation du transport translatéral d'eau et du volume cellulaire en permettant l'afflux des ions  $\text{HCO}_3^-$ .

Dans les conditions physiologiques, ces différents processus assurent chez l'homme une production journalière de bile de l'ordre de 650 ml, avec une sécrétion dépendante des acides biliaires d'environ 0,17 ml/min et une sécrétion ductulaire et canalaire de 0,11 ml/min.

Cependant, nous pouvons observer des modifications du débit biliaire dans certaines circonstances.

## **II-3- Variations de la sécrétion biliaire**

### **II-3-1- Hypercholérèse [2,16,25, 54]**

Elles sont définies comme une augmentation de débit biliaire.

La sécrétion biliaire peut être augmentée par :

- L'activité osmotique des acides biliaires tels que l'acide ursodésoxychlique qui ont un pouvoir cholérétique nettement plus élevé que leurs analogues physiologiques lorsqu'ils sont perfusés à fortes doses ;
- La prolifération des néoductules biliaires : une telle prolifération peut être observée dans certaines formes de cirrhoses biliaires secondaires chez l'homme ou dans certaines cirrhoses toxiques induites chez l'animal ;
- L'augmentation de la perméabilité des jonctions intercellulaires : cette augmentation de perméabilité entraîne le passage de substances osmotiquement actives vers le canalicule biliaire avec une augmentation du débit biliaire.

### **II-3-2- Cholestases**

#### **a) Définition**

Par le terme cholestase, on désigne une diminution ou un arrêt du débit biliaire hépatocytaire ou canaliculaire.

#### **b) Physiopathologie des cholestases**

**[15,23,24,36]**

La physiopathologie fait intervenir des mécanismes multiples et encore mal connus. On peut distinguer :

- la cholestase extrahépatique qui est due à une obstruction des voies biliaires extrahépatiques en particulier le canal cholédoque ;
- la cholestase intrahépatique qui est due soit à une obstruction des voies biliaires intrahépatiques (cirrhose), soit à une altération des mécanismes de la sécrétion hépatocytaire ;
- les mécanismes par altération hépatocytaire qui sont dus soit à :
  - une inhibition de la  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase , par exemple par les oestrogènes, la chlorpromazine ou les stéroïdes alkylés en C17 ;
  - une altération du cytosquelette : une interférence avec les microfilaments (par la phalloïdine ou la cytochalasine B) ou avec les microtubules (par la colchicine ou la vinblastine) ;
  - une augmentation de la perméabilité paracellulaire : l'administration d'oestrogènes augmente la perméabilité de la voie paracellulaire, de ce fait, il a été proposé que des substances normalement sécrétées par l'hépatocyte dans les canalicules (les acides biliaires ou la bilirubine) pourraient régurgiter, entraînant de l'eau ;
  - une altération du calcium intracellulaire : les acides biliaires monohydroxylés comme l'acide lithocholique et ses conjugués induisent une augmentation du calcium intracellulaire en perméabilisant de façon spécifique le pool de calcium du réticulum endoplasmique ;
  - une précipitation de certains acides biliaires peu solubles comme le tauroolitholate et le taurocholénate dans la canalicule entraînant une obstruction canaliculaire.

### **c) Modèles animaux de cholestase(34)**

Les modèles animaux de cholestase sont nombreux. Dans le tableau qui suit se trouvent différents modèles avec leurs mécanismes respectifs.

**Tableau I : Mécanisme cellulaire des cholestases**

<b>Mécanisme</b>	<b>Modèle animal</b>
Altération de la composition lipidique de la membrane cytoplasmique ↓	Œstrogènes Chlorpromazine <i>Tétrachlorure de carbone</i> Acides biliaires monohydroxylés
Diminution de la fluidité membranaire ↓	Hypothyroïdie
Diminution de la Na <sup>+</sup> /k <sup>+</sup> /ATPase ; des échanges Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> ; de la captation des acides biliaires ; de l'excrétion des acides biliaires ↓	Endotoxines Protoporphyrine Insuffisance surrénale
Dysfonctionnement des microtubules ↓	Colchicine
Diminution du transport transcellulaire ( vésicules ) ↓	Chlorpromazine Phorbol esters
Dysfonctionnement des microfilaments ↓	Phalloïdine Cytocalasine B Chlorpromazine Noréthandrolone
Augmentation de la perméabilité biliaire(jonction serrée ou membrane canaliculaire) ↑	Œstrogènes <i>Tétrachlorure de carbone</i> Acide biliaire monohydroxylés Ligature des voies biliaires
Obstruction biliaire ↑	Ligature des voies biliaires
Précipitation dans les ductules ↑	Acides biliaires monohydroxylés Protoporphyrine Chlorpromazine

## **.B- Rappels sur le Combretum micranthum ( kinkeliba )**

### **I- Botanique [20,31]**

#### **I-1- Place systématique des Combrétacées**

Les Combrétacées appartiennent :

- au règne végétal
- à l'embranchement des Spermaphytes
- au sous-embranchement des Angiospermes
- à la classe des Dicotylédones
- à la sous-classe des Dialypétales
- à la série des Caliciflores
- à l'ordre des Myrtales

#### **I-2- Répartition géographique et habitat[40,39,11]**

Arbuste qui existe un peu partout au Sénégal. Il est très répandu de la Casamance maritime au fleuve Sénégal. Il forme des peuplements sur les plateaux de Thiès. Il existe autour des mares du Sahel, dans les ravins, les galeries soudaniennes, les rebords des carapaces ferrugineuses dans les forêts guinéennes.

Toutefois, dans certaines zones de ces régions, il est presque inexistant ou très sporadique.

#### **I-3- Description de la plante [40,3,47,30,12,29,33]**

Port : il s'agit d'un arbuste buissonnant ou sarmenteux pouvant atteindre 15 à 20 en élançant les branches des arbres.

Feuilles : elles sont simples, opposées, ovales, cunées à la base, acuminées au sommet avec 5 paires de nervures latérales. Elles ont une innervation pennée.

Fleurs : les fleurs sont blanches, petites et en épis.

Fruits : c'est un fruit à 4 ailes couvertes d'un puberulum écailleux, ferrugineux de 1,5 cm de large.

#### **I-4- Description de la drogue**

Feuilles : elles sont d'aspect verdâtre parfois décoloré et l'aspect devient marron lorsqu'elles sont sèches (du à l'oxydation et à la polymérisation des tanins catéchiques et catéchols )

Ces feuilles sont souvent fixées sur leur branche et plusieurs branches munies de leurs feuilles sont rattachées par la paille.

Racines : les racines sont sous forme de fagots constitués de 3 ou 4 morceaux de racines de 15 à 20 cm de long, de couleur marron foncé.

Poudre de racines : la poudre de racines est fine et de couleur marron foncé.

Poudre de feuilles : c'est une poudre fine de couleur verdâtre ou marron ou parfois vert et marron.

## **II- Etude chimique**

Nous allons présenter cette étude chimique sous forme de tableau comportant 3 parties : les parties utilisées; les constituants qui s'y trouvent; les références bibliographiques.

**Tableau II : Composition chimique du *Combretum micranthum***

<b>Parties utilisées</b>	<b>constituants</b>	<b>références</b>
<b>feuilles</b>	<p>- Flavonoïdes : vitexine et saponarétine            Vitexine(C<sub>21</sub> H<sub>20</sub> O<sub>10</sub>) = 8-C-β-D glucopyranosyl apigénine-12</p> <p>Apigénine=4,5,7 Trihydroxy flavone            Saponarétine= 6-C-B-D-glucopyranosyl apigénine-15</p> <p>-Bases amines quaternaires : combretine            A et B            (formule générale)=C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub></p> <p>-Acide gallique libre et combiné            -Tanins catéchiques et catéchols            -Acides organiques : acides malique, citrique, oxalique, tartrique, glycérique            prédominance : acides palmitiques, oléiques, linoléiques</p> <p>Matières minérales : sels (chlorures, sulfates, phosphates, nitrates) calcium, magnésium, sodium, potassium, sorbitol, mannitol, et m-inositol</p>	<p>[37] [7]</p> <p>[41,40]</p> <p>[37,8]</p> <p>[7]</p>
<b>Ecorces</b>	-Alcaloïdes	[49]
<b>Racines</b>	<p>- Flavonoïdes            - Tanins catéchiques et catéchols</p>	[40,41]

### **III-Modes de préparation du kinkéliba [8,9,6]**

Les feuilles sont les parties les plus utilisées, elles sont habituellement utilisées en décoction ou en infusion.

Cependant dans certaines régions d'Afrique, il n'est pas rare de voir utiliser la poudre de racine de kinkéliba mélangée à du miel ou à du beurre de karité.

### **IV- Pharmacologie[1,11,17,39,38,42,21,32,9,33,51,6,18,19,40,41,4]**

Le kinkéliba est inscrit à la pharmacopée française depuis 1937

Les feuilles du fait de leurs propriétés diurétiques, cholagogues et cholérétiques sont connues de tous les Africains

Elles sont fébrifuges, toniques, anti-diarrhéiques et aussi employées dans les troubles dyspeptiques.

Le kinkéliba est également utilisé contre la toux, les bronchites, le paludisme, la fièvre bilieuse hématurique et toutes les affections hépto--biliaires. Les feuilles additionnées d'écorces de racines de *Salvadora persica*, sont considérées comme anti-blennorragiques et anti- rhumatismales.

