

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA MANGIFÉRINE ET D'EXTRAITS D'APHLOÏA

PAR

R. ANDRIANTSIFERANA et T. RAHANDRAHA

(Laboratoire de Physiologie Animale de la Faculté des Sciences de Madagascar

et

Laboratoire de Physiologie Nutritionnelle des Hormones et Vitamines,
Hautes Etudes, C.N.R.S., Faculté de Médecine de Paris)

RÉSUMÉ

On étudie quelques effets physiologiques de décoction ou d'extrait hydro-alcoolique de *Voafotsy*, (*Aphloïa theaeformis* Bennett, Flacourtiacées) et de mangiférine, produit isolé de cette plante, utilisée empiriquement à Madagascar dans diverses affections (ascite, œdème, bilieuse hémoglobinurique etc...). On a examiné l'action de ces préparations sur la diurèse, les mouvements du sodium et du potassium, la survie de Rats surrénalectomisés bilatéralement. On observe que ces préparations ont toutes des effets anti-diurétiques, qu'elles provoquent parallèlement une rétention sodique ; leur action sur le mouvement du potassium est par contre variable. La mangiférine, la seule préparation essayée, est inactive sur le test de survie de Rats surrénalectomisés. La discussion de ces résultats conduit aux conclusions suivantes : les effets anti-diurétiques ne sont pas dus à une action primaire sur la perméabilité membranaire ; l'anti-diurèse et la rétention sodique que les préparations provoquent ne proviennent pas d'une action hydrominérotrope comparable à celle de l'aldostérone. On émet comme nouvelle hypothèse de travail que les actions primaires du ou des principes contenus dans l'*Aphloïa* se situeraient soit au niveau de la glomérulée du cortex surrénalien, soit au niveau de l'hypophyse.

ABSTRACT

Some physiological effects of decoction or hydro-alcoholic extract of *Voafotsy* (*Aphloïa theaeformis* Bennett, Flacourtiacées), and of mangiferin, a product isolated from this plant empirically employed in Madagascar for many diseases (ascite, oedema...) have been studied.

The action of the preparations on diuresis, Na and K movements, life-maintenance of bilaterally adrenalectomized Rats have been examined. It has been observed that all these preparations show anti-diuretic effects and being about with them sodic retention ; on the other hand their effects on K movement are variable. Mangiferin, the only tested preparation, is inactive in the test of adrenalectomized Rat life-maintenance. The discussion of these results leads to the following conclusions : the anti-diuretic effects are not due to a primary action on membrane permeability ; anti-diuresis and Na retention given by the preparations don't come from an hydromineralotropic action comparable to that of aldosterone. The authors suggest a new starting point for investigation that the primary actions of one or many products contained in *Aphloïa* would take place either on the glomerula zone of adrenal cortex or on the hypophysis level.

INTRODUCTION

Depuis le début du siècle, plusieurs auteurs se sont intéressés au *Voafotsy* (*Aphloia theaeformis* Bennett, Flacourtiacées), plante bien connue de la pharmacopée malgache. Préconisé dans le traitement de nombreuses affections (strangurie, ascite, hydro-pisie, gonorrhée (1) et surtout dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique (2, 3, 4) le *Voafotsy* est utilisé empiriquement sous forme de décoction ou d'infusion des feuilles. On attribue aussi aux feuilles des propriétés toniques et diurétiques. On signale également leur emploi comme vulnéraire en cataplasmes contre les ulcères et les luxations (1).

Mais si le *Voafotsy* a été utilisé en thérapeutique dès 1903, ce n'est qu'en 1942 que son étude du point de vue chimique a été entreprise (5). PARIS en isola un corps qu'il appela aphloïol.

