

UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR
ÉCOLE DOCTORALE: SCIENCES DE LA VIE, DE LA SANTÉ ET DE
L'ENVIRONNEMENT (ED – SEV)
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTOLOGIE

Année: 2016

N° d'ordre: 206



THÈSE DE DOCTORAT

Spécialité : Pharmacologie

Présentée par :

Madame Awa NDIAYE SY
Pour l'obtention du grade de
Docteur de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DE DEUX PLANTES
MÉDICINALES DE LA PHARMACOPÉE TRADITIONNELLE SÉNÉGALAISE:
MORINGA OLEIFERA LAM. (*MORINGACEAE*) ET
ACACIA NILOTICA (L.) DELILE (*MIMOSACEAE*)**

Soutenue le 30 Mars 2016 devant le jury composé de :

<u>Président:</u>	Mr Emmanuel BASSÈNE	Professeur	FMPO-UCAD
<u>Rapporteurs:</u>	Mr Bara NDIAYE	Professeur	FMPO-UCAD
	Mr Mamadou FALL	Professeur	FMPO-UCAD
	Mme Gisèle KOUAKOU-SIRANSY	Maître de Conférences Agrégé	Université Félix Houphouet Boigny- Abidjan
<u>Examineur:</u>	Mr Djibril FALL	Professeur	FMPO-UCAD
<u>Directeur de thèse:</u>	Mr Amadou Moctar DIÈYE	Professeur	FMPO-UCAD

Au Nom d'Allah le Tout Puissant, le Très Miséricordieux

Paix et Salut sur le Prophète Mouhammad

Je dédie ce travail

A mes très chers enfants

A mon très cher époux

A mes très chers parents, sœurs et frères

A ma belle famille

A toute ma famille

A tous mes amis sans exception.

Remerciements

Au Professeur Emmanuel Bassène qui a accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Aux Professeurs Bara Ndiaye, Mamadou Fall et Gisèle Kouakou-Siransy qui ont aimablement accepté de juger ce travail en tant que rapporteurs malgré leurs nombreuses occupations. Que vous soyez remerciés pour votre disponibilité et veuillez recevoir mes sincères remerciements.

Au Professeur Djibril Fall pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail et de participer au jury de cette thèse. Soyez assuré de ma profonde gratitude et veuillez trouver ici l'expression de ma haute considération.

Au Professeur Amadou Moctar Dièye, mon directeur de thèse. Merci pour votre disponibilité, votre efficacité, vos conseils et surtout votre rigueur scientifique. Votre soutien et votre regard critique m'ont été grandement utiles. Soyez assuré de ma profonde gratitude et de ma grande admiration.

Au Professeur Mounibé Diarra, responsable de la formation doctorale, pour son soutien tout au long de cette thèse. Veuillez recevoir mes sincères remerciements et mes sentiments de profonde reconnaissance.

Au Docteur Alioune Dior Fall pour sa disponibilité, son soutien et sa grande contribution.

Au personnel des laboratoires de Pharmacologie et Pharmacodynamie et de Pharmacognosie de la FMPO-UCAD pour leur contribution et leur sympathie.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	2
PREMIERE PARTIE: GENERALITES	5
CHAPITRE I: INFLAMMATION ET ANTI-INFLAMMATOIRES	6
<i>I-1. Définition de l'inflammation</i>	6
<i>I-2. Physiopathologie de l'inflammation</i>	6
I-2.1. Les phases de la réaction inflammatoire.....	6
I-2.1.1. La phase vasculaire ou phase initiale.....	6
I-2.1.2. La phase cellulaire.....	7
I-2.1.3. La phase de cicatrisation.....	7
I-2.2. Les médiateurs chimiques de l'inflammation.....	7
I-2.2.1. Les médiateurs cellulaires.....	8
I-2.2.2. Les médiateurs plasmatiques ou protéases.....	11
I-2.3. Les cellules de l'inflammation.....	12
I-2.3.1. Les lymphocytes.....	12
I-2.3.2. Les cellules phagocytaires ou phagocytes.....	12
I-2.3.3. Les mastocytes.....	13
I-2.3.4. Les plaquettes.....	13
I-2.3.5. Les polynucléaires basophiles.....	13
I-2.3.6. Les fibroblastes.....	13
<i>I-3. Les médicaments anti-inflammatoires</i>	13
I-3.1. Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	14
I-3.1.1. Classification des AINS.....	14
I-3.1.2. Mécanisme d'action des AINS.....	14
I-3.1.3. Effets indésirables communs.....	17
I-3.1.4. Interactions médicamenteuses.....	17
I-3.2. Les médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	17
I-3.2.1. Classification.....	18
I-3.2.2. Relation structure-activité.....	19
I-3.2.3. Mécanisme d'action.....	19
I-3.2.4. Effets indésirables.....	20
I-3.2.5. Interactions médicamenteuses.....	20
I-3.3. Les nouvelles stratégies thérapeutiques.....	21
I-3.3.1. Modifications de l'inflammation par le régime alimentaire.....	21

I-3.3.2. Les thérapies biologiques.....	21
I-3.3.3. Les anti-TNF.....	21
I-3.3.4. Les antagonistes de l'interleukine 1.....	22
CHAPITRE II: TOXICITE DIGESTIVE DES ANTI-INFLAMMATOIRES.....	23
II-1. Les AINS.....	23
II-1.1. Facteurs favorisant les atteintes digestives.....	23
II-1.2. Mécanisme d'action.....	23
II-1.3. Recherche d'une amélioration de la tolérance digestive.....	24
II-2. LES AIS.....	24
CHAPITRE III: DOULEUR ET ANTALGIQUES.....	25
III-1. Définition de la douleur.....	25
III-2. Physiopathologie.....	25
III-2.1. Activation des nocicepteurs.....	25
III-2.2. Les voies de la douleur.....	25
III-2.3. Le contrôle physiologique de la douleur.....	27
III-2.3.1. Contrôle périphérique.....	27
III-2.3.2. Contrôle médullaire.....	27
III-2.3.3. Contrôles supra-médullaires.....	28
III-3. Classification des douleurs.....	29
III-3.1. Selon la durée.....	29
III-3.2. Selon la neurophysiologie.....	29
III-4. Les médicaments analgésiques.....	29
III-4.1. Classification des analgésiques.....	30
III-4.1.1. Les analgésiques du palier I.....	31
III-4.1.2. Les analgésiques du palier II.....	32
III-4.1.3. Les analgésiques du palier III.....	33
III-4.2. Les médicaments adjuvants ou co-analgésiques.....	34
III-5. Prise en charge des différents types de douleur.....	35
III-5.1. Douleur par excès de nociception.....	35
III-5.2. Douleurs neuropathique et psychogène.....	35

