



Pteolopsis suberosa* Engl. et Diels (Combretaceae) : une plante à activité antiulcère et anti *Helicobacter pylori

***Pteolopsis suberosa* Engl. and Diels (Combretaceae): a plant with antiulcer and anti *Helicobacter pylori* activity**

Rokia Sanogo

Faculté de Pharmacie, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB)

Département de Médecine Traditionnelle (DMT), Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP), B.P. 1746 Bamako (Mali)

rosanogo@yahoo.fr - aidemet@afribonemali.net

Résumé

Introduction : L'écorce de tronc de *Pteolopsis suberosa* utilisée dans la prise en charge des insuffisances digestives, des affections gastriques et de l'ulcère gastroduodéal a été évaluée sur « les activités » anti-ulcère gastroduodéal et anti *Helicobacter pylori*.

Matériel et méthodes : Le profil toxico-pharmacologique de l'extrait aqueux de la plante a été déterminé chez des rats. L'activité anti-ulcère de l'extrait aqueux a été évaluée à 250, 500 et 1 000 mg/Kg sur l'ulcère expérimental induit par l'éthanol et l'indométacine chez les rats. L'activité antimicrobienne des extraits et des molécules isolées a été évaluée sur des souches de *Helicobacter pylori*. L'indice d'ulcère (IU), le pourcentage de protection et les concentrations inhibitrices 50 ont permis d'évaluer les effets des extraits.

Résultats : Les doses toxiques du décocté de l'écorce du tronc par voie orale est supérieure à 4000 mg/kg de poudre d'écorce de tronc. Le décocté aux doses 500 et 1000 mg/kg a protégé la muqueuse gastrique contre des ulcères induits par l'éthanol (42 %) et l'indométacine (68 %). Les extraits aqueux, méthanolique et l'Arjunglucoside I de l'écorce du tronc ont démontré une activité antibactérienne sur des souches standards et souches cliniques de *Helicobacter pylori* avec des concentrations inhibitrices 50 de 62.50 ; 125.00 ; 250.00 ; 250.00 ; 125.00 et 500.00 µg/ml (Décocté) ; de 31.25 ; 62.50 ; 62.50 ; 125.00 ; 62.50 et 250.00 µg/ml (extrait méthanolique) de 1,90 ; 3,90 et 7,80 µg/ml (Arjunglucoside I).

Conclusion : L'activité antibactérienne de *Pteolopsis suberosa* permet de proposer cette plante comme opportunité thérapeutique dans les ulcères gastroduodéaux associés à *Helicobacter pylori*.

Mots-clés

Pteolopsis suberosa ; antiulcère gastrique ; anti *Helicobacter pylori* ; Médecine traditionnelle ; Mali

Abstract

Introduction: The stem bark of *Pteolopsis suberosa* used in the treatment of digestive deficiencies, stomach ailments and peptic ulcer was evaluated for anti-ulcer and anti *Helicobacter pylori* activities.

Materials and methods: Pharmacotoxicological profile of the aqueous extract of the plant was determined in rats. The antiulcer activity of the water extract was evaluated at 250, 500 and 1000 mg/kg on the experimental ulcer induced by ethanol and indomethacin in rats. The antimicrobial activity of extracts and isolated molecules was evaluated in strains of *Helicobacter pylori*. Ulcer index (UI), the percentage of protection and minimal inhibitory concentrations 50 were used to assess the effects of extracts.



Results: Toxic doses of the decoction of the stem bark are orally greater than 4000 mg/kg of stem bark powder. The decoction at doses 500 to 1000 mg/kg protected the gastric mucosa against ulcer induced by ethanol (42%) and indomethacin (68%). Aqueous and methanol extracts, Arjunglucoside I of the stem bark showed antibacterial activity on standard and clinical strains of *Helicobacter pylori* with minimal inhibitory concentrations 50 of 62.50, 125.00, 250.00, 250.00, 125.00 and 500.00 µg/ml (Decoction) 31.25, 62.50, 62.50, 125.00, 62.50 and 250.00 µg/ml (methanol extract) of 1.9, 3.90 and 7.80 µg/ml (Arjunglucoside I).