La tisane de feuilles fraîches se donne avec du miel ou du sucre contre le rhume.

La décoction des feuilles sèches sert à soigner la gale.

La poudre d'écorce dissoute dans de l'huile de palme, ou mélangée au beurre de karité est employée en massage dans les contusions et les entorses.

La décoction de racine est vermifuge. Elle sert aussi d'antiseptique pour laver et soigner les plaies.

On l'utilise parfois en association avec *Guiera senegalensis* dans le traitement du béri-béri ou avec d'autres plantes comme *Zizyphus micronata* dans le traitement de la lèpre.

La décoction des feuilles sèches de kinkéliba et *Jatropha curcas* est utilisée dans le traitement de l'asthme.



# *Travaux personnels*

# *Matériel et méthodes*

## **I-Matériel et Méthodes**

### **I-1- Cadre de l'étude**

Notre étude a été réalisée au laboratoire de Physiologie / Pharmacologie / Pharmacodynamie de la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar.

### **I-2-Matériel**

**I-2-1-Le Matériel végétal : Préparation du décocté de feuilles de kinkéliba**

#### **I-2-1-1-Origine**

Les feuilles de kinkéliba sont achetées au marché Tiléne de Dakar. Elles sont originaires du village de Dondon dans la région de Fatick. Les feuilles fraîches ont été séchées au soleil pendant deux à trois semaines.

#### **I-2-1-2-Broyage**

Le broyage est la réduction d'un solide en plus petites particules. Dans cette étude, nous avons utilisé un broyeur à dents ou à pointes. Le produit à broyer est déchiqueté par passage entre deux plaques métalliques hérissées de pointes ou dents disposées en cercles concentriques autour de l'axe de rotation. L'une des plaques est fixe et l'autre tourne à grande vitesse. Un tamis à la sortie permet la rétention des grosses particules.

#### **I-2-1-3-Décoction**

Nous avons choisi la décoction dans l'eau car elle se rapproche de la méthode traditionnelle d'utilisation du kinkéliba.

La poudre est extraite dans l'eau bouillante (100°C) à raison de 300 g pour 4 l d'eau pendant 45 mn. On effectue une double filtration, sur entonnoir à crible puis sur coton hydrophile.

### **I-2-2-Les Animaux**

Nous avons utilisé des rats de souche WISTAR de poids moyen égal à 190 g et groupés par lot de 5 :

- Un premier lot de rats sains: qui ne reçoivent que de l'eau distillée : ce sont les témoins normaux
- Un deuxième lot de rats rendus cholestatiques : ce sont les témoins cholestatiques
- Un troisième lot de rats sains traités au kinkéliba.

- Un quatrième lot constitué de rats cholestatiques traités selon le protocole 1
- Un cinquième lot constitué de rats cholestatiques traités selon le protocole 2.

Ces rats sont fournis par l'animalerie de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar.

Ces rats ont été gardés dans des cages en matière plastique transparente fermées par un grillage en fer et mesurant 42 cm de long, 27 cm de large et 15 cm de haut.

Les rats ont libre accès à l'eau et à l'alimentation composée de maïs et de farine de poisson mélangés.

Ils sont soumis à un cycle régulier d'éveil-sommeil. (voir photos)

### **I-2-3-Le Matériel de laboratoire**

#### **I-2-3-1-Matériel chirurgical**

- Pincés anatomiques courbes
- Paires de ciseaux courbes et droites
- Lames de rasoir
- Ecarteur

#### **I-2-3-2-Autre matériel**

- Plaque chauffante à 37°C
- Sonde bucco-oesophagienne
- Balance à dosage automatique
- Chloral
- Tétrachlorure de carbone
- Seringues à insuline
- Aiguilles, Cathéter
- Fil tressé non résorbable
- Tubes Eppendorf
- Etuve JOUAN
- Chauffe-ballon
- Entonnoir, -Ballon
- Coton hydrophile
- Broyeur marque ZP, modèle B3m, maison AGREX
- Spectrophotomètre marque Alessandrini
- Cuves de lecture

## **I-2- Méthodes d'étude**

### **I-2-1- Etude de l'effet de *Combretum micranthum* sur la sécrétion biliaire**

#### **I-2-1-1- Le principe :**

Le principe consiste à étudier l'effet de l'extrait aqueux des feuilles de *Combretum micranthum* sur la sécrétion biliaire de rats sains et de rats rendus cholestatiques.

#### **I-2-1-2- Mise au point d'un modèle de cholestase**

Nous avons utilisé le  $\text{CCl}_4$  pour créer un modèle de cholestase chez les rats (35,38). Pour cela nous avons entrepris une série de plusieurs tests avec plusieurs doses et par différentes voies d'administration.

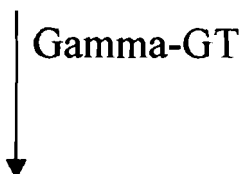
Pour confirmer la cholestase, nous avons procédé à la mesure du débit biliaire et des taux sériques de Gamma glutamyl transférase (GGT) et des Phosphatases alcalines (PAL) ; l'augmentation des PAL et des GGT et une diminution du débit biliaire signant une cholestase (13,24).

### **#Dosage des gamma GT**

#### **-Principe**

La gamma-GT catalyse le transfert du groupement gamma-glutamyl de la gamma-3-carboxy-4-nitroanilide à la glycylglycine, en libérant la 3-carboxy-4-nitroaniline. La concentration catalytique est déterminée à partir de la vitesse de formation de la 3-carboxy-4-nitroaniline.

Gamma-glutamyl-3carboxy-4-nitroanilide + glycylglycine



Gamma-glutamyl-glycylglycine + 3-carboxy-4nitroaniline

**- Mode opératoire**

Réactifs : 1- substrat

2- tampon

Préparation du réactif de travail : dissoudre le contenu d'un flacon 1 dans 5 ml de 2

Schéma de travail :

Dans une cuve de 1 cm de trajet optique, introduire :

Réactif de travail :..... 1 ml

Echantillon..... 0,1 ml

Mélanger soigneusement.

Après une minute environ, puis toutes les minutes, lire la D.O. à 405 nm.

Calcul :

Calculer la variation moyenne de DO/mn soit  $\Delta DO / mn$

Gamma GT en UI / l =  $\Delta DO / mn \times 1111$

1111 est un facteur de correction donné par le fabricant du coffret.

Valeurs normales chez le rat : 1 à 4 UI / L

**# Dosage des PAL**

**-Principe**

La phosphatase alcaline (PAL) catalyse en milieu alcalin, le transfert du groupement phosphate du 4-nitrophénylphosphate à la diéthanolamine (DEA), en libérant le 4-nitrophénol. La concentration catalytique est déterminée à partir de la vitesse de formation du 4-nitrophénol, mesuré à 405 nm.

**-Mode opératoire**

Préchauffer le réactif de travail à 37°C pendant quelques minutes.

Pipeter dans une cuve :

Réactif de travail :.....1 ml

Echantillon :..... 20  $\mu$ l

Mélanger et insérer dans la porte-cuve thermostaté à 37°C.

Noter l'absorbance initiale et mettre simultanément le chronomètre en marche. Effectuer de nouvelles lectures chaque minute pendant 3 minutes.

Vérifier que les différences entre les absorbances sont sensiblement égales.

#### **-Calcul**

Calculer l'accroissement moyen d'absorbance par minute ( $\Delta A/\text{min}$ )

PAL en UI/L :  $A / \text{min} \times 2764$

2764 est un coefficient donné par le fabricant du coffret

**Valeurs normales** chez le rat : 155 à 201 UI/L

### **I-2-1-3- Mise en évidence de l'effet du *Combretum micranthum* sur la sécrétion biliaire des rats**

#### **a) Effet de différentes concentrations de kinkéliba sur le débit biliaire**

Différentes doses du décocté ont été testées : 1,25ml /100g de PC ; 2,5 ml / 100g de PC ; 5 ml/100g de PC et 10 ml/100 g de PC.

Quelle que soit la dose utilisée, l'administration du décocté se fait à l'aide d'une sonde bucco-oesophagienne quotidiennement pendant 3 jours.

#### **b)Administration aux rats sains**

Gardés dans les mêmes conditions que les rats témoins, ils reçoivent journalièrement 5 ml/100 g de PC de kinkéliba pendant 3 jours.

Le troisième jour, la bile est collectée 60 mn après le gavage. On fait en même temps un prélèvement de sang pour le dosage des PAL et des GGT.

#### **c)Administration aux rats cholestatiques :**

Nous avons utilisé deux protocoles différents

> **Protocole 1:** Les rats ont reçu simultanément une injection de  $\text{CCl}_4$  et le décocté de kinkéliba le premier jour. Au deuxième et au troisième jour les rats sont gavés du décocté de kinkéliba.

Le troisième jour on recueille la bile et le sang des rats.

> **Protocole 2** : Les rats reçoivent une injection de  $\text{CCl}_4$  le premier jour. 3 jours plus tard on administre le kinkéliba pendant 3 jours successifs.

#### **I-2-1-4- Analyse quantitative de la bile**

Les rats sont anesthésiés par injection intrapéritonéale de chloral à 3% à raison de 1ml / 100 g de PC. Ils sont maintenus sur une table chauffante de façon à conserver une température centrale de 37°C.

Après avoir effectué une laparotomie médiane sus-ombilicale, l'anse duodénale est extériorisée, le canal cholédoque repéré puis cathétérisé avec un cathéter en polyéthylène de 0,96 mm de diamètre externe et 0,58 mm de diamètre interne. Le cathéter est solidarisé au cholédoque par deux ligatures à l'aide de fil tressé non résorbable.