CHAPITRE IV: PLANTES A L'ETUDE.....	36
<i>IV-1. Moringa oleifera</i>.....	36
IV-1.1. Dénomination.....	36
IV-1.2. Place dans la systématique.....	36
IV-1.3. Caractéristiques botaniques.....	37
IV-1.4. Répartition géographique.....	38
IV-1.5. Ecologie.....	39
IV-1.6. Valeur nutritionnelle.....	39
IV-1.7. Utilisations traditionnelles	39
IV-1.8. Chimie	40
IV-1.9. Propriétés pharmacologiques.....	41
IV-1.10. Toxicité.....	42
<i>IV-2. Acacia nilotica</i>.....	42
IV-2.1. Dénomination.....	42
IV-2.2. Place dans la systématique.....	43
IV-2.3. Caractéristiques botaniques.....	43
IV-2.4. Habitat et répartition géographique.....	45
IV-2.5. Ecologie.....	46
IV-2.6. Utilisations.....	46
IV-2.6.1. Utilisation traditionnelle.....	46
IV-2.6.2. Utilisation fourragère.....	47
IV-2.6.3. Utilisation industrielle.....	48
IV-2.6.4. Autres Utilisations.....	48
IV-2.7. Chimie.....	48
IV-2.8. Toxicité.....	49
IV-2.9. Propriétés pharmacologiques de la plante.....	49
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....	51
OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	52
CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODES.....	53
<i>I-1. Extractions, fractionnements et caractérisations</i>.....	53
I-1.1. Matériels et réactifs.....	53
I-1.1.1. Matériel végétal.....	53
I-1.1.2. Autres matériels.....	53
I-1.1.3. Solvants et réactifs.....	54
I-1.2. Méthodes.....	54
I-1.2.1. Obtention des extraits et fractions	54
I-1.2.1.1. <i>Moringa oleifera</i>	54

I-1.2.1.1.1. Extraction.....	54
I-1.2.1.1.2. Fractionnement de l'extrait hydro-alcoolique.....	54
I-1.2.1.1.3. Fractionnement de la FM.....	55
I-1.2.1.2. <i>Acacia nilotica</i>	57
I-1.2.1.2.1. Extraction.....	57
I-1.2.1.2.2. Fractionnement.....	57
I-1.2.1.2.3. Analyses chimiques de l'extrait des fruits de <i>Acacia nilotica</i>	59
↳ Recherche de tanins.....	59
↳ Recherche des hétérosides cardiotoniques.....	60
↳ Recherche des flavonoïdes.....	61
↳ Recherche des hétérosides anthracéniques.....	61
↳ Recherche des saponosides.....	62
↳ Recherche des alcaloïdes.....	62
↳ Séparation et identification des composants de l'EHAN par CCM.....	63
I-2. Etude pharmacologique.....	64
I-2.1. Matériel animal.....	64
I-2.2. Matériels et produits utilisés.....	65
I-2.3. Etude de l'activité anti- inflammatoire.....	65
I-2.3.1. Principe de la méthode.....	66
I-2.3.2. Description du pléthysmomètre APELEX 05.7150.....	66
I-2.3.3. Protocole expérimental.....	67
I-2.3.4. Expression des résultats de l'activité anti-inflammatoire.....	68
I-2.3.5. Analyses statistiques.....	69
I-2.4. Etude de l'activité analgésique.....	69
I-2.4.1. Principe du test à l'acide acétique.....	69
I-2.4.2. Protocole expérimental	69
I-2.4.3. Expression des résultats.....	70
I-2.4.4. Analyse statistique.....	70
I-2.5. Effet de l'EHAMO sur la muqueuse gastrique des rats.....	71
I-2.5.1. Matériel et réactifs.....	71
I-2.5.2. Principe de la méthode.....	71
I-2.5.3. Protocole expérimental.....	71
I-2.5.4. Expression des résultats.....	72
CHAPITRE II: RESULTATS.....	73
II-1. <i>Moringa oleifera</i>.....	73
II-1.1. Etude chimique.....	73
II-1.1.1. Rendement de l'extraction et des fractionnements.....	73
II-1.1.1.1. Extraction.....	73
II-1.1.1.2. Fractionnements.....	73

II-1.2. Etudes pharmacologiques.....	73
II-1.2.1. Etude de l'activité anti-inflammatoire.....	73
II-1.2.1.1. Evaluation de l'œdème.....	74
II-1.2.1.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire	76
II-1.2.2. Effet de l'EHAMO sur la muqueuse gastrique des rats.....	79
II-2. <i>Acacia nilotica</i>.....	80
II-2.1. Rendement de l'extraction et du fractionnement.....	80
II-2.2. Analyse chimique.....	80
II-2.2.1. Réactions générales de caractérisation.....	80
II-2.2.2. Résultats de la CCM.....	81
II-2.3. Etudes pharmacologiques.....	83
II-2.3.1. Etude de l'activité anti-inflammatoire.....	83
II-2.3.1.1. Evaluation de l'œdème.....	83
II-2.3.1.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	85
II-2.3.2. Etude de l'activité analgésique.....	87
II-2.3.2.2. Evaluation du nombre de contorsions.....	87
II-2.3.2.2. Evaluation de l'effet analgésique.....	88
DISCUSSION.....	90
CONCLUSION.....	104
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	109
ANNEXES	

SIGLES ET ABBREVIATIONS

AE:	acétate d'éthyle
AINS:	anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIS:	anti-inflammatoires stéroïdiens
CCM:	chromatographie sur couche mince
cm:	centimètre
EHAMO:	extrait hydro-alcoolique des feuilles de <i>Moringa oleifera</i>
EHAN:	extrait hydro-alcoolique des fruits de <i>Acacia nilotica</i>
F1, F2, F3:	sous-fractions méthanoliques
FA:	fraction acétonique
FAAN:	fraction aqueuse
FAEAN:	fraction d'acétate d'éthyle
FCAN:	fraction chloroformique
FeCl₃:	chlorure ferrique
FM:	fraction méthanolique
IL:	Interleukine
kg:	kilogramme
MeOH:	méthanol
mg:	milligramme
min:	minute
ml:	millilitre
O.M.S.:	Organisation Mondiale de la Santé
%:	pourcentage
TNF:	Tumor necrosis factor