Conclusion: The antibacterial activity of *Pteleopsis suberosa* allows providing a therapeutic opportunity in peptic ulcers associated with *Helicobacter pylori*.

Keywords

Pteleopsis suberosa; antigastriculcer; anti *Helicobacter pylori*; Traditional Medicine; Mali

Introduction

Depuis la déclaration d'Alma Ata de l'OMS sur l'importance des ressources de la Médecine traditionnelle dans les soins de santé primaires [1], de nombreux engagements multiformes ont contribué au développement de la recherche sur les plantes médicinales. Les plantes médicinales africaines offrent des possibilités de traitements efficaces et accessibles pour les populations et de nouvelles molécules thérapeutiques pour la pharmacopée mondiale. Dans le contexte socio-économique des pays en voie de développement, il est très important de mener des études pour aboutir à des opportunités thérapeutiques adéquates et de faible prix, joignant à une efficacité scientifiquement prouvée une acceptabilité culturelle optimale. La valorisation scientifique de la médecine traditionnelle doit conduire notamment à la mise au point de médicaments à base de plantes. Les mots clés, dans ce domaine, doivent être : **sécurité, efficacité, qualité.**

Au Mali, le Département Médecine Traditionnelle (DMT) de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP) collabore étroitement avec les tradipraticiens de santé, afin de mener des recherches sur la mise au point des Médicaments Traditionnels Améliorés (MTA) pour le traitement des pathologies les plus fréquentes. Les MTA sont des médicaments issus de recettes de la médecine traditionnelle, à posologie quantifiée, à limites de toxicité déterminées, à efficacité confirmée et à qualité contrôlée. La mise au point de ces MTA passe par des enquêtes ethnobotaniques, des études phytochimiques, toxicologiques, pharmacologiques, galéniques et cliniques.

Les changements des conditions de vie font qu'aujourd'hui les gastrites et les ulcères gastro-duodénaux (UGD) deviennent de plus en plus préoccupants dans les pays en voie de développement. En plus des raisons socioculturelles, le coût élevé des médicaments classiques des UGD poussent de plus en plus les populations maliennes à se soigner avec les plantes médicinales.

C'est ainsi que dans le cadre de la prise en charge des ulcères gastroduodénaux, le DMT en collaboration avec le service de Médecine Interne du CHU du Point G de Bamako a mené des études cliniques sur deux plantes médicinales [2, 3].

Ces études ont donné des résultats intéressants confirmant la pertinence de l'usage traditionnel de ces plantes dans la prise en charge de l'ulcère gastroduodéal. En plus de ces données cliniques, des études expérimentales précliniques étaient nécessaires pour compléter des dossiers scientifiques de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Nous avons donc procédé à l'évaluation de l'activité anti-ulcère gastroduodénale et l'activité anti *Helicobacter pylori* de *Pteleopsis suberosa* Engl. et Diels (Combretaceae) et de *Vernonia kotschyana* Sch. Bip. (Asteraceae) Dans cet article, nous rapportons les résultats de l'évaluation de la première plante, qui outre des propriétés gastroprotectrices possède également des propriétés antibactériennes contre *Helicobacter pylori*.

Pteleopsis suberosa Engl. et Diels (Combretaceae) est un arbuste ou un petit arbre de 6 à 7 m de haut, à fût dressé plus ou moins grêle et cylindrique. L'écorce est très caractéristique, grossièrement et densément couverte de verrues liégeuses (qui permettent de le reconnaître très facilement même quand il est défeuillé), gris noirâtre à roussâtre (Fig. 1). En médecine traditionnelle, les écorces de tronc de la plante sont utilisées dans la prise en charge des insuffisances digestives, des affections gastriques et de l'ulcère gastroduodéal [4].

**Plante****Ecorce du tronc****Figure 1**

Pteleopsis suberosa Engl. et Diels (Combretaceae). Photo Archive Aidemet (www.aidemet.org)

Matériel et méthodes

Matériel végétal

L'échantillon d'écorces de tronc a été récolté dans la banlieue de Bamako (Mali) et identifié par le botaniste du DMT, où se trouvent des échantillons de référence.