TOUCHAIS (6), PARIS et collaborateurs (7, 8, 9), ADJANGBA, BILLET, MENTZER et collaborateurs (10, 11, 12) reprirent ou continuèrent ces travaux et aboutirent :

— à la purification du produit qui se présente sous forme de très petites aiguilles jaune-souffre fondant à 304-305° avec décomposition ;

— à la détermination de sa structure et à son identification à la mangiférine, un C-glucoside de la tétrahydroxy-1, 3, 6, 7 xanthone.

Du point de vue pharmacodynamique cependant, les données sont peu nombreuses. C'est ce qui nous a amenés à entreprendre ce travail.

Comme la plupart des affections pour lesquelles on préconise le *Voafotsy* (strangurie, ascite, hydro-pisie, œdèmes) touchent le métabolisme de l'eau et comme la propriété diurétique de cette drogue est empiriquement admise, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier l'action de la mangiférine et d'extraits d'*Aphloia* sur la diurèse des animaux.

Divers protocoles ont été essayés.

I. ÉTUDE DE LA VITESSE D'ÉLIMINATION D'UNE SURCHARGE HYDROSODIQUE

Les détails de ce protocole sont exposés dans la thèse de MAUNAND (13).

L'ensemble des expériences a porté sur 88 Rats ♂ de souche Wistar, pesant entre 100 et 250 grammes.

La mangiférine et la décoction d'*Aphloia* sont données par tubage gastrique aux doses suivantes :

— mangiférine : de 50 μ g à 2,5 mg/100 grammes ;

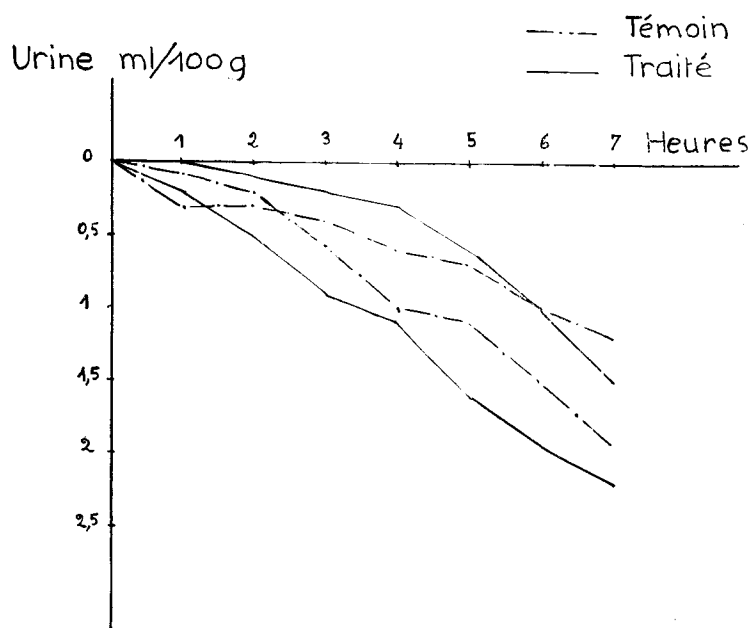
— décoction : 1 gramme de feuilles sèches dans 100 millilitres d'eau ; 10 grammes de feuilles sèches dans 100 millilitres d'eau.