Après s'être rassuré que la bile s'écoule de façon régulière, l'extrémité distale du cathéter est introduite dans un tube eppendorf gradué qui recueille la bile.

Les volumes de bile recueillis au bout de deux heures ont été mesurés ; les débits calculés pour chaque rat. (voir photos)

#### **I-2-1-5-Analyse des résultats**

Nous avons :

-confirmé le modèle de cholestase

-analysé l'effet de *Combretum micranthum* sur les différents lots de rats en fonction des modes d'administration

Les résultats obtenus sur les différents lots sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  un écart-type. Les moyennes inter et intra-groupes ont été comparés par analyse de variance.(test de Student)

Les valeurs de  $P < 0,05$  ont été considérées comme significatives.



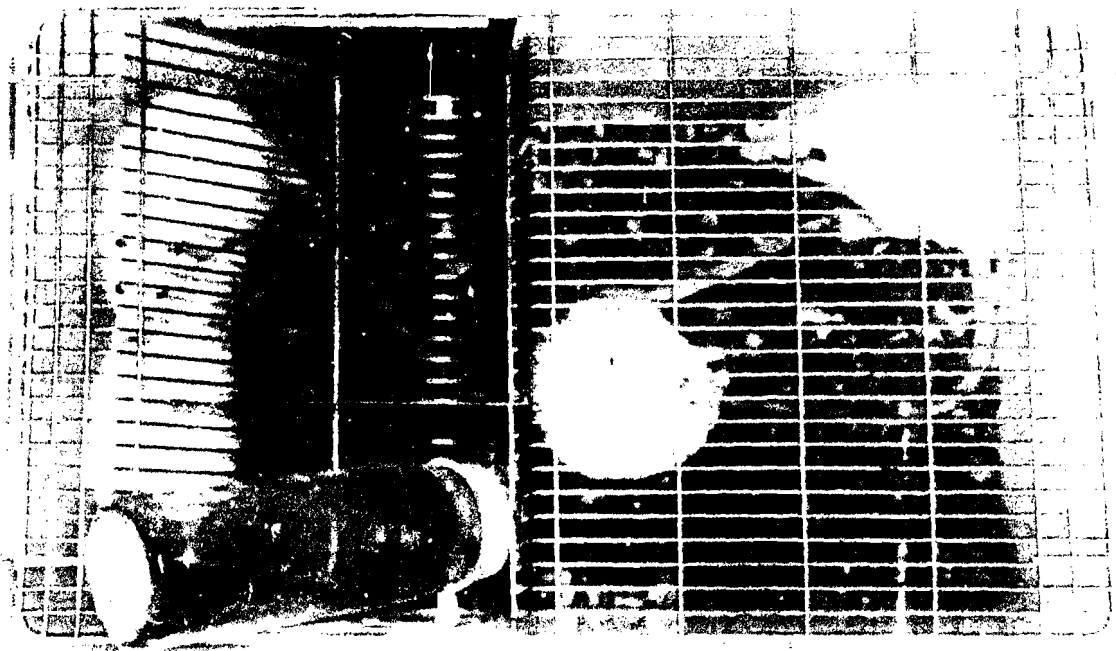


Photo 1

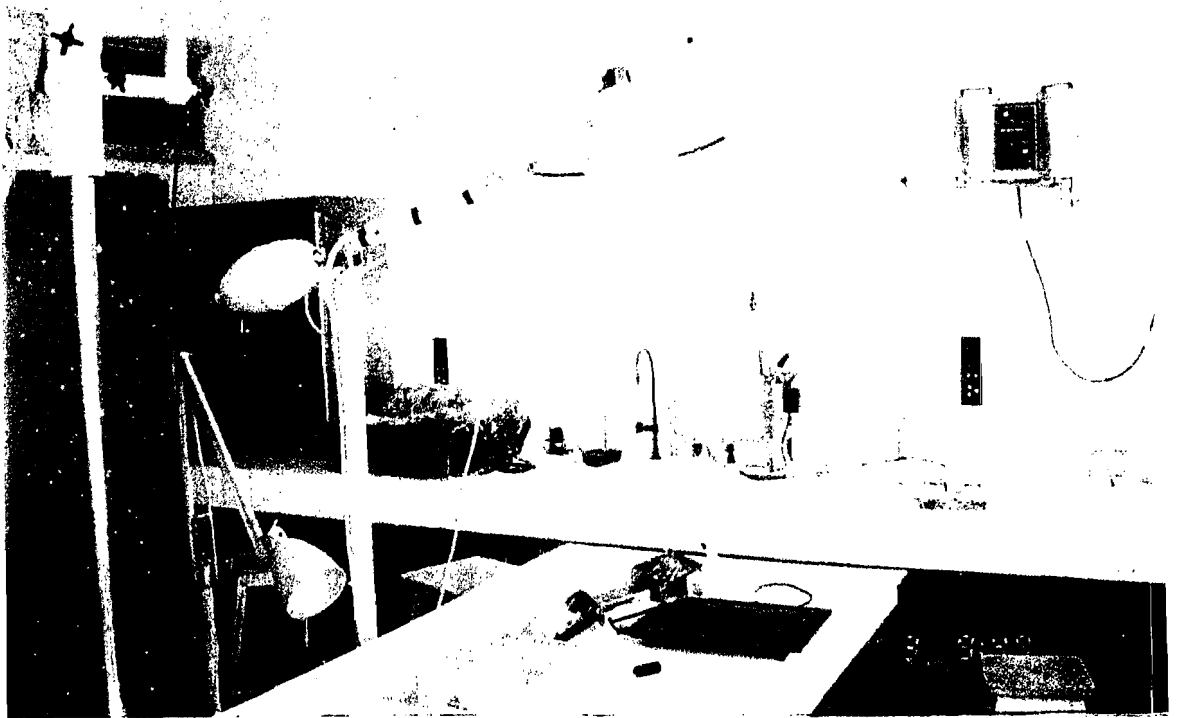


Photo 2

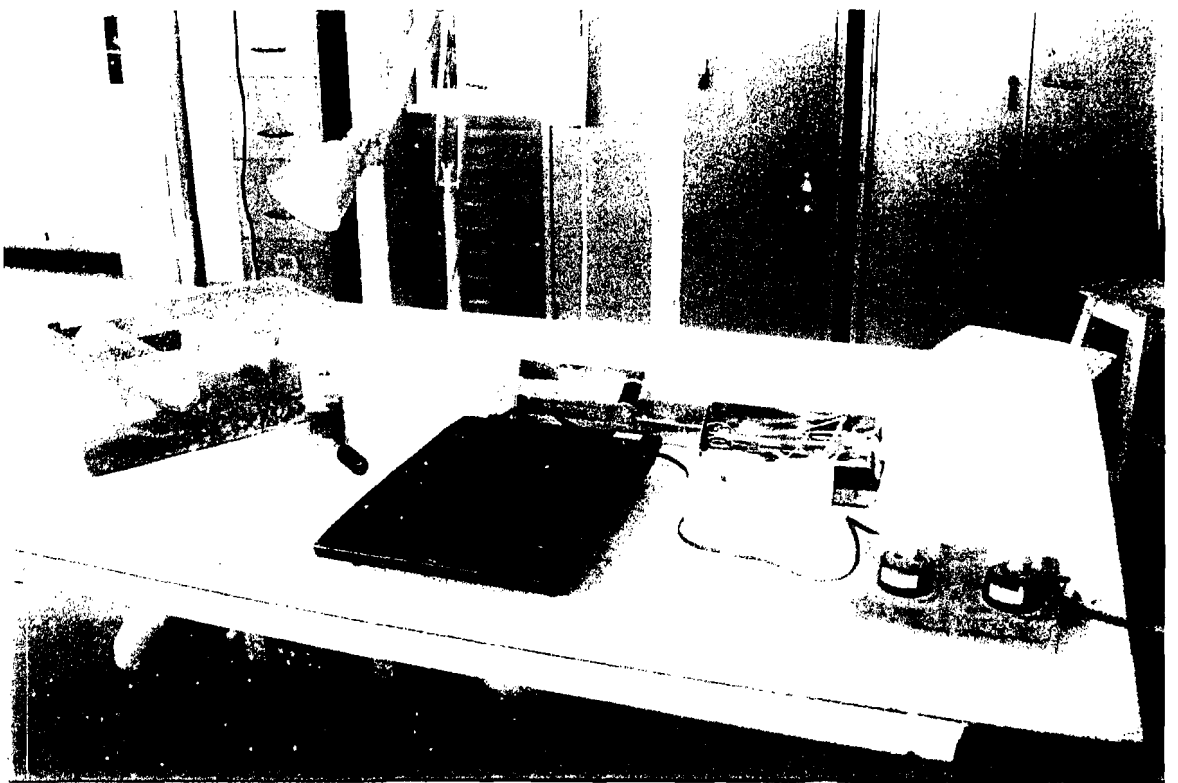


Photo 3

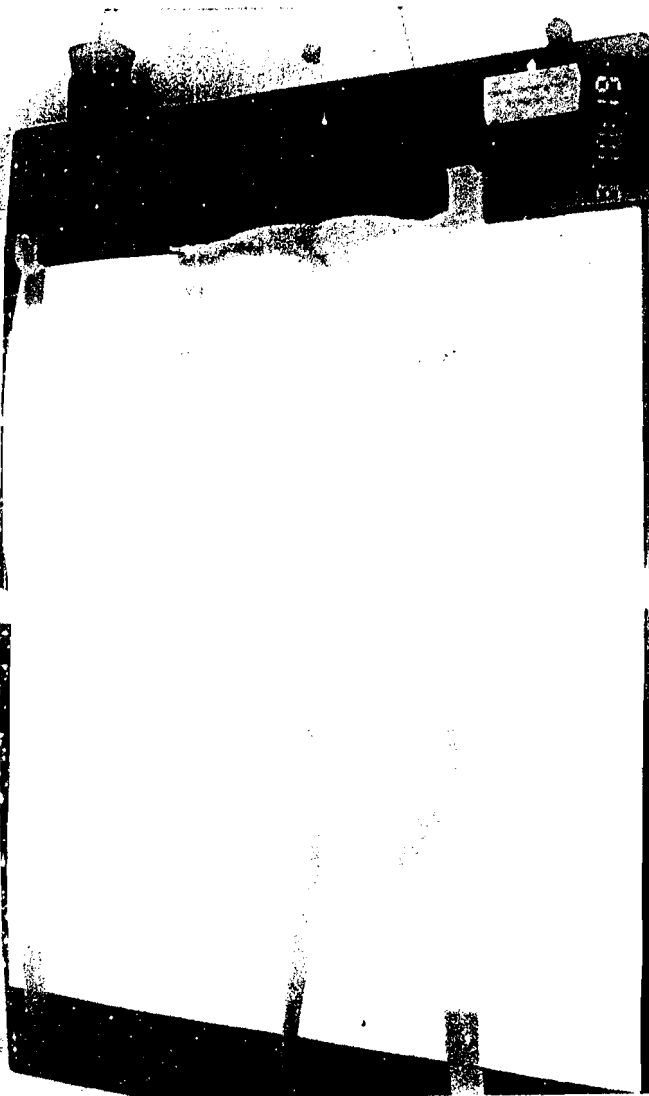


Photo 4