LISTE DES FIGURES

- Figure 1:** Les médiateurs dérivés de l'acide arachidonique et les niveaux d'action de médicaments.
- Figure 2:** Schéma permettant d'expliquer l'augmentation de sélectivité des AINS de nouvelle génération en faveur de Cox-2.
- Figure 3:** Noyau prégnane.
- Figure 4:** Rôle de la substance P et des médiateurs algogènes dans la nociception.
- Figure 5:** Structure de la codéine.
- Figure 6:** Structure de la morphine.
- Figure 7:** Arbre et fruits de *Moringa oleifera*.
- Figure 8:** Feuilles de *Moringa oleifera*.
- Figure 9:** Fleurs de *Moringa oleifera*.
- Figure 10:** Arbre de *Acacia nilotica*.
- Figure 11:** Feuilles de *Acacia nilotica*.
- Figure 12:** Fleur de *Acacia nilotica*.
- Figure 13:** Fruits de *Acacia nilotica*.
- Figure 14:** Obtention des différentes fractions à partir de l'EHAMO..
- Figure 15:** Extraction et fractionnement des fruits de *Acacia nilotica*.
- Figure 16:** Pléthysmomètre APELEX 05-7150.
- Figure 17:** Evolution du pourcentage d'inhibition de l'œdème des extraits des feuilles de *Moringa oleifera* (EHAMO, FM et FA) et du produit de référence en fonction du temps.
- Figure 18:** Evolution du pourcentage d'inhibition de l'œdème des sous fractions méthanoliques des feuilles de *Moringa oleifera* et de l'aspirine en fonction du temps.

Figure 19: Récapitulatif de l'évolution du pourcentage d'inhibition de l'œdème des produits testés: EHAMO, FM F1, F2, F2 et du produit de référence en fonction du temps.

Figure 20: Plaque de CCM des flavonoïdes.

Figure 21: Evolution de l'inhibition de l'œdème de la patte des rats après administration de l'EHAN, des fractions de l'EHAN et des produits de référence en fonction du temps.

Figure 22: Pourcentages de protection des contorsions de l'EHAN, de ses fractions (FAAN, FAEAN, FCAN) et des produits de référence chez la souris.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Tableau récapitulatif des médiateurs de l'inflammation et de leurs effets.

Tableau II: Principales familles d'AINS.

Tableau III: Relation structure-activité des glucocorticoïdes.

Tableau IV: Echelle de prescription des analgésiques dans la douleur

Tableau V: Teneurs en composés chimiques des feuilles fraîches et après extraction de *M. oleifera*.

Tableau VI: Synopsis du fractionnement sur colonne de FM.

Tableau VII: Effet de l'EAHMO, des fractions méthanolique et acétonique de l'EHAMO et de l'aspirine sur l'augmentation du volume de la patte des rats.

Tableau VIII: Effet des sous fractions méthanoliques (F1, F2, F3) sur l'augmentation du volume de la patte des rats.

Tableau IX: Cotation des estomacs de rats après administration des produits testés.

Tableau X: Résultats des réactions de caractérisation de l'EHAN.

Tableau XI: Résultats de la CCM des tanins retrouvés dans l'EHAN.

Tableau XII: Résultats de la CCM des flavonoïdes retrouvés dans l'EHAN.

Tableau XIII: Effet des produits testés sur l'augmentation du volume de la patte des rats.

Tableau XV: Moyennes de contorsions après administration des différents produits l'EHAN et s différents produits chez la souris.

Les résultats de cette présente thèse ont été utilisés dans une publication et dans des communications :

Publications:

Sy-Ndiaye A, Fall AD, Ndiaye M, Gassama BK, Dièye AM, Sy GY, Faye B (2013). Etude de l'activité anti-inflammatoire et de l'effet sur la muqueuse gastrique des feuilles de *Moringa oleifera* Lam. (*Moringaceae*) chez le rat. Dakar Médical, 58(3) : 235-242.

Awa Ndiaye Sy, Alioune Dior Fall, Mamadou Ndiaye, Amadou Omar Sall, Guata Yoro Sy, Emmanuel Bassène, Amadou Moctar Dièye. Mise en évidence de l'activité anti-inflammatoire des sous-fractions méthanoliques des feuilles de *Moringa oleifera* Lam. (*Moringaceae*) chez le rat. (Article soumis pour publication référence N ° # 2645 - International Journal of Chemical and Biological Sciences).

Communications:

Sy-Ndiaye A., Fall A. D., Fall A., Dièye A. M., Ndiaye M., Sy G. Y., Faye B. Etude des activités anti-inflammatoire et analgésique des gousses de *Acacia nilotica* var. *adstringens* (Mimosaceae). 7èmes Journées Scientifiques des Départements de Pharmacie, Dakar, 12-13 Décembre 2012 (Poster).

Sy-Ndiaye A., Fall A. D., Ndiaye M., Gassama B. K., Dièye A. M., Sy G. Y., Faye B. Etude de l'activité anti-inflammatoire et de l'effet sur la muqueuse gastrique des feuilles de *Moringa oleifera* (*Moringaceae*) chez le rat. 7èmes Journées Scientifiques des Départements de Pharmacie, Dakar, 12-13 Décembre 2012 (Poster, prix de la meilleure communication affichée).

Awa Ndiaye Sy, Alioune Dior Fall, Mamadou Ndiaye, Amadou Omar Sall, Guata Yoro Sy, Emmanuel Bassène, Amadou Moctar Dièye. Mise en évidence de l'activité anti-inflammatoire des sous-fractions méthanoliques des feuilles de *Moringa oleifera* Lam. (*Moringaceae*) chez le rat. 1ères Journées de Chimie du Sénégal, Dakar, 17-18 Novembre 2015 (Communication orale).

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'inflammation ou la réaction inflammatoire est l'ensemble des modifications vasculaires, tissulaires et humorales produites chez les êtres vivants en réponse à toute forme d'agression cellulaire ou tissulaire, exogène ou endogène. Elle est liée à une augmentation locale d'un certain nombre de cellules et d'une variété de médiateurs complexes (Mantri et Witiak, 1994; Ferrero-Miliani et *al.*, 2007). Etant un mécanisme de défense de l'organisme vis-à-vis des agents phlogogènes, l'inflammation permet d'éliminer l'agent pathogène et de régénérer le tissu endommagé (Mohini et *al.*, 2012). Mais dans certaines situations, la réaction inflammatoire peut devenir incontrôlable et préjudiciable pour l'organisme, conduisant à l'apparition de maladies particulières telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'athérosclérose, la rhinite vasomotrice, etc (Sharma et *al.*, 2010).

La douleur qui fait partie des signes cliniques de la réaction inflammatoire est un symptôme dont les causes et les manifestations sont variées dans leur ensemble. Elle résulte de processus physiologiques complexes déclenchés lorsque des terminaisons nerveuses périphériques libres réagissent à des stimuli nociceptifs de diverses natures (traumatisme, brûlure, inflammation, infection, ischémie, produits toxiques, ...). Elle peut être définie comme étant la prise de conscience de la sensation douloureuse au niveau central liée à l'arrivée d'un influx nerveux généré par des stimuli nocifs (Mishra et *al.*, 2011).