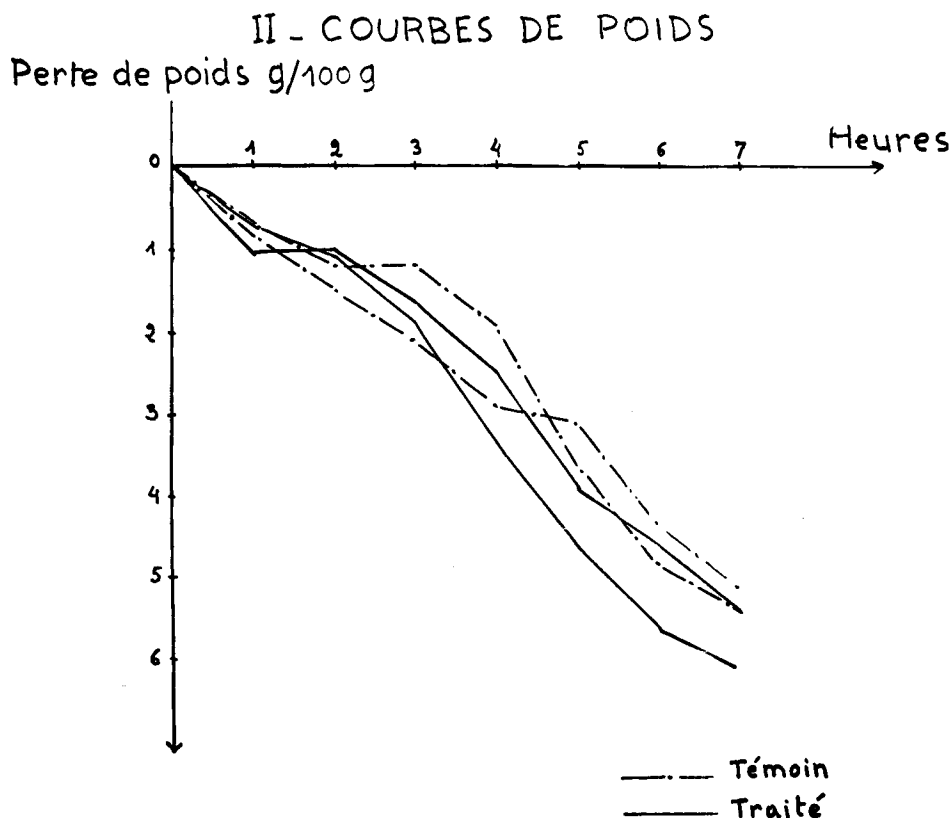
On porte à ébullition pendant 10 minutes, puis on filtre.

Résultats :

Toutes les expériences ont montré qu'il n'y a pas de différence entre animaux témoins et animaux traités. (fig. 1 et 2).

I. Courbes de diurèse





Un deuxième protocole de longue durée a été essayé.

II. EXPÉRIENCES DE LONGUE DURÉE

Elles ont porté sur 32 Rats mâles Wistar, de 100 à 250 grammes. Les animaux d'une même expérience sont de poids sensiblement égal et sont mis par 3 ou 4 dans des cages à métabolisme. On mesure quotidiennement leurs poids et les quantités d'urine émise.

Les animaux sont conditionnés à l'ambiance du laboratoire le premier jour. Les deux jours suivants, on leur donne par tubage gastrique la mangiférine à la dose de 1 mg/ml/100 g de poids vif.

Résultats

Il n'y a aucune modification de la diurèse par le produit. La moyenne de la diurèse est de :
12,15 ml/100g/jour.

III. EXPÉRIMENTATION SUR DES ANIMAUX A JEUN

Dans ce troisième protocole, nous mettons les animaux à jeun. Nous réduisons à 24 heures la durée des observations. La quantité d'urine émise durant ce temps est mesurée, le sodium et le potassium urinaires dosés au photomètre à flamme.

Produits essayés :

- Solution d'urée (témoin) : 38,4 mg/ml
solvant : sérum physiologique.
- Solution de mangiférine : 2 mg/ml
solvant : sérum physiologique.
- Décoction d'*Aphloïa* :

10 grammes de feuilles sèches/100 millilitres d'eau. A la décoction, on ajoute 9 milligrammes de chlorure de sodium par millilitre.

— Extrait hydro-alcoolique d'*Aphloïa*, dont voici la préparation :

800 grammes de feuilles sèches finement broyées sont laissées macérer dans 4,250 litres d'alcool éthylique à 95°, pendant 10 jours. On filtre, puis on évapore sous vide à température modérée (50°). On obtient 150 millilitres d'extrait. A partir de cet extrait, nous avons préparé une solution correspondant à 10 grammes de feuilles sèches pour 100 millilitres (solvant : sérum physiologique).