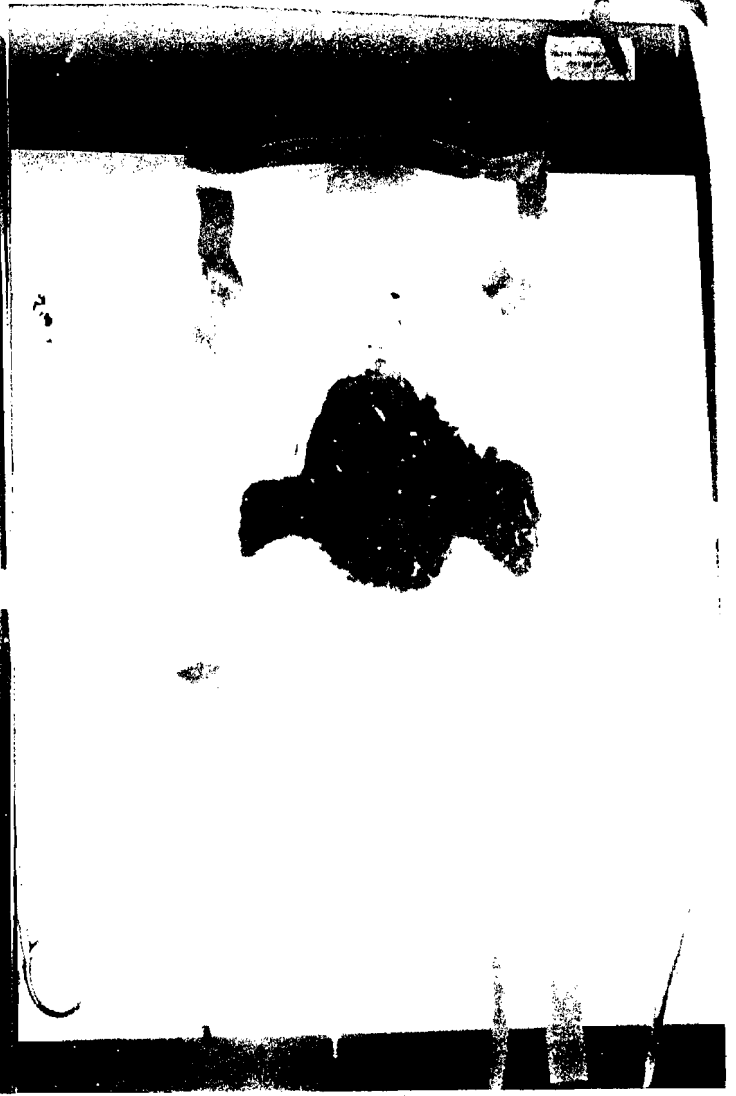


Photo 5

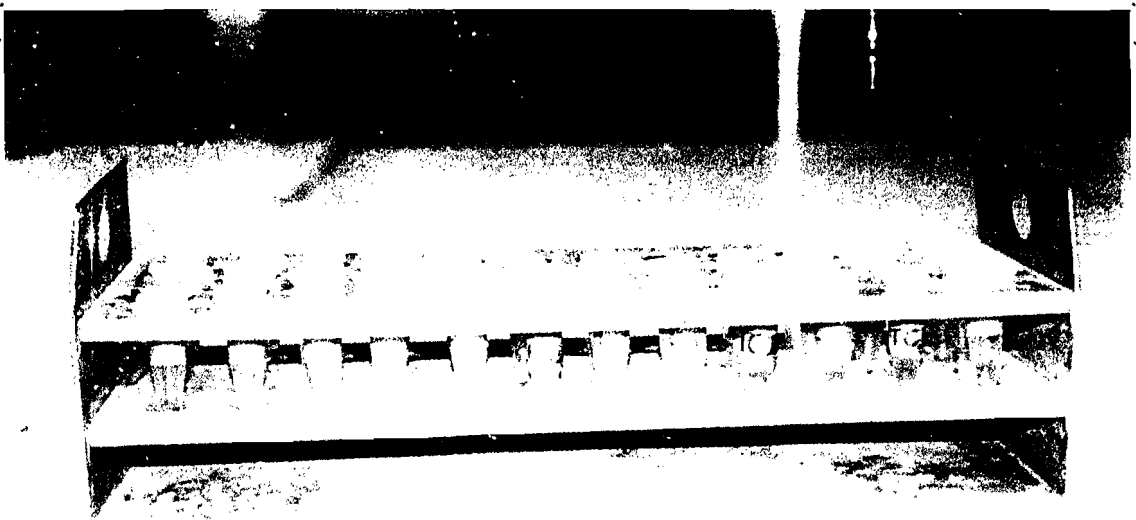


Photo 6

# *Résultats*

## II- Résultats

### II-1- Le modèle de cholestase

Le CCl<sub>4</sub> pur nous a permis d'obtenir une cholestase mais avec une mortalité plus ou moins élevée selon les voies d'administration et les doses.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau II

*Tableau II : Influence de la dose et de la voie d'administration du CCl<sub>4</sub> sur la mortalité des rats*

<b>Doses et modes d'administration du CCl<sub>4</sub></b>	<b>Résultats obtenus</b>
0,05 ml / 100g PC en IP	100% de mortalité
0,03 ml / 100g PC en IP	50% de mortalité
0,05 ml / 100g PC en SC	50% de mortalité et 50% de cholestase totale
0,03 ml / 100g PC en SC	Aucune mortalité

Dans la suite de notre travail nous avons utilisé le CCl<sub>4</sub> à la dose de 0,03 ml / 100g PC en sous cutané.

## II-2-Les animaux

Les profils biologiques des animaux sont représentés sous formes d'histogrammes :