Les écorces de tronc ont été séchées à l'ombre et pulvérisées à l'aide d'un moulin. La poudre a servi pour la préparation des extraits.

Méthodes phytochimiques

Nous avons travaillé sur le décocté préparé selon la tradition et sur d'autres extraits avec des solvants organiques.

Pour les études phytochimiques, nous avons utilisé les réactions générales de caractérisation des groupes chimiques présents dans les plantes, et des méthodes chromatographiques (sur couche mince et sur colonne liquide à haute performance). La combinaison de techniques spectroscopiques et de la résonance magnétique nucléaire (NMR) a permis la détermination structurale des constituants chimiques.



Méthodes biologiques

Pour confirmer l'efficacité et l'innocuité des extraits, nous avons étudié l'activité anti-ulcère et les éventuels effets toxiques des extraits aqueux de *P. suberosa*, conformément à l'utilisation traditionnelle.

Test de toxicité

Pour les études des activités biologiques *in vivo*, nous avons utilisé les rats de race blanche (Charles River) de poids compris entre 170 – 220 g, mis à jeun avant l'expérimentation.

Le profil toxico-pharmacologique de l'extrait aqueux de la plante et la DL_{50} ont été déterminés [4, 5]. Pour cela, l'extrait a été administré à différentes doses à différents groupes de rats : 1, 2, et 4 g de drogue sèche/kg de poids corporel. Une observation attentive a permis de noter les éventuels effets induits par l'extrait sur le système nerveux central et autonome, sur la musculature, et d'autres effets, notamment analgésiques, diurétiques, laxatifs, etc. L'observation a été effectuée chaque heure pendant 6 heures et à 24 heures de l'administration de l'extrait.

Etude de l'activité anti ulcère gastrique

L'activité anti-ulcère a été testée sur l'ulcère expérimental induit par l'éthanol et l'indométacine chez les rats.

L'extrait aqueux (décocté à 10 %) a été administré par la voie intragastrique à des doses correspondantes à 250, 500 et 1000 mg/Kg de drogue sèche.

Le traitement des rats avec l'extrait a été effectué une heure avant l'administration par voie orale de 0,5 ml d'éthanol à 90 %. Une heure après éthanol, nous avons évalué l'indice d'ulcère (IU).

Pour l'ulcère induit par l'indométacine, les rats ont été traités avec l'agent ulcérogène (5 mg/Kg) pendant deux jours. Six heures après la dernière administration, les rats ont été traités avec les extraits de la drogue (1g/Kg) pour une durée de 4 jours. Au 4^e jour, après la dernière administration, les rats sont mis à jeun pendant 24h. L'indice d'ulcère (IU) et d'autres paramètres biologiques ont permis d'évaluer les effets des extraits. Nous avons utilisé comme médicaments modernes antiulcère gastrique le Misopriostol (prostaglandine synthétique) 0,5 mg/Kg et la Ranitidine (anti- H_2) 50 mg/Kg.

Etude de l'activité anti-*Helicobacter pylori*

Nous avons également évalué l'activité antimicrobienne des extraits, des fractions et des molécules isolées sur des souches cliniques et standard de l'*Helicobacter pylori* qui est souvent associé aux ulcères gastriques.

Souche bactérienne

Une souche commerciale de *Helicobacter pylori* (ATCC 43504) et cinq souches cliniques (N_1 , N_2 , N_3 , N_4 , N_5) ont été utilisés pour l'étude.

L'identité de la bactérie *Helicobacter pylori* a été confirmée par l'apparence de la colonie de Gram et par le test positif biomédical (oxydase, catalase et uréase). Les bactéries ont été cultivées dans un environnement micro aérobie (Camp, système à poche ; BBL) sur des plaques d'agar britannique (Oxoid) contenant du sang de mouton à 5 % à 36-37°C pendant 3 jours, dans 5 % O_2 , 10 % de CO_2 , 85 % atmosphère de N_2 .