Ces différents produits sont donnés par tubage gastrique à la dose de 2,5 millilitres par 100 grammes.

Résultats :

Les résultats donnés par l'urée servent de témoins.

Les valeurs de diurèse, de sodium total éliminé et de potassium total éliminé, données dans les tableaux 1, 2, 3, 4, 5 sont rapportées à 100 grammes de poids vif.

1° **Diurèse (tableau 1)**L'extrait aqueux d'*Aphloia*, la décoction et la

mangiférine, par ordre d'activité croissante, diminuent la diurèse.

Ils entraînent donc une rétention hydrique.

TABLEAU N° 1

Diurèse (ml/100 g de poids vif)

Produits testés	NUMÉROS DES EXPÉRIENCES									Moyennes	t	P
	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
Urée	1,54	1,3	1,44	1,36	0,85	1,3	1,3	1,3	1,4	1,31		
Décoction d' <i>Aphloia</i>	1,69	1,1		0,96	0,70		0,8	0,7 0,7 0,7	0,5	0,87	3,66	0,01 > P > 0,01
Extrait aqueux d' <i>Aphloia</i>				1,75		1,2		0,4 1,5 0,4 0,8	0,6 0,3 0,7	0,83	2,82	0,02 > P > 0,01
Mangiférine	1,87	0,8	0,63 0,38 0,49		0,76	0,8				0,81	5,61	< 0,001

2° **Concentration urinaire de sodium (tableau 2)**

Aucun des produits testés ne modifie de façon

significative la concentration de l'urine en sodium en milligramme par litre.

TABLEAU N° 2

Concentration urinaire de sodium g/litre

Produits testés	NUMÉROS DES EXPÉRIENCES									Moyennes	t	P
	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
Urée	5,69	5,32	5,12		2,28		5,42	2,6	2,04	4,067		
Décoction d' <i>Aphloia</i>	7,76	2,64					2,90	3,26 4,36 3,81	2,48	3,887	0,2024	0,50 < P < 0,90
Extrait aqueux d' <i>Aphloia</i>				1,32	2,85	8,64		2,65 2,51 3,55 2,39	2,12 1,13 2,32	2,948	1,17	0,20 < P < 0,30
Mangiférine	4,53	2,44	4,08 5,88 4,42	0,23	1,59					3,31	0,78	0,30 < P < 0,50

3° **Quantité de sodium éliminé (tableau 3)**

L'extrait aqueux et la mangiférine diminuent l'excrétion du sodium. Pour la décoction, la diminu-

tion observée est à la limite de la signification statistique.

Dans l'ensemble, on constate une variation de l'élimination du sodium dans le même sens que celle de l'eau, à savoir une rétention.

TABLEAU N° 3

Quantité de sodium éliminé mg/100 g de poids vif

Produits testés	NUMÉROS DES EXPÉRIENCES							Moyen- nes	t	P
	2	3	4	5	7	8	9			
Urée	6,9	7,37	0,83	1,93	7,04	3,38	2,85	4,31		
Décoction d' <i>Aph- loïa</i>	2,9				2,32	3,05 3,05 2,28	1,24	2,456	1,924	0,05 < P < 0,10
Extrait aqueux d' <i>A- phloïa</i>			1,26	2,85		3,97 1,35 1,42 2,61	1,27 0,33 1,62	1,853	4,411	P < 0,001
Mangiférine	1,9	2,57 4,70 2,16	0,40	1,59				2,220	2,507	0,05 < P < 0,02

4° **Concentration urinaire de potassium** (tableau 4) | Seule la décoction augmente la concentration urinaire en potassium en gramme par litre.