Profil biologique des rats sains

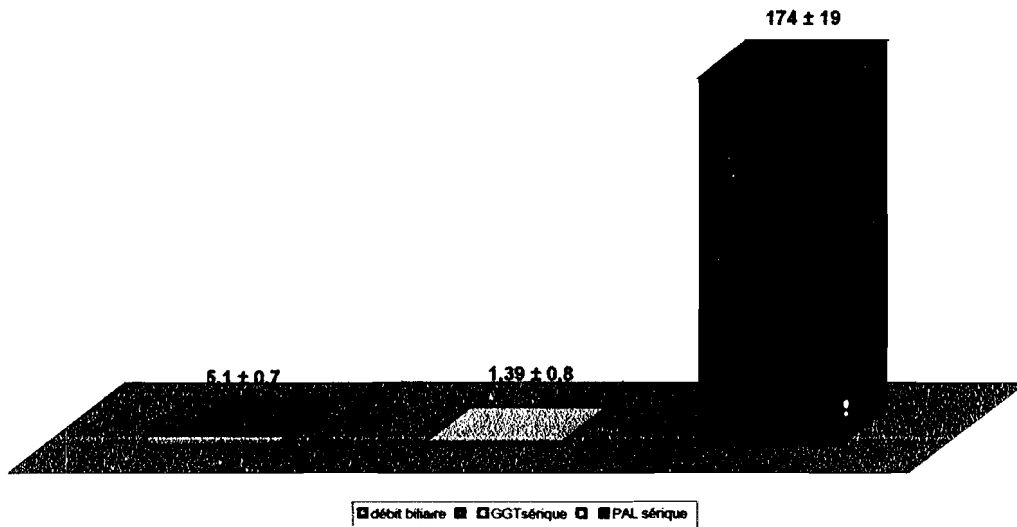


figure 2

Profil biologique des rats cholestatiques

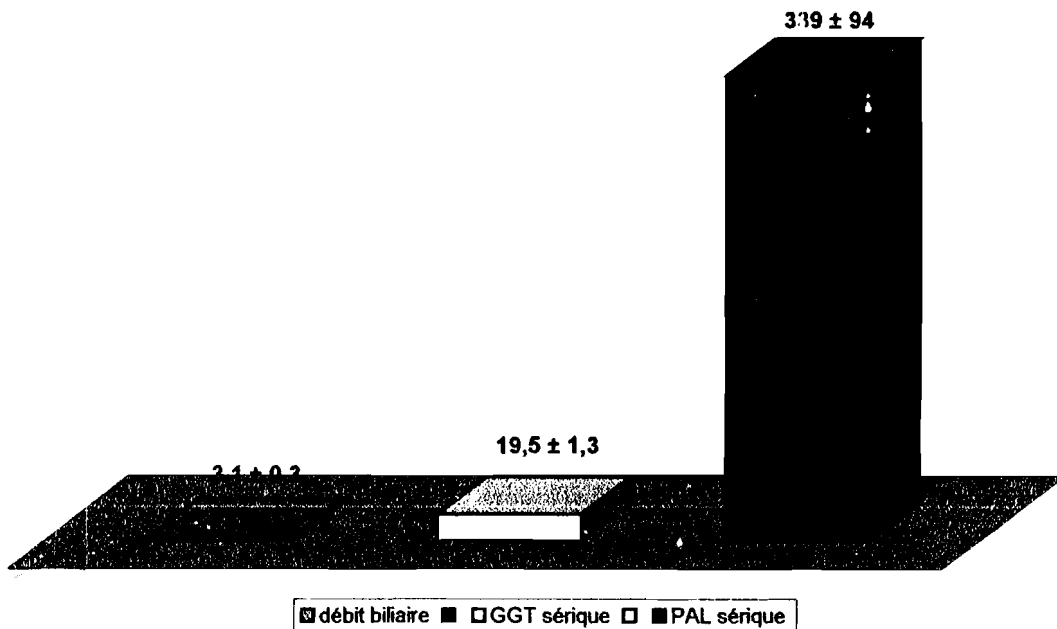


figure 3

### II-3-Etude de l'effet de *Combretum micranthum* sur la sécrétion biliaire

Différentes concentrations de *Combretum micranthum* ont été testées sur la sécrétion biliaire afin d'obtenir le débit biliaire maximal ; Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau III

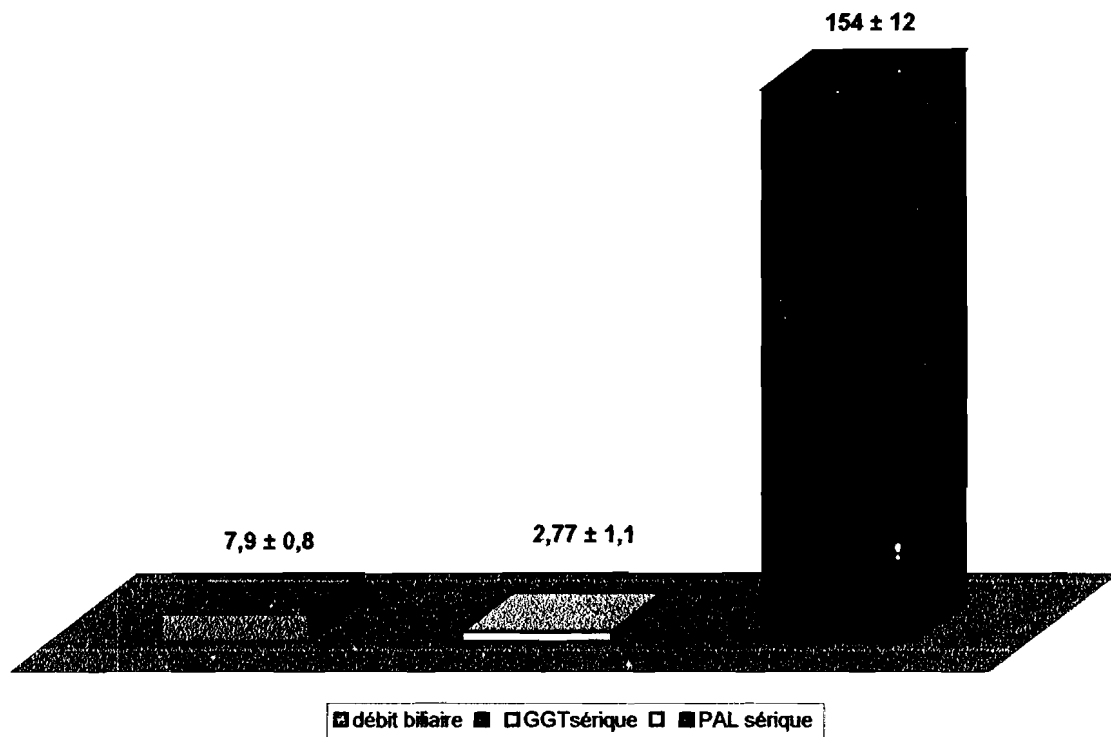
*Tableau III : Effet de différentes doses de Combretum micranthum sur la sécrétion biliaire*

Doses utilisées en ml/100g PC	1,25	2,5	5	10
Débits biliaires en $\mu$ l/mn/100g PC	4,7	5,8	6,5	4,3

Compte tenu des résultats, dans la suite de notre travail nous avons utilisé le décocté de *Combretum micranthum* à la dose de 5 ml / 100g de poids corporel.

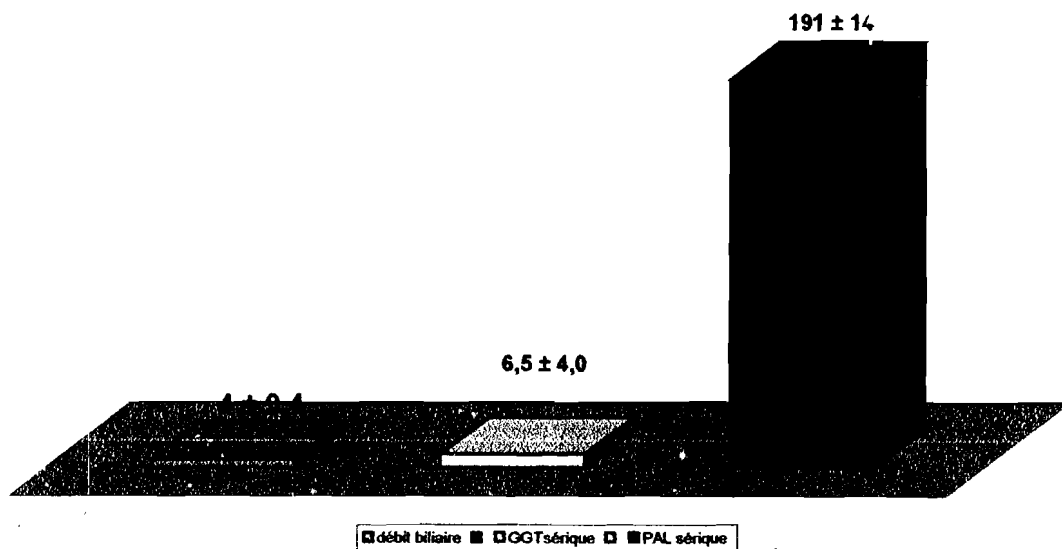
Les résultats obtenus sur les différents lots de rats sont représentés sur les figures suivantes.