Après l'isolement initial, toutes les souches ont été repiquées (au moins trois) avant leur utilisation.

Evaluation de l'activité antimicrobienne

La sensibilité de *Helicobacter pylori* a été déterminée par la technique de routine agar de dilution (NCCL Standards, 1988) en utilisant le milieu Muller - Hinton (Dico) à 5 % érythrocytes de mouton lysés. La solution mère des extraits de *Pteleopsis suberosa* a été préparée avec du DMSO. La dilution en série de tous les extraits étudiés et l'amoxicilline ont été préparés avec du tampon phosphate 0,1 M.



Tous les agents ont été ajoutés au milieu à une dilution de 1:100. Les isolats ont été cultivés pendant 72 heures sur gélose au sang, et ensuite mis en suspension dans du bouillon tripsyque de soja (Difco) pour fournir une approximation d'une turbidité McFarland à 0,5.

L'inoculum (1 ml) a été appliqué en utilisant des inoculateurs multipoint (Dynatech). Les inocula ont varié de $0,5 \times 10^5$ à 5×10^5 UFC/ml. Les extraits ont été testés à des concentrations allant de la plage de 2,0 – 7,8 $\mu\text{g/ml}$. L'Amoxicilline (Sigma) et le Métronidazole (Searle) ont été utilisés à des concentrations de 500 à 0,03 mg/L. Les plaques ont été incubées pendant 72 h dans des conditions microaérophiles humides. La concentration minimale inhibitrice (CMI) a été définie comme étant la concentration la plus faible (% $\mu\text{g/ml}$ de gélose) qui a inhibé la croissance visible, sans tenir compte d'un trouble de la croissance à peine visible. Les tests de CMT ont été réalisés en double.

Les autres détails de nos différents protocoles sont mentionnés dans les publications respectives [6-9].

Résultats

Les résultats de nos travaux ont permis d'élucider la chimie, les propriétés pharmacologiques et toxicologiques de *Pteleopsis suberosa*.

Pendant tout le temps d'observation, aucun effet toxique remarquable n'a été observé aux doses 1, 2 et 4 g de drogue sèche par kg de poids corporel. La dose létale 50 (DL_{50}) de l'extrait aqueux par voie orale chez les rats est supérieure à 4 g de poudre d'écorce de tronc de *P. suberosa* par kg de poids corporel.

Les études effectuées ont montré que le décocté de l'écorce du tronc de *P. suberosa* aux doses 500 et 1 000 mg/kg a protégé la muqueuse gastrique des ulcères induits par l'éthanol (42 % de protection) (Fig. 2) et l'indométacine (68 % de protection), avec une efficacité comparable à celle de certains médicaments modernes anti-ulcère [6]. Des études récentes ont permis de confirmer davantage les propriétés gastroprotectrices de la fraction butanolique de l'extrait méthanolique de l'écorce de tronc de *P. suberosa* [7]. En outre, la même fraction a présenté des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes [8].

(A)



(B)



Figure 2. Test de l'activité anti ulcère gastrique : Effet du décocté de l'écorce du tronc de *P. suberosa* sur l'ulcère expérimental induit par l'éthanol chez les rats.

(A) = Estomac de rat du groupe témoin avec l'ulcère expérimental induit par l'éthanol.

(B) = Estomac de rat du groupe traité avec le décocté de l'écorce du tronc de *P. suberosa* à la dose de 1000 mg/kg



Les extraits de *P. suberosa* ont démontré une l'activité antimicrobienne contre *Helicobacter pylori*. Pour le décocté, les concentrations inhibitrices 50 (CMI) ont été de 62,50 ; 125,00 ; 250,00 ; 250,00 ; 125,00 et 500,00 µg/ml, respectivement sur la souche standard (ATCC 43504) et sur les souches cliniques (N11, N12, N13, N14, et N15) d'*Helicobacter pylori* [7].

Pour l'extrait méthanolique, les concentrations inhibitrices 50 (CMI) ont été de 31,25 ; 62,50 ; 62,50 ; 125,00 ; 62,50 et 250,00 µg/ml, sur la souche standard (ATCC 43504) et sur les souches cliniques (N11, N12, N13, N14, et N15) d'*Helicobacter pylori* [7].