Les phénomènes inflammatoires et douloureux qui accompagnent de manière très fréquente la plupart des affections des plus légères aux plus compliquées (céphalées, rhumatisme, infarctus du myocarde, cancer, etc...), constituent un problème majeur de santé publique à travers le monde. Leur prise en charge doit être une préoccupation primordiale dans le traitement du patient qui pose de nombreux problèmes surtout dans les pays en voie de développement, si l'on considère la difficulté grandissante d'accès aux soins primaires pour des raisons essentiellement économiques.

L'approche thérapeutique actuelle des phénomènes inflammatoires et douloureux repose sur une large gamme de spécialités pharmaceutiques anti-inflammatoires et antalgiques importées. Bien qu'elles soient très efficaces, ces substances peuvent être dans certaines situations à l'origine d'échecs retentissants; responsables malheureusement d'effets indésirables variés et imprévisibles; et inaccessibles à cause de leur coût relativement élevé et parfois de leur manque de disponibilité (Lee, 2006; Lam, 2007; Ogbunugafor et *al.*, 2008).

Autant de raisons pour initier et orienter la recherche de nouvelles molécules à visée anti-inflammatoire et antalgique vers d'autres pistes pour faire face à toutes ces limites. De nombreuses plantes sont utilisées en médecine dans différents pays et elles constituent une source potentielle de beaucoup de médicaments (Srivastava et *al.*, 1996). En effet, les produits naturels représentent plus de 50% des médicaments utilisés en clinique avec un quart ayant pour origine les plantes médicinales (Balandrin et *al.*, 1993). Il s'y ajoute qu'en Afrique, 80% des populations ont eu à utiliser des remèdes à base de ces plantes pour les soins de santé primaires (WHO, 2002; Bagnis et *al.*, 2004; Willcox et Bodeker, 2004).

Il s'avère donc intéressant et utile de prendre en considération cette alternative thérapeutique à base de plantes médicinales qui de nos jours, occupe une place prépondérante de par son contexte culturel et socio-économique dans les pays en voie de développement et plus particulièrement en Afrique. Le problème majeur avec ce concept est le manque de standardisation par rapport aux matières premières, aux méthodes de production et de contrôle de la qualité du produit fini (Arnard et Nitiyanand, 1984). Ainsi, l'utilisation des plantes médicinales doit s'accompagner de justifications scientifiques afin de convaincre de leur qualité, de leur innocuité et de leur efficacité sur le plan thérapeutique mais également de s'assurer de leur sécurité d'emploi allant dans le sens d'une meilleure prise en compte des problèmes liés à l'automédication, à la non maîtrise des posologies, à l'erreur médicale, aux risques d'interactions entre plantes et autres produits, etc.

Notre travail qui s'inscrit dans ce cadre, a pour objectif de contribuer à la thérapie anti-inflammatoire et antalgique à base d'extraits de plantes médicinales de la

pharmacopée sénégalaise avec notamment *Moringa oleifera* Lam (*Moringaceae*) et *Acacia nilotica* (L.) Delile (*Mimosaceae*).

A notre connaissance, les feuilles de *Moringa oleifera* et les fruits de *Acacia nilotica* n'ont pas fait l'objet de beaucoup d'études sur le plan pharmacologique notamment en relation avec l'inflammation et la douleur.

Moringa oleifera est une plante très utilisée pour ses nombreuses applications thérapeutiques et ses vertus culinaires (Fahey, 2005; Staples et Herbst, 2005). Les différentes parties de la plante possèdent une multiplicité de propriétés médicinales et sont utilisées dans le traitement d'affections variées liées à l'inflammation et la douleur (Faizi et al., 1994; Faizi et al., 1995; Guevara et al., 1999; Staples et Herbst, 2005; Cheenpracha et al., 2010).

Acacia nilotica ou le gommier rouge est également une plante à usages multiples en médecine traditionnelle pour traiter diverses pathologies (Singh et al., 2009) parmi lesquelles, celles ayant une composante inflammatoire et douloureuse (Geisler et al., 2003). Il a été rapporté dans la littérature que la décoction des fruits de *Acacia nilotica* est utilisée dans le traitement de l'inflammation et de la douleur (Kerharo et Adam, 1973; OAAS, 2013).

Compte tenu de toutes ces considérations, nous avons donc entrepris au cours de cette thèse, d'évaluer sur des modèles pharmacologiques appropriés d'œdème et de douleur induits respectivement par la carraghénine et par l'acide acétique, les effets des différents extraits et fractions d'extraits des feuilles de *Moringa oleifera* et des fruits de *Acacia nilotica* obtenus préalablement par des études chimiques.

La première partie de ce manuscrit constitue une étude bibliographique portant sur l'inflammation, la douleur, la toxicité digestive et les plantes étudiées. Après une brève exposition du matériel et des méthodes utilisées, les résultats obtenus sont présentés puis discutés dans la deuxième partie.

PREMIERE PARTIE: GENERALITES

CHAPITRE I: INFLAMMATION ET ANTI-INFLAMMATOIRES

I-1. Définition de l'inflammation

L'inflammation est définie comme étant la réponse des tissus vivants, vascularisés de l'organisme à des stimuli nocifs (Ferrero-Miliani et *al.*, 2007; Phanse et *al.*, 2012). Elle peut avoir une origine immunologique, tumorale, infectieuse, traumatique, chimique, physique (brûlure, irradiation). La réaction se manifeste cliniquement par la rougeur, l'œdème, la douleur et la chaleur, et met en jeu des médiateurs biologiques (Punchard et *al.*, 2004). Quelle que soit son origine, deux types de réponses peuvent être distingués:

- une locale, siège de l'inflammation, caractérisée par les signes cliniques ci-dessus et par des réactions biochimiques complexes,
- une systémique comprenant en plus de la douleur, de la fièvre et souvent une hyperleucocytose, une augmentation très importante de la concentration plasmatique d'un certain nombre de médiateurs tels que la bradykinine, l'histamine, la sérotonine, (Guigui et Zaffrani, 1989; Galanaud, 1995).

I-2. Physiopathologie de l'inflammation

I-2.1. Les phases de la réaction inflammatoire

L'inflammation fait intervenir plusieurs cellules et des médiateurs dans un ordre chronologique et se déroule en trois phases en se basant uniquement sur son aspect aigu (Avouac, 1981; Galanaud, 1995; Pawlotsky, 1995):

I-2.1.1. La phase vasculaire ou phase initiale

Elle se caractérise par une vasoconstriction fugace transitoire, suivie d'une vasodilatation artériolaire importante durable due à la libération de substances vaso-actives comme les kinines, la substance P, les leucotriènes, les prostaglandines, etc.... Elle a pour conséquence une augmentation de la pression hydrostatique dans les capillaires, les veinules et de la vasoperméabilité entraînant l'exsudation des

cellules et du plasma vers les tissus (Peltier, 1987; Guigui et Zaffrani, 1989; Galanaud, 1995).