### Effet de Combretum micranthum sur les rats sains



*figure 4*

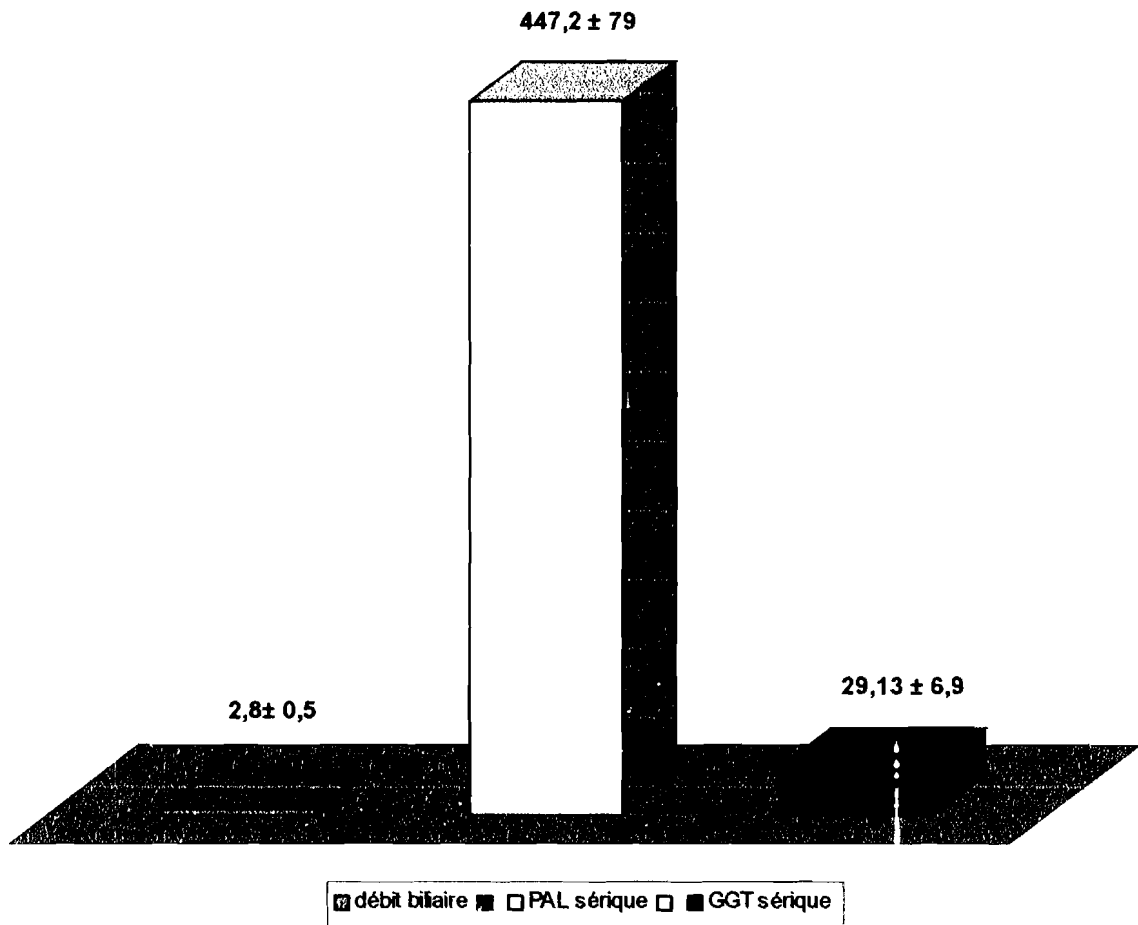
### Effet de Combretum micranthum sur les rats cholestatiques: Protocole 1



*figure 5*



**Effet de Combretum micranthum sur les rats cholestatiques:  
Protocole 2**



*figure 6*

**II-4-Résultats comparés des différents lots de rats**

Nous allons comparer les résultats des débits biliaires et des PAL sériques qui sont plus spécifiques d'une cholestase que les GGT

Résultats comparés rats sains traités / rats sains non traités

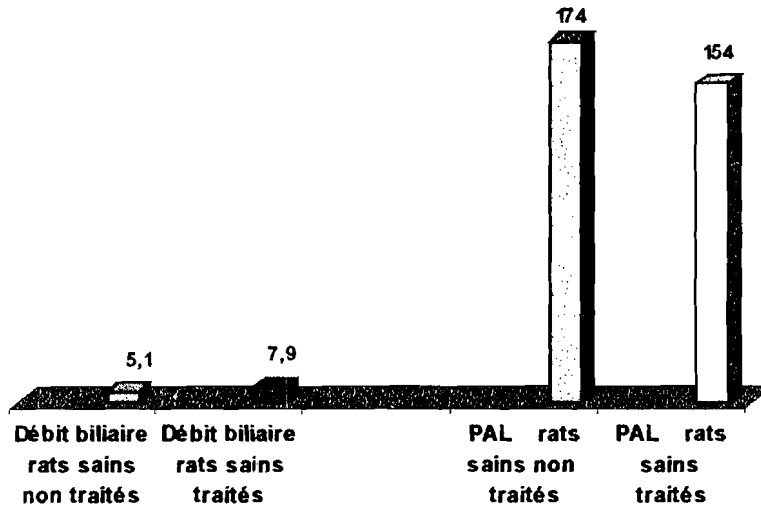


figure 7

On observe chez les rats sains traités une augmentation du débit biliaire accompagnée d'une baisse des PAL par rapport aux rats sains non traités prouvant l'activité cholérétique du kinkéliba sur les rats sains. Le test statistique est significatif pour les débits biliaires ( $p < 0,001$ ) et non significatif pour les PAL ( $p > 0,05$ )

Résultats comparés rats sains / rats cholestatiques

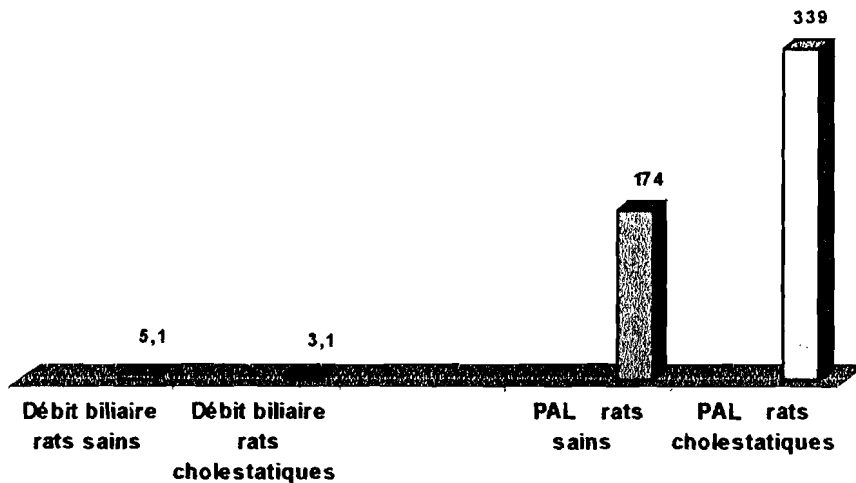
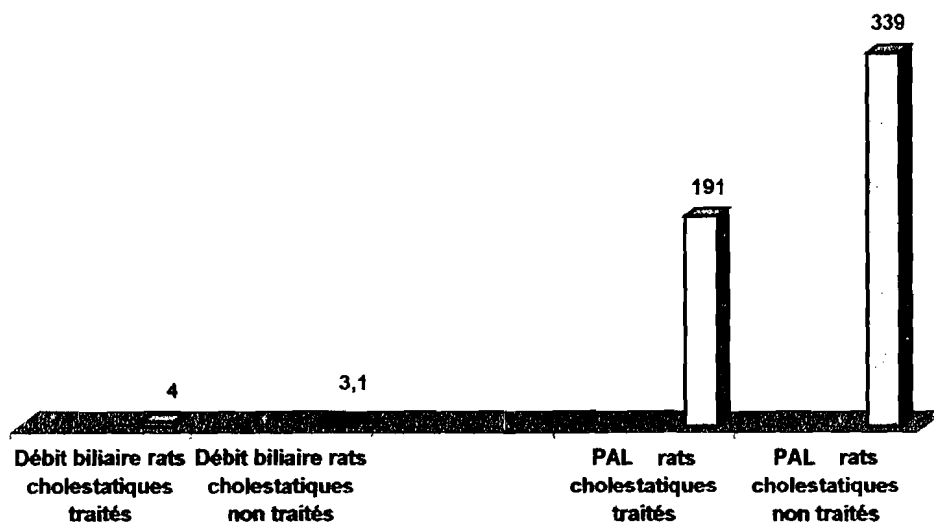


figure 8

Les rats cholestatiques ont un débit biliaire diminué accompagné d'une augmentation des PAL sériques par rapport aux rats sains prouvant l'effet cholestatique du  $CCl_4$  sur des rats sains avec un test statistique significatif aussi bien pour les débits biliaires que pour les PAL ( $p < 0,001$  pour les deux)

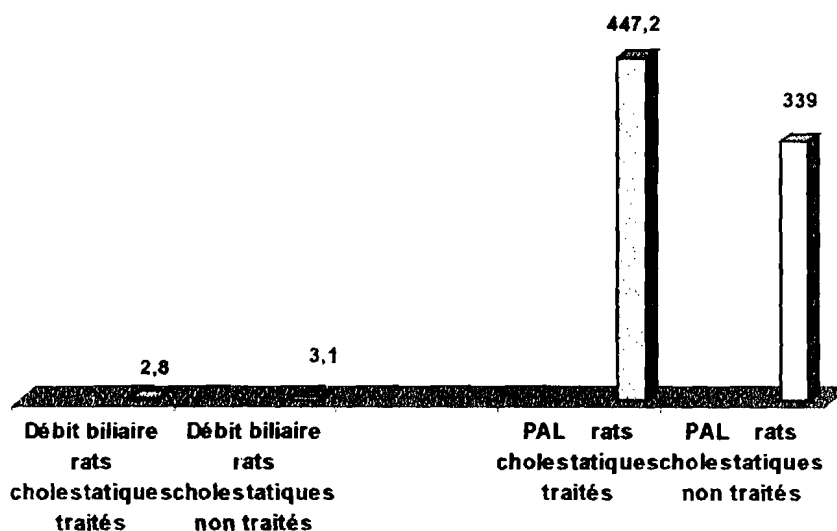
**Résultats comparés rats cholestatiques traités protocole 1 /  
rats cholestatiques non traités**



**figure 9**

On observe une nette amélioration de la sécrétion biliaire et une baisse des PAL sériques démontrant l'effet positif du kinkéliba administré suivant le protocole 1 sur des rats cholestatiques. Tests significatifs avec un  $p < 0,05$  pour les débits biliaires et  $p < 0,001$  pour les PAL.