TABLEAU N° 4

Concentration urinaire de potassium g/litre

Produits testés	NUMÉROS DES EXPÉRIENCES									Moyen- nes	t	P
	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
Urée	6,72	2,44	3,56	2,04	4,20	4,28	7,04	4,80	2,42	4,16		
Décoction d' <i>Aph- loïa</i>	9,70	2,08					2,32	10,64 8,44 7,32	5,72	7,31	-2,787	0,01 < P < 0,02
Extrait aqueux d' <i>Aphloïa</i>				6,94	5,24	10,12		8,64 4,10 6,66 4,56	2,04 2,20 5,20	5,57	1,37	0,10 < P < 0,20
Mangiférine	9,20	5	3,24 2,28 3,70	0,96	2,84	5,84				4,13	0,021	> 0,90

5° **Quantité de potassium éliminé** (tableau 5)

La décoction augmente l'élimination du potassium.

L'extrait aqueux ne la modifie pas.

La mangiférine a tendance à abaisser l'élimination du potassium (la signification de la différence observée est discutable : $0,05 < P < 0,10$).

L'ensemble de ces résultats montre que la mangiférine et les extraits d'*Aphloïa* agissent sur le métabolisme de l'eau, du sodium et du potassium. D'une façon générale, toutes ces préparations

provoquent une rétention hydrique et sodique. Pour le potassium, les résultats ne sont pas concordants :

— fuite potassique significative, pour la décoction ;

— rétention potassique, pour la mangiférine ;

— action nulle, pour l'extrait aqueux.

Ces résultats, en particulier, rétention sodique et hydrique, nous ont amenés à examiner l'action des produits essayés sur la survie de Rats surrenalectomisés. L'expérience décrite ci-après concerne les effets de la mangiférine.

TABLEAU N° 5
Quantité de potassium éliminé mg/100 g de poids vif

Produits testés	NUMÉROS DES EXPÉRIENCES							Moyennes	t	P
	2	3	4	5	7	8	9			
Urée	3,1	1,56	2,78	3,57	3,26	6,24	3,38	3,41		
Décoction d' <i>Aphloia</i>	7,7				3,48	7,44 6,75 5,12	2,86	5,55	2,210	0,05 > P > 0,02
Extrait aqueux d' <i>Aphloia</i>			6,66	3,66		3,45 6,15 2,66 3,64	1,22 0,66 3,64	3,52	0,124	P > 0,90
Mangiférine	4	2,04 0,86 1,81	1,69	2,15				2,09	1,889	0,1 > P > 0,05

IV. ACTION DE LA MANGIFÉRINE SUR LA SURVIE DES RATS SURRÉNALECTOMISÉS

Protocole expérimental :

246 Rats mâles, impubères, de 40 à 70 grammes, et 113 femelles impubères de 30 à 65 grammes sont surrénalectomisés bilatéralement. Après l'opération, ils reçoivent de l'eau salée à 9 p. 1000 comme boisson.

Chaque groupe de même sexe est divisé en deux lots :