I-2.1.2. La phase cellulaire

Elle est caractérisée par une migration rapide des leucocytes (ou diapédèse leucocytaire) vers le foyer inflammatoire, guidée par un chimiotactisme activé par le facteur V complémentaire (C5a) mais aussi par d'autres cellules telles que les macrophages et les plaquettes.

I-2.1.3. La phase de cicatrisation

Elle est divisée en deux phases: la détersion et la réparation ou cicatrisation.

➤ la détersion consiste à éliminer l'agent causal et les débris cellulaires ou tissulaires du foyer inflammatoire. Elle peut se faire selon plusieurs modalités:

- la détersion interne (phagocytose, pinocytose),
- la détersion externe (élimination des substances non résorbantes par les orifices naturels ou par abcès puis fistulisation),
- la détersion chirurgicale (incision de l'abcès).

La détersion est indispensable à la phase de réparation tissulaire. Si elle est incomplète, l'inflammation va évoluer vers la chronicité.

➤ la réparation ou cicatrisation intervient après une détersion complète et une bonne vascularisation. La réparation peut avoir deux évolutions: la reconstitution complète du tissu lésé ou la cicatrisation quand celui-ci ne peut pas se régénérer. Le tissu conjonctif est de nouveau formé par synthèse de collagène, multiplication cellulaire et néogénèse vasculaire (Avouac, 1981; Galanaud, 1995).

I-2.2. Les médiateurs chimiques de l'inflammation

De multiples médiateurs chimiques, provenant du plasma ou des cellules, déclenchent l'inflammation et interviennent dans les différentes phases de l'inflammation (tableau I).

I-2.2.1. Les médiateurs cellulaires

Ces médiateurs sont soit préformés et séquestrés dans des granules intracellulaires, soit synthétisés de *novo* en réponse à un stimulus (Bouvenot et al. 1995).

➤ les eicosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes)

Ce sont des acides gras, synthétisés dans les membranes à partir de l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est ensuite oxydé selon deux voies principales (figure 1) (Emerit et Galli, 1987):

- une voie sous l'action des cyclo-oxygénases ou Cox (Cox-1 et Cox-2), conduit à la formation des prostaglandines (PGD₂, PGE₂, PGF₂), du thromboxane A₂ et de la prostacycline ou PGI₂. Les prostaglandines sont des médiateurs ubiquitaires qui initient et modulent les réponses cellulaires et tissulaires impliquées dans l'inflammation et ont aussi pour rôle de sensibiliser les nocicepteurs à l'action des médiateurs algogènes libérés lors d'une lésion tissulaire (Smith et De Witt, 1995; Guo et *al.*, 2008),

- une voie sous l'action de la lipo-oxygénase le transforme en leucotriènes (LT) qui constituent un groupe de médiateurs à action chimiotactique puissante (LT B₄). Les leucotriènes augmentent la perméabilité vasculaire (LT C₄, D₄, E₄), sont vasoconstricteurs et broncho-constricteurs (Damas, 1984).

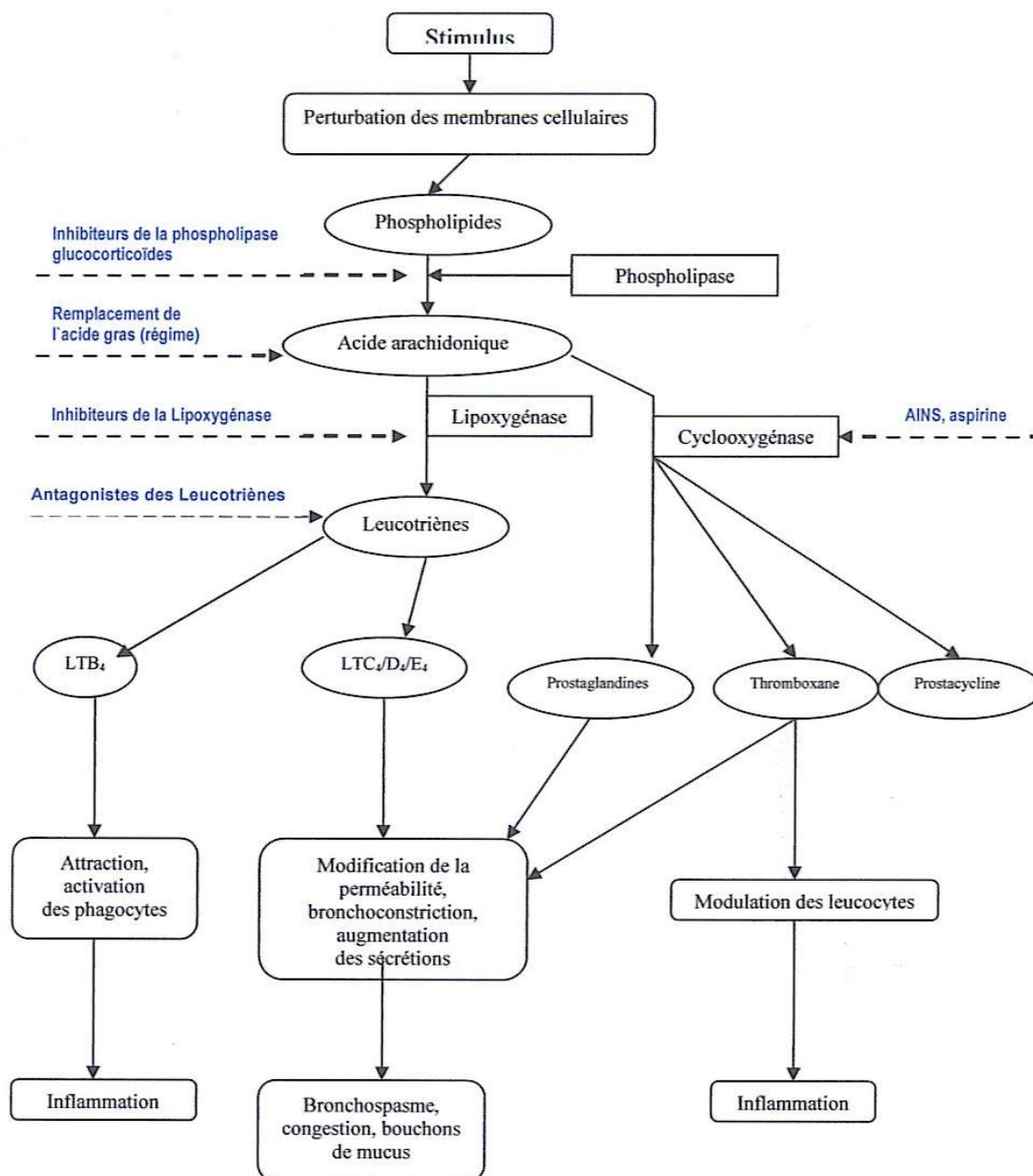


Figure 1: Les médiateurs dérivés de l'acide arachidonique et les niveaux d'action de médicaments.