**Résultats comparés rats cholestatiques traités protocole 2 /  
rats cholestatiques non traités**



**figure 10**

Le protocole 2 n'améliore pas la cholestase induite chez les rats. Test significatif pour les pal ( $p < 0,01$ ) et non significatif pour les débits biliaires ( $p > 0,05$ )

Résultats comparés rats cholestatiques traités protocole1 / protocole 2

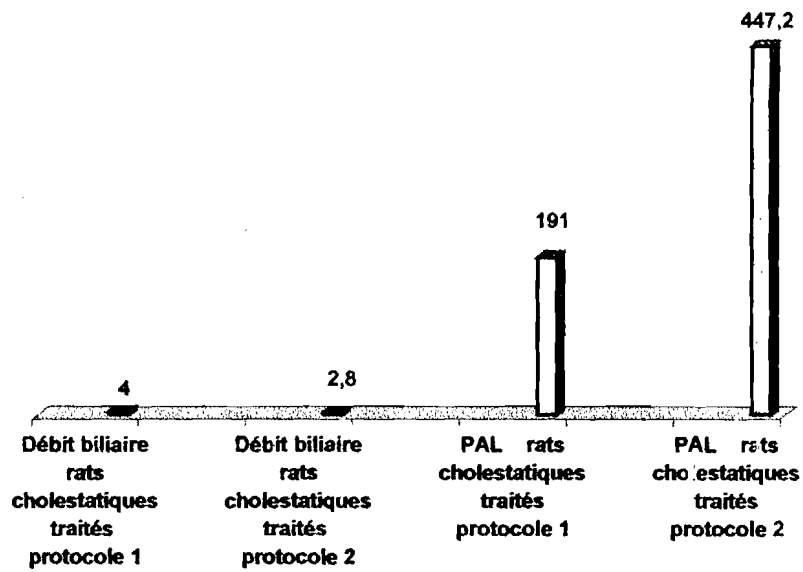


figure 11

Le protocole 1 donne de meilleurs résultats que le protocole 2 avec un test statistique significatif pour les débits biliaires ( $p < 0,05$ ) et pour les PAL sériques ( $p < 0,001$ )

*Discussion et  
conclusion*

Combretum micranthum est largement utilisé en médecine traditionnelle pour ses nombreuses propriétés : diurétique, fébrifuge, cholaguogue, cholérétique ... ( 4,5,9,18,19,33,50,52 ). Cependant nous disposons de peu de travaux scientifiques validant ces propriétés. C'est pourquoi nous nous sommes fixés comme objectif dans ce travail de mettre en évidence les propriétés cholérétiques de cette plante à partir d'un modèle in vivo. Pour atteindre cet objectif nous avons utilisé des rats Wistar rendus cholestatiques par intoxication au CCl<sub>4</sub>, le CCl<sub>4</sub> entraînant une cirrhose biliaire associée à une cholestase (34,35,38).

En effet le rat constitue un bon modèle pour les raisons suivantes :

- Il est dépourvu de vésicule biliaire ; la bile en provenance des différents lobes du foie est directement acheminée dans le canal cholédoque ;
- Les résultats obtenus chez le rat sont transposables à l'homme ;
- Le prix de revient est abordable.

Cependant les résultats rapportés sont variables selon les auteurs

En effet, contrairement à Guèye M. et Kamsloun (35,38) l'intoxication par le CCl<sub>4</sub> en traitement chronique à de faibles doses a entraîné une forte mortalité des rats dans notre série. Ces résultats discordants pourraient être dus à une différence de sensibilité des rats au CCl<sub>4</sub>, les souches que nous avons utilisées étant probablement différentes.

En revanche, la cholestase a été confirmée dans notre série, elle est caractérisée par une diminution du débit biliaire des rats associée à une élévation de la gamma glutamyl transférase et des phosphatases alcalines sériques.

Chez les rats sains traités, le débit biliaire est significativement plus élevé que chez les témoins non traités, ce qui suggère d'une part l'élimination de Combretum micranthum par voie biliaire et d'autre part un effet hypercholérétique.

Chez les rats intoxiqués au CCl<sub>4</sub>, cette hypercholérèse est observée lorsque le décocté de Combretum micranthum et le CCl<sub>4</sub> sont administrés simultanément, par contre cet effet disparaît lorsque l'administration de Combretum micranthum est différée.

Ceci suggère :

1) une protection des hépatocytes de l'effet toxique du CCl<sub>4</sub> par le décocté de Combretum micranthum

2) une non réversibilité des lésions hépatocytaires induites par le CCl<sub>4</sub> par *Combretum micranthum* .

Cependant il ne faut pas exclure qu'un traitement prolongé pourrait être efficace.

Plusieurs hypothèses pourraient être avancées pour expliquer cette hypercholérèse ;

-une prolifération des néoductules biliaires dans les cirrhoses biliaires comme l'ont montré les travaux d'Alpini et collaborateurs (2) et Erlinger S.(25,26,27), qui ont montré que dans certains modèles de cirrhose, l'augmentation du nombre de ductules biliaires est corrélée à l'hypercholérèse.

-une augmentation du débit canaliculaire résultant de l'hypertension sinusoidale et d'une augmentation de la filtration passive, hydrostatique à travers les jonctions intercellulaires.

-une augmentation des acides et sels biliaires et/ ou du glutathion dans la bile comme l'ont montré de nombreux travaux ( 46,35,25,26) qui révèlent que le transport des acides biliaires constitue une des forces motrices de la sécrétion biliaire dépendante des acides biliaires et celui du glutathion du débit biliaire indépendant des acides biliaires.

En conclusion, cette étude nous a permis de confirmer les propriétés cholérétiques de *Combretum micranthum* et suggère une activité hépatoprotectrice.

.Ces résultats devraient inciter les populations à une meilleure considération et une revalorisation de cette plante.

En effet, en dehors de son intérêt purement alimentaire (petit déjeuner de beaucoup de sénégalais !!), elle constitue un bon rempart contre un des symptômes les plus fréquents des pathologies hépatiques à savoir la cholestase. A ces avantages, s'ajoute un qui n'est pas des moindres dans nos pays, c'est le prix de revient à portée de toutes les bourses.

Toutefois une question de taille reste sans réponse pour le moment : « quel est le mécanisme de cette activité cholérétique ? » ; question à laquelle nous allons tenter d'apporter des éléments de réponse dans une toute prochaine étude.

*Références  
bibliographiques*



## Bibliographie

**1- ADJANOHOUN E. J. et coll. (1979) :**

Médecine traditionnelle et pharmacopée : Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Mali. 291 p. 86 pl p17-39-ACCT Paris

**2-ALIPINI G., LENZI R., ZHAI W.R., SCOTT P.A., LIU M.H., SARKOZI L., TAVALONI N.**

Bile secretory function of intrahepatic biliary epithelium in the rat .  
Am. J. Physiol, 1989, 257 : G124-33

**3-AUBERVILLE A.**

Flore forestière soudano-guinéenne, A.O.F. Cameroun A.E.F. Soc. d'éd. Géographiques maritimes et coloniales, Paris, 1950

**4- BAKARY MAHAMAT**

Contibution à l'étude de Combrétacées du Sénégal, comparaison de l'activité anti-bactérienne de 3 espèces :

*Combretum micranthum* G. Don ;

*Guiera senegalensis* J.F.G Mel ;

*Terminalia avicenoides* Guill. Et Perr

Thèse doctorat d'Etat Pharmacie 1990 N°44 (Enquêtes)

**5- BALANSARD J. ; DELPHAUT J.**

Diurèse et kinkéliba: action d'un décocté sur la diurèse d'un lapin.  
Bull. Soc. Marseille ,1952, 29

**6- BALANSARD J. ; DELPHAUT J.**

Diurèse et kinkéliba: Les facteurs responsables de l'action diurétique.

Bull. Soc. pharm., Marseille, 1952, 29

**7- BASSENE E.**

Etude de la composition chimique du *Combretum micranthum* G. DON (kinkéliba) Combretacées. 128p, 28 fig. p 104-107.

Thèse doctorat d'état pharmacie 1985 N°13 UCAD

**8- BASSENE E. ; OLSCHWANG D. ; POUSSET J.L.**

Plantes médicinales africaines. Les alcaloïdes du *Combretum micranthum* G. DON (kinkéliba) An. pharm.fses,1986,44 (3) :191-196

**9- BASSENE S.**

Contribution à l'étude de la pharmacopée traditionnelle Diola :  
Enquête ethnopharmacologique chez les Diola Brin-Bandial  
Thèse doctorat d'état Pharmacie 24 décembre 1991, N°65

**10- BENOIT-VICAL F. ; VALENTIN A. ; PELISSIER Y. ; MARION C. ; CASTEL D. ; MILHAU M. ; MALLIE M. ; BASTIDE J.M. ; DIAFOUKA F. ; KONE-BAMBA D. MLAN A. ; LOUKOU Y. ; MONET D. ; AKE-ASSI L. ; YAPO A.**

Confirmation « in vitro » de l'activité antimalarique de certaines plantes d'origine africaine utilisées en Médecine traditionnelle.

**11- BERHAUT J.(1974)**

Flore illustrée du Sénégal Tom II , Balanophoracées à composés.695 p.231 pl p.233 à 319

Gouvernement du Sénégal. Ministère du développement rural et de l'hydraulique. Direction des eaux et forêts. Diffusion Clairafrique Dakar.

**12- BERHAUT J.(1967)**

Flore du Sénégal. 2<sup>ème</sup> Ed, 485 p 71, fig12 illustration. Diffusion Clairafrique Dakar

**13- BERNARD S.**

Les hépatites et le syndrome de cholestase.  
Biochimie clinique ed. 2001 pp200-1

**14- CHAPEVILLE F., CLAUSER et al**

Biochimie, Hermann Edit. des sciences et des arts, 1974, p.503-504

**15- COMBETTES L., DOMONT M., BERTHON B.,  
ERLINGER S. , CLARET M.**

Release of calcium from the endoplasmic reticulum by bile acids in rat liver cells.