— un lot témoin, recevant tous les jours, par

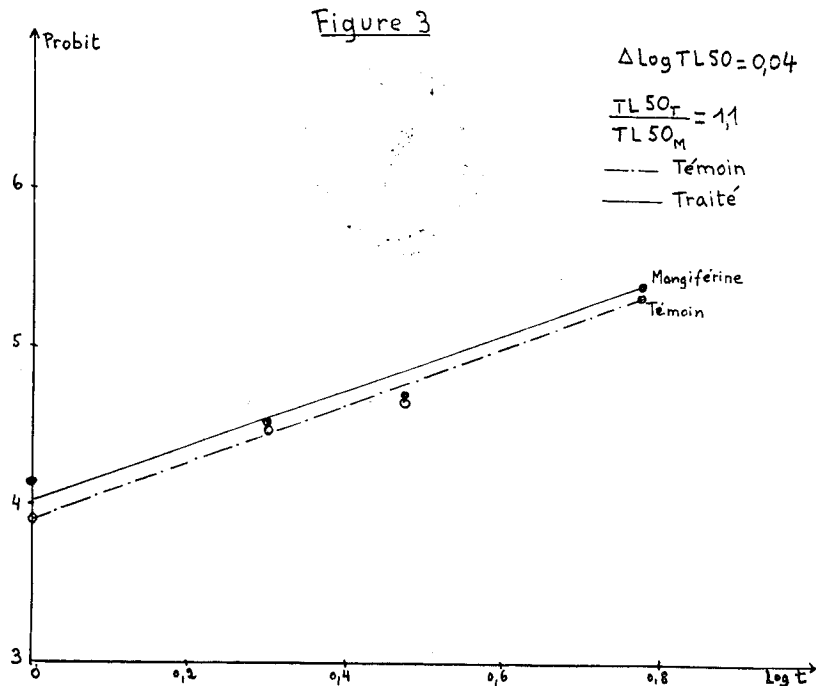
tubage gastrique, 1 millilitre d'eau distillée par 100 grammes de poids vif.

— un lot traité, recevant dans les mêmes conditions, 1 millilitre d'une solution aqueuse de mangiférine à 1 milligramme par millilitre.

Nous suivons tous les jours la mortalité. La température de la salle est de 20 à 22°.

Résultats :

L'étude statistique + des résultats montre que la mangiférine ne modifie pas de façon significative la survie des Rats surrénalectomisés (fig. 3).



+ Nous en remercions vivement le Laboratoire de Physique de la Faculté de Médecine de Marseille (professeur G. KAPHAN).

DISCUSSIONS GÉNÉRALES ET CONCLUSIONS

La mangiférine, la décoction et l'extrait aqueux d'*Aphloïa* diminuent l'élimination d'eau et de sodium. Leur action sur le métabolisme du potassium est variable.

En agissant sur les mouvements de l'eau et du sodium, ces produits pourraient agir soit au niveau du néphron, soit au niveau des glandes qui contrôlent les mouvements hydriques et ioniques : cortex surrénalien et posthypophyse principalement.

Les expériences préliminaires que nous avons faites avec les mêmes produits sur la vessie de Grenouille n'ont montré aucune modification de la perméabilité. ⊕

On pourrait donc penser que mangiférine et extraits d'*Aphloïa* agissent directement sur les surrénales ou sur la posthypophyse.

L'inefficacité de la mangiférine sur le test de survie des Rats surrénalectomisés montre qu'elle n'a pas d'activité minéralotrope comparable à celle de l'aldostérone. Ce fait n'exclut pas l'hypothèse d'une éventuelle stimulation des cellules de la glomérulée par la mangiférine.

En ce qui concerne l'extrait aqueux qui provoque une rétention d'eau et de sodium, sans que soit modifiée l'élimination du potassium, on peut envisager que la réabsorption du sodium se ferait en échange d'ion hydrogène. En effet, au niveau du tube distal, on sait que la réabsorption sodique

se fait en échange soit du potassium, soit de l'ion hydrogène.

Dans des travaux en cours, nous tentons d'élucider ces différents points : action des produits essayés au niveau des surrénales, action au niveau de l'hypophyse, action sur les échanges cationiques.

En comparant les actions des trois extraits testés, nous constatons que :

1° La décoction a une action différente de la mangiférine, elle n'agit donc pas uniquement par la mangiférine qu'elle contient ;

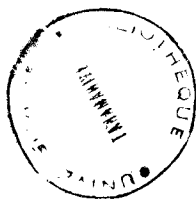
2° Du point de vue pharmacologique, l'action de l'extrait aqueux se rapproche de celle de la mangiférine.

Le *Voafotsy* semble donc contenir un ou des principes actifs autres que la mangiférine et qu'il serait intéressant d'isoler.