Dans les mêmes conditions expérimentales les CMI de l'Amoxicilline ont été de 0,12; 0,24 ; 0,12 ; 0,24 ; 0,24 et 0,48 µg/ml; celles du Métronidazole 15,60 ; 3,90 ; 3,90 ; 1,90 ; 7,80 et 31,25 µg/ml sur la souche standard (ATCC 43504) et sur les souches cliniques (N11, N12, N13, N14, et N15) de *Helicobacter pylori* [7].

Par la suite, le fractionnement bioguidé de l'extrait méthanolique de l'écorce du tronc de *P. suberosa* a permis d'isoler des saponosides triterpéniques et l'Arjunglucoside I [9]. Cette molécule a présenté une activité anti *Helicobacter pylori* intéressante, avec des CMI de 1,90 - 7,80 µg/ml sur les souches cliniques (Ci 1cag A, Ci 2 vac A) et de 3,90 µg/ml sur la souche standard (ATCC 43504) [9].

Dans les mêmes conditions expérimentales, les CMI de Clarithromycine ont été de 0,06-0,48 µg/ml et celles du Métronidazole de 7,80 - 31,20 µg/ml sur les souches cliniques et standard d'*Helicobacter pylori* [9].

Conclusion

Nos résultats ont confirmé l'utilisation de la plante en Médecine Traditionnelle comme antiulcéreux. En outre, l'activité antibactérienne de *Pteleopsis suberosa* permet de proposer cette plante comme opportunité thérapeutique dans les ulcères gastroduodénaux associés à *Helicobacter pylori*. Ces résultats nous ont permis de constituer le dossier scientifique pour un nouveau phytomédicament à base de poudre de l'écorce de tronc de *Pteleopsis suberosa*.

Références

1. WHO (1978) Primary health care: Report of the International Conference on Primary Health Care of Alma-Ata, Genève, 1978.
2. Mariko M. (1989) Etude de l'activité du «Terenifou», écorce du tronc de *Pteleopsis suberosa* Engl. Et Diels (Combretaceae) dans les ulcères gastroduodénaux. Thèse de Médecine, Bamako (Mali).
3. Touré IAK. (1989) Evaluation de l'efficacité thérapeutique d'une recette traditionnelle améliorée «Le Gastrosedal» dans le traitement des gastrites. Thèse de Médecine, Bamako (Mali).
4. Sanogo, R. Pharmacognosie et Pharmacodynamie de Plantes utilisées en Médecine Traditionnelle au Mali, thèse de doctorat de recherche en Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie Université de Messine, 19 février 1999.
5. Sanogo R, Keita A, De pasquale R Pharmacognosie et pharmacodynamie de plantes utilisées en médecine traditionnelle au Mali. Des sources du savoir aux médicaments du futur From the sources of knowledge to the medicines of the future, 2000;383-87. horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/.../010030517.pdf.
6. De Pasquale R, Germano' MP, Keita A, Sanogo R, Iauk L. Antiulcer activity of *Pteleopsis suberosa*. Journal of Ethnopharmacology 1995;47(1):55-8.
7. Germano' MP, Sanogo R, Guglielmo M, De Pasquale R, Crisafi G, Bisignano G. Effects of *Pteleopsis suberosa* Extracts on experimental gastric ulcers and *Helicobacter pylori* growth. Journal of Ethnopharmacology 1998;59(3):167-72.
8. Germanò MP, D'Angelo V, Biasini T, et al. Anti-ulcer, anti-inflammatory and antioxidant activities of the n-butanol fraction from *Pteleopsis suberosa* stem bark. J Ethnopharmacol 2008;115(2):271-5.
9. De Leo M, De Tommasi N, Sanogo R, et al. Triterpenoid Saponins from *Pteleopsis suberosa* and their activity on *Helicobacter pylori*. Phytochemistry 2006;67(24):2623-9.

Liens d'intérêt : aucun