J. Biol. Chem., 1988, 263: 2299-303

**16- CONNOLY A.K., PRICE S.C., CONNOLY J.C., HINTCH  
R.H.**

Early changes in bile duct lining cells and hepatocytes in rates treated with naphthylisothiocyanate.

Tox. Appl. Pharmacol., 1991, 93 : 208-19

**17- DAFFE B.M. (1973)**

Recherche sur la flore médicinale du Sénégal , *Antiaris africana* Engl. *Combretum micranthum* G. DON ; *Combretum glutinosum* Perr

Thèse doctorat d'état pharmacie Université de Bordeaux II

**18- DECAUX F.**

Un puissant cholagogue africain : Le kinkéliba, *Combretum micranthum* G. DON

Lum. DON. Phytothérapie, 1948, 86.

**19- DELPHANT J. , GERNARD P.**

Diurèse et kinkéliba, recherche de la fraction active.

Bull.Soc. pharm., Marseille, 1952, 26

**20- DEYSSON G.**

Organisation et classification des plantes vasculaires

Tom II. p.31-43-473.

**21- DIAGNE S.A.**

Plantes médicinales : Enquêtes menées dans la région de Thiès auprès des guérisseurs

Thèse doctorat d'état Pharmacie 1991, N° 47, Dakar

**22- DRAME R.**

Contribution à l'étude des dicotylédones médicinales au Sénégal :  
Phyllotaxie et morphologie foliaire.  
Thèse doctorat d'état Pharmacie 1985 N° 9 UCAD

**23- ELIAS E. , IGBAL S. , KNUTTON S et al.**

Increased tight junction permeability. A possible mechanism of  
oestrogen cholestasis.

Eur. J. Clin. Invest, 1983, 13, 383-90

**24- ERLINGER S.**

What is cholestasis?

J. Hepatol., 1985, 1: 687-93

**25- ERLINGER S.**

La formation de la bile.

Act. Med. Int. Gastro-Enterologie, 1990, 2: 42-52

**26- ERLINGER S.**

Role of intracellular organelles in the hepatic transport of bile  
acids.

Biomed. Pharmacother, 1990, 44: 409-16.

**27- ERLINGER S.**

Secretion of bile

In: SCHIFFE E., SCHIFF L., ed.

Diseases of the liver. Philadelphia = Lippincott, 1993

**28- ESCOURROU J., LAZORTHES F. et al.**

Le foie.

In hepatogastroenterologie clinique.

Frexinos J. Simep, Paris, 1992, 9 : 278-287

**-29 FORTIN D. , LO M., MAYNART G.**

Plantes médicinales du Sahel. Dakar, ENDA-EDITION , 1997

pp.114-117

**30- FRANCOISE M.M.T.**

Origine et identification du kinkéliba. Bull. Soc. Pharm., 1936,3

**31- GUIGNARD J.L.**

Abrégé de Botanique, 5ème édition révisée 1983

**32- GRANDELLE A., WONDRGEN P.A.**

Les phytothérapies anti-infectieuses de la forêt savane Afrique Occidentale

In the journal of ethnopharmacology, 1987, 21

**33- GREGOIRE J.**

Contribution à l'étude du kinkéliba (*Combretum micranthum* G.DON.)

Thèse doctorat d'état pharm.,Marseille,1953

**34- GLEESON D. ; BOYER J.**

Cholestase intrahépatique

Hépatologie clinique, 1993, p1189

**35- GUEYE M.**

Mise en évidence des propriétés cholérétiques et du mécanisme d'action de l'extrait aqueux lyophilisé des racines de *Tinospora bakis* à partir de modèle in vivo.

Thèse doctorat d'état pharmacie 1996 N°74 UCAD

**36- JAVITT N.B., EMERMAN S.**

Effect of sodium tauroolithocholate on bile flow and bile acid excretion.

J. Clin. Invest, 1968, 47: 1002-14

**37- JENTZCH K., SPIEGEL P., FUCHS L.**

Untersuhungen uber die inhaltstoff der Blatter Von *Combretum micranthum* G. DON

Planta Medica (1969), 10, N° 1

**38-KAMSLOUM R.**

Contribution à l'étude de l'action hépatoprotectrice du *Tinospora bakis*. Thèse pharm, 1984 N° 126 UCAD

**39- KERHARO J.**

Connaissance de la pharmacopée sénégalaise  
Bull. et mém. Fac. mixt. Med. et pharm

**40- KERHARO J. et ADAM J.G.**

Pharmacopée sénégalaise traditionnelle ; Plantes médicinales et toxiques.

Edition Vigo et frères. Paris, 1974, 1011 P.

**41- KERHARO J.(1971)**

Recherches ethnopharmacognosiques sur les plantes médicinales et toxiques de la pharmacopée sénégalaise traditionnelle 285 p.p. 143 à 147.

Thèse doctorat d'Etat pharmacie N° 21 UCAD.

**42- LEFEVRE G.R.**

Contribution à l'étude anatomique et pharmacologique des Combretacées

Thèse doctorat pharm., Paris, 1985

**43- LEGRAND A.**

Les phytothérapies anti-infectieuses de la forêt savane, Sénégal (Afrique occidentale) III :Un résumé des substances phytochimiques et l'activité anti-microbienne de 43 espèces.

**44- LO M. (1984)**

Pharmacopée sénégalaise pratique 164 p XXVIII pl. p 54-92

Thèse doctorat d'Etat Pharmacie N° 98 UCAD.

**45- MARCOL, SCHTEINGART C.D., STEINBACH J.H.,  
LAMBERT K., Mc ROBERTS J.A., HOFMANN A.F.**

Sugar absorption by the biliary ductular epithelium of the rat:  
Evidence for two transport systems.  
Gastroenterology, 1992, 102: 563-71

**46- NATHANSON M.H., BOYER J.L.**

Mechanism and regulation of bile secretion  
Hepatology, 1991, 14: 551-566

**47- PARIS R.**

Sur une combrétacée africaine, le kinkéliba.  
Bull. Soc. pharm., 1956, 49

**48- POIREL O.**

Etude de la captation des acides biliaires par les cellules biliaires  
isolées de rats.  
Thèse Doc, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, 1993

**49- POP F.A., WEFER J.M., CHAKRABORTY D.P., ROSEN  
G., CASEY A.C.**

Investigation of African plants for alkaloids antimalarial agents and  
antineoplastic agents  
Planta medica, 1968

**50- RIVOALEN M.M.C.**

Contribution à l'étude pharmacologique de l'extrait fluide de  
kinkéliba.  
Travaux Soc. pharm., Montpellier, 1945

**51- RUETZ S., HUGENTOBLER G. et MEIER P.J.**

Fonctionnal reconstitution of the canalicular bile salt transport  
system of rat liver.  
Proc. Natl. Acad. Sci USA?, 1988, 85: G 147-51

**52- SENE B.**

Contribution à l'étude de l'activité pharmacologique de  
Combretum micranthum G. DON

Thèse doctorat d'Etat Pharmacie 1990, 94.

**53- STOLZ A., TAKIKAWA H., OOKHTENS M.,  
KAPLOWITZ.**

The role of cytoplasmic proteins in hepatic bile acid transport.  
Anna. Rev. Physiol, 1989, 51: 161-76

**54- TAILIANDIER J., DUMONT M., MESA V., DEGOTT C.,  
ERLINGER S.**

L'augmentation de la cholérèse au cours de la cirrhose biliaire  
secondaire chez le rat est due à une sécrétion par les voies biliaires.  
Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14: 313-18

**55- TAVALONI N.**

Role of ductular bile water reabsorption in canine bile secretion  
J. lab. Clin. Med., 1985, 106 :154-161

**56- VLAHCEVIC Z.R., HEUMAN D.M., HYLEMON P.B.**

Regulation of bile acid synthesis  
Hepatology, 1991, 13: 590-600.



**Titre** : Etude de l'activité cholérétique d'un décocté de *Combretum micranthum* sur des rats de souche *wistar*

**Nom du candidat** : Modou Oumy KANE

**Nature du mémoire** : DEA de Biologie Animale

**Jury** : **Président** : Pr Omar Thiom Thiaw

**Membres** : Pr Aminata Sall Diallo  
Pr Cheikh Tidiane Ba

Soutenu publiquement le 28 / 06 / 2003 à 10 h

**Résumé** : L'objectif de ce travail est d'étudier les propriétés cholérétiques du *Combretum micranthum* plus connu sous le nom de kinkéliba.

Pour cela nous avons choisi comme modèle des rats de souche *wistar* sains comme témoins normaux ; des rats rendus cholestatiques par injection de tétrachlorure de carbone comme témoins cholestatiques.

Ensuite nous avons procédé au traitement de rats sains et de rats rendus cholestatiques, pour apprécier l'amélioration de la sécrétion biliaire par rapport à celle de leurs témoins respectifs.

Ainsi nous avons pu montrer que le kinkéliba a effectivement des propriétés cholérétiques aussi bien chez les rats sains que chez les rats cholestatiques.

Cependant lorsque la cholestase est chronique, le kinkéliba devient inefficace tout au moins pour la durée du traitement que nous avons choisi c'est à dire trois jours.

**Mots clés** : *Combretum micranthum*, kinkéliba, cholérétique