➤ les amines vasoactives

Ces sont les premiers médiateurs (sérotonine, histamine) libérés au cours de la phase initiale vasculo-exsudative et qui régulent la réaction inflammatoire (Guo et *al.*, 2008). Elles entraînent une perméabilité vasculaire et une vasodilatation. (Laurent et Perrin, 1987).

➤ les radicaux libres dérivés de l'oxygène

Ces radicaux sont formés lors de la phagocytose et ont une action nécrosante locale. Ils inactivent les anti-protéases (dont l'alpha1-antitrypsine) et activent la phospholipase A2. Leurs effets potentiellement dangereux sont contrebalancés par des antioxydants (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase) présents dans le sérum, les liquides extracellulaires et les cellules (Deligne, 1985; Emerit et Galli, 1987; Michiels et *al.*, 1994).

➤ le monoxyde d'azote (NO)

Il a une action paracrine à proximité de son site de production et des effets variés au cours de l'inflammation. C'est un puissant vasodilatateur, impliqué dans les processus physiologiques et pathologiques de l'inflammation aiguë ou chronique (Cheenprachacha et *al.*, 2010).

➤ les chimiokines

Elles sont sécrétées par diverses cellules (macrophages activés, endothélium...) et elles jouent un rôle dans l'activation et le chimiotactisme (Laurent et Perrin, 1987).

➤ les cytokines

Elles sont produites par les lymphocytes (principalement T) et les monocytes-macrophages. Certaines cytokines sont pro-inflammatoires (IL₁, IL₆ et TNF- α), d'autres sont anti-inflammatoires (IL₄, IL₁₀ et IL₁₃) (Cavillon, 1993).

➤ le facteur d'activation plaquettaire

Ce facteur est libéré par les phospholipides membranaires de nombreuses cellules. Il entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire et intervient dans

la stimulation de l'attraction des leucocytes et de leur adhésion à l'endothélium (Dayer et Schorderet, 1998).

I-2.2.2. Les médiateurs plasmatiques ou protéases

Ils sont impliqués surtout dans la phase vasculaire de l'inflammation.

➤ le système du complément

Ce système intervient dans les phénomènes inflammatoires comme dans l'immunité et peut être activé par deux voies: voie classique et voie alterne. Il est rapidement inactivé par des enzymes (Laurent et Perrin, 1987; Galanaud, 1995).

➤ le système des kinines

Les kinines sont des polypeptides à action vasoactive et proviennent du kininogène plasmatique activé par la kallibréine, enzyme issue du clivage de la prékallibréine circulante. Elles augmentent la perméabilité vasculaire et sont de puissants vasodilatateurs. Leur action est puissante mais brève car leur durée de vie est très courte, limitée à la phase initiale vasculo-exsudative (Galanaud, 1995).

➤ les facteurs de la coagulation/fibrinolyse

La mise en jeu du système de la coagulation dans l'inflammation aboutit à la formation de thrombine qui déclenche la formation de fibrine à partir du fibrinogène plasmatique. La fibrine active les kinines, les systèmes du complément et le système de la coagulation/fibrinolyse. L'activation du système de la fibrinolyse aboutit à la formation de plasmine à partir de son précurseur plasmatique: le plasminogène. La plasmine dégrade la fibrine par protéolyse en produits de dégradation de la fibrine (PDF) qui sont vasodilatateurs et chimiotactiques sur les polynucléaires.

➤ les enzymes lysosomiales

Elles sont déversées dans les vacuoles de phagocytose et interviennent dans la digestion des produits de phagocytose. On peut citer parmi ces enzymes: l'élastase et la collagénase (Guigui et Zaffrani, 1989).

Tableau I: Tableau récapitulatif des médiateurs de l'inflammation et de leurs effets (Peltier, 1987).

Médiateurs	Effets
Histamine, kinines, prostaglandines, PAF, NO	Vasodilatation
Histamine, bradykinine, C3a, C5a, PAF	Augmentation de la perméabilité vasculaire
Leucotriènes C4, D4, E4, B4 chimiokines, PDF, thrombine	Chimiotactisme
TNF, IL1, IL6, prostaglandines E2	Fièvre
Bradykinine, prostaglandines	Douleur
Radicaux libres oxygénés, enzymes des lysosomes, NO, cytokines lymphocytaires	Destruction (cellules, matrices)

I-2.3. Les cellules de l'inflammation

I-2.3.1. Les lymphocytes

Ce sont les cellules de l'immunité humorale et cellulaire et sont de trois types: T (CD3), B (CD20) ou ni T ni B (NK ou Natural Killer ou cellules naturellement tueuses). Les lymphocytes T sont de deux types: les lymphocytes T dits auxiliaires ou helper (CD4) et les lymphocytes effecteurs cytotoxiques (CD8). Les lymphocytes NK peuvent avoir une action cytotoxique. Les lymphocytes B se différencient en plasmocytes qui secrètent les anticorps (Laurent et Perrin, 1987; Galanaud, 1995).

I-2.3.2. Les cellules phagocytaires ou phagocytes

Elles comprennent les polynucléaires neutrophiles et les cellules du système monocyte-macrophage. Elles jouent un rôle dans l'épuration grâce à leur propriété de phagocytose et dans le déclenchement de la réponse immunitaire (Laurent et Perrin, 1897; Dayer et Schorderet, 1998).

I-2.3.3. Les mastocytes

Ils ont des récepteurs pour les anticorps et les anaphylatoxines dérivés du complément. Une fois activées, les cellules libèrent des médiateurs chimiques de l'inflammation comme l'histamine, la sérotonine, les leucotriènes (Peltier, 1987).

I-2.3.4. Les plaquettes

Elles jouent un rôle très important dans l'hémostase et interviennent dans les processus d'adhésion et d'agrégation plaquettaire (Peltier, 1987; Dayer et Schorderet, 1998).

I-2.3.5. Les polynucléaires basophiles

Ce sont des cellules d'origine sanguine et sont les premières à atteindre le foyer inflammatoire. Les polynucléaires basophiles ont des récepteurs pour les anaphylatoxines et sont surtout caractérisés par leur pouvoir d'opsonisation et de phagocytose des micro-organismes (Laurent et Perrin, 1997; Guigui et Zaffrani, 1989).