Remarque

La rétention hydrique provoquée par la mangiférine, la décoction de feuilles ou l'extrait hydroalcoolique ne justifie pas l'utilisation empirique du *Voafotsy* comme diurétique ou dans des affections telles que hydropisie, ascite etc... Par contre dans le cas des œdèmes d'origine cardiaque, son utilisation comme, semble-t-il, son efficacité, peut se comprendre. L'un de nous a en effet déjà montré l'effet tonicardiaque du *Voafotsy* (14). Ce serait donc en améliorant la circulation veineuse que le *Voafotsy* réduit les œdèmes et non pas par un effet diurétique.

Manuscrit, reçu le 26 février 1969.



⊕ Résultats non publiés.

BIBLIOGRAPHIE

1. HECKEL (E.). — *Les plantes utiles de Madagascar*, « Ann. Musée col. Marseille », 2^e sér., t. 8, p. 256-258 (1910).
2. FONTOYNONT (M.). — *La fièvre bilieuse hémoglobinurique à Tananarive son traitement par le Voafotsy*. « La Presse Médicale », t. 73, p. 577-578 (1908).
3. RIGAUD (J.). — *Traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique par la décoction de Voafotsy (Aphloia madagascariensis)*. « Ann. Hyg. et Méd. Col. », t. 12, n^o 3, pp. 388-401 (1909).
4. DANDRIEU (P.). — *L'Aphloia theaeformis, son emploi dans le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique à Madagascar*. « Thèse, Doct. Univ. Méd. », Montpellier (1910).
5. PARIS (R.). — *Sur une Flacourtiacée de Madagascar : Le Voafotsy (Aphloia madagascariensis Clos)*. « Bull. Sc. Pharm. », t. 49, pp. 146-150 (1942).
6. TOUCHAIS (J.M.). — *Contribution à l'étude de l'Aphloia de Madagascar (Aphloia theaeformis, Flacourtiacées)*. « Thèse Doct. Univ. Pharm. », Paris, n^o 247 (1956).
7. PARIS (R.) et STAMBOULI (A.). — *Sur quelques flavonosides difficilement hydrolysables (scoparoside, cytisoside et aphloioside)*. « C.R. Acad. Sciences », t. 252, pp. 1659-1661 (1961).
8. STAMBOULI (A.) et PARIS (R.). — *Structure de quelques hétérosides difficilement hydrolysables (scoparoside, cytisoside, aphloioside)*, « Ann. Pharmac. Fr. », t. 19, pp. 435-441 (1961).
9. PARIS (R.) et ETCHEPARE (S.). — *A propos de la structure de l'aphloïol : parenté de cette xanthone avec la mangiférine*. « C.R. Acad. Sciences », Paris, t. 258, pp. 5277-5279 (1964).
10. ADJANGBA (M.S.), BILLET (D.) et MENTZER (C.). — *La structure de l'aphloïol isolé des feuilles d'Aphloia madagascariensis Clos*. « C.R. Acad. Sciences », Paris, t. 257, pp. 1396-1398 (1963).
11. ADJANGBA (M.S.). — *Structure de l'Aphloïol : tétrahydroxanthone isolée des feuilles d'Aphloia madagascariensis Clos*. « Bull. Soc. Chim. Fr. », t. 2, pp. 376-378 (1964).
12. BILLET (D.), MASSICOT (J.), MERCIER (C.), ANKER (D.), MATSCHENKO (A.), MENTZER (C.), CHAIGNEAU (M.), VALDENER (G.) et PACHECO (H.). — *Sur la structure de l'Aphloïol et son identité avec la mangiférine*. « Bull. Soc. Chim. Fr. », Fasc. 10, pp. 3006-3012 (1965).
13. MAUNAND (J.M.). — Thèse Doct. Méd., Paris (1961).
14. ANDRIANTSIFERANA (R.). — *Sur l'étude pharmacodynamique de l'Aphloïol*. « C.R. Soc. Biol. », t. 159, n^o 10, pp. 1899-1901 (1965).