I-2.3.6. Les fibroblastes

Ce sont les cellules qui produisent le collagène et jouent un rôle important dans le processus de cicatrisation.

I-3. Les médicaments anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires représentent la classe thérapeutique la plus couramment utilisée dans le traitement des phénomènes inflammatoires avec deux grands groupes: les non stéroïdiens et les stéroïdiens (AIS). Il existe également de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant de mieux cibler les médiateurs impliqués dans l'inflammation.

I-3.1. Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Ils constituent un groupe de composés très hétérogènes du point de vue chimique et ont en commun des actions thérapeutiques et des effets indésirables.

I-3.1.1. Classification des AINS (Bannwarth et Netter, 1992; Pawlosky, 1995)

Les AINS appartiennent à des classes chimiques très variées formant ainsi un groupe très hétérogène (tableau II).

Tableau II: Principales familles d'AINS (Bannwarth et Netter, 1992)

Groupe chimique	DCI	Spécialités
Salicylés	Acide acétyl salicylique	Aspirine®
Pyrazolés	Phénylbutazone	Butazolidone®
Acide phénylacétique	Diclofénac	Voltarène®
Indoliques	Indométacine	Indocid®
Fénamates	Acide niflumique	Nifluril®
Propionates	Kétoprofène	Profénid®
Oxicams	Piroxicam	Feldène®
Coxibs	Célécoxib	Célébrex®

I-3.1.2. Mécanisme d'action des AINS

Le mécanisme d'action principal des AINS s'explique par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique qui a pour origine le blocage des Cox (figure 1) (Peltier, 1987; Bannwarth et Netter, 1992; Schorderet et Dayer, 1998) :

- la Cox 1 ou Cox tissulaire est présente dans la plupart des tissus (plaquettes, reins, tube digestif, endothélium). C'est une enzyme de régulation (fonctions rénales, gastriques, homéostasie vasculaire) (Smith, 1989; O'Neill et Ford-Hutchinson, 1993),

- la Cox 2 ou Cox inducible est absente à l'état basal mais présente dans les foyers inflammatoires. C'est une enzyme d'adaptation (réaction inflammatoire) (Pawlosky, 1995, Van Heecken et *al.*, 2002, Ziltener et *al.*, 2010).

Ainsi, selon le degré de sélectivité et donc d'inhibition de l'AINS pour l'une ou l'autre des isoformes de la Cox, se distinguent (figure 2):

- les inhibiteurs mixtes des Cox-1 et Cox-2 représentés par la majorité des AINS classiques: acide acétyl salicylique, diclofénac, indométacine,

- les inhibiteurs préférentiels de la Cox-2 (méloxicam, nimésulide, nabumétone, ...). Cette propriété anti-Cox-2 est cependant perdue lorsque ces produits sont utilisés à fortes doses,

- les inhibiteurs sélectifs de la Cox-2 ou coxibs, avec comme représentant le Célécoxib (Célébrex®).

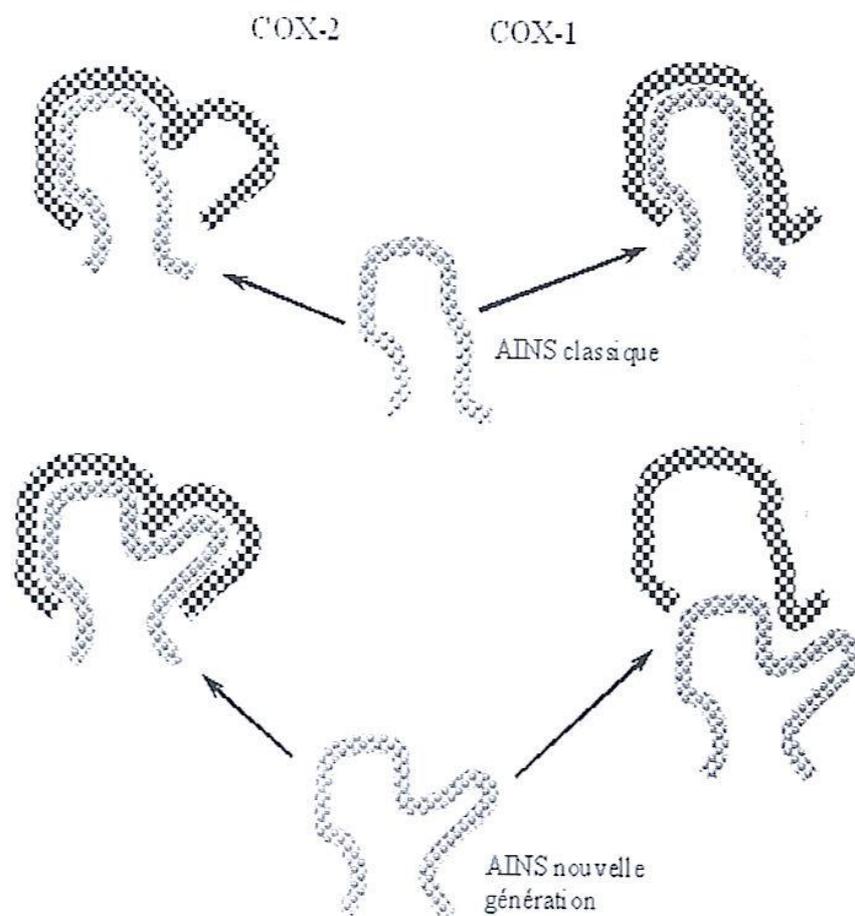


Figure 2: Schéma permettant d'expliquer l'augmentation de sélectivité des AINS de nouvelle génération en faveur de Cox-2 (Siomboing, 2005).

I-3.1.3. Effets indésirables communs

Les plus fréquents sont: des troubles digestifs (nausées, gastralgie, hémorragie digestive, ulcères), des complications rénales, des complications gynéco-obstétriques, des complications vasculaires (anti-agrégation plaquettaire), des réactions cutanéomuqueuses (œdème de Quincke, asthme), autres effets tels que troubles neurosensoriels, élévation des transaminases; aggravation d'une insuffisance hépatocellulaire (Bannwarth et Netter, 1992; Giroud et *al.*, 1988; Schorderet et Dayer, 1998, Voutilainen et *al.*, 2001).

I-3.1.4. Interactions médicamenteuses

Les plus importantes sur le plan thérapeutique sont les interactions d'ordre pharmacocinétique avec potentialisation: des effets des antivitamines K et des sulfamides hypoglycémiantes, de la néphrotoxicité des diurétiques, de la toxicité hématologique du methotrexate, des effets ulcérigènes en association avec les corticoïdes, de la lithiémie (Giroud et *al.*, 1988).

I-3.2. Les médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les AIS ou glucocorticoïdes constituent un groupe de médicaments de structure chimique homogène dont le noyau de base est le noyau prégnane (figure 3). Ils sont représentés par les glucocorticoïdes naturels (le cortisol et la cortisone qui sont des hormones naturelles sécrétées par la corticosurrénale) et les produits synthétiques dérivés de ces derniers (Guigui et Zaffrani, 1989).

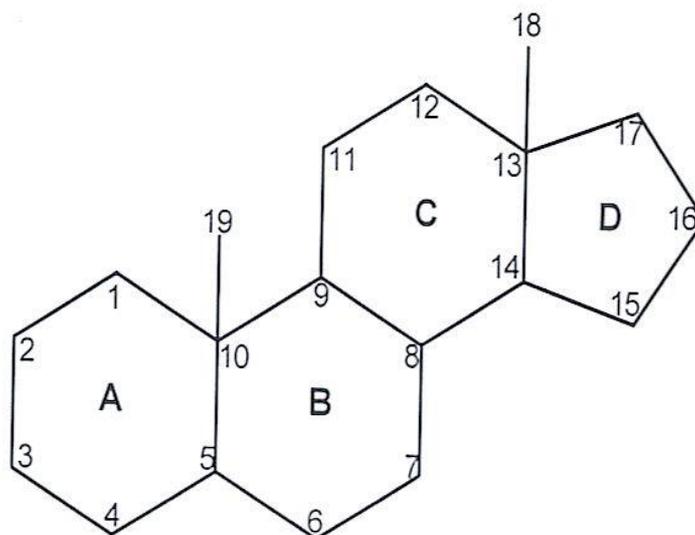


Figure 3 : Noyau prégnane.

I-3.2.1. Classification

➤ les glucocorticoïdes naturels

La cortisone est le premier glucocorticoïde utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires. Elle est transformée dans le foie en un dérivé 11 hydroxylé: le cortisol. Ces produits présentent beaucoup d'effets secondaires notamment minéralocorticoïdes, une faible biodisponibilité, une courte demi-vie plasmatique et une efficacité thérapeutique courte.

➤ les glucocorticoïdes de synthèse

Ils sont obtenus à partir d'extraits d'animaux ou de végétaux par modification de la structure de base du cortisol. Ils se distinguent des glucocorticoïdes naturels par une biodisponibilité et une efficacité thérapeutique (surtout anti-inflammatoire) plus importantes, une demi-vie plasmatique plus longue, une meilleure stabilité, des effets secondaires surtout minéralocorticoïdes moindres et par la possibilité d'être administrables par toutes les voies (Camus, 1988; Treves, 1898). Ils peuvent être classés en fonction de leur demi-vie en:

- glucocorticoïdes à effets courts (demi-vie biologique de 8-12 heures),

Exemple: prednisone (Cortancyl®), prednisolone (Solupred®), méthylprednisolone (Solumédrol®),

- glucocorticoïdes à effets intermédiaires (demi-vie biologique de 12-36 heures)

Exemple: triamcinolone (Kénacort®),

- glucocorticoïdes à effets prolongés (demi-vie biologique de 36-60 heures)

Exemple: dexaméthasone (Dectancyl®), bétaméthasone (Célestène®), cortivasol (Altim®).

I-3.2.2. Relation structure-activité

La structure des glucocorticoïdes est basée sur le noyau prégnane sur lequel s'ajoutent des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette activité (tableau III).

Tableau III: Relation structure-activité des glucocorticoïdes.

Fonction nécessaire à l'activité glucocorticoïde	Fonction augmentant l'activité anti-inflammatoire
cétone (C=O) en 3 et en 20 double liaison en 4-5 sur le cycle A hydroxy (OH) en 11 β	Double liaison 1-2 Fluor en 6 α ou 9 α Méthylation en 6 α Hydroxy en 17 et en 21

I-3.2.3. Mécanisme d'action

Les AIS empêchent la formation de glycérophospholipides membranaires en acide arachidonique par inhibition de la phospholipase A2, limitant ainsi l'action des prostaglandines, des leucotriènes et des autres médiateurs de l'inflammation. Ce blocage est obtenu par induction de la synthèse de la lipocortine 1 (protéine intracellulaire). Il en résulte une inhibition des différentes phases de la réaction inflammatoire (Giroud et al, 1988; Treves, 1898; Cohen et Guilleving, 1993; Barnes, 1998).

Ce blocage conjoint de la production des prostaglandines et des leucotriènes pourrait expliquer la supériorité des effets anti-inflammatoires des AIS par rapport aux AINS qui ne bloquent que la synthèse des prostanoïdes (Giroud et al, 1988).

I-3.2.4. Effets indésirables

La fréquence et la gravité des effets indésirables des AIS dépendent de la posologie quotidienne, de la durée du traitement mais aussi de la sensibilité individuelle et du terrain physiopathologique du malade.

Les principaux effets secondaires rencontrés sont: des complications digestives (dyspepsie, perforation intestinale), une augmentation du risque infectieux, des troubles métaboliques (glucidique, lipidique, protidique, rétention hydrosodée), des troubles endocriniens (syndrome de cushing, atrophie corticosurrénalienne), des manifestations neuropsychiques (insomnie, euphorie), des complications oculaires (cataracte, glaucome), un retard de croissance chez l'enfant (Giroud et *al.*, 1988; Béchade et *al.*, 2004).

I-3.2.5. Interactions médicamenteuses

Certaines associations sont déconseillées:

- anti-arythmiques: risque majoré des troubles du rythme ventriculaire,
- digitaliques: potentialisation de l'hypokaliémie,
- anticoagulants oraux: risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire),
- inducteurs enzymatiques (barbituriques, antiépileptiques, rifampicine) qui diminuent l'efficacité des AIS par augmentation de leur métabolisme hépatique (Béchade et *al.*, 2004).

I-3.3. Les nouvelles stratégies thérapeutiques

I-3.3.1. Modifications de l'inflammation par le régime alimentaire

Le métabolisme des prostanoides peut être modifié par l'alimentation. L'enrichissement de l'alimentation en acides gras insaturés (huile de poisson) a un effet favorable dans la prévention des accidents vasculaires et pourrait réduire l'importance de certaines manifestations rhumatismales, les réactions inflammatoires et le rejet de greffe. Il existe des préparations riches en acide gras polyinsaturés n 3 comme le Maxepa® (par voie orale) et Omegavein® (par voie intraveineuse) (Allain, 2000 ; Katzung, 2004).

I-3.3.2. Les thérapies biologiques (biological response modifier)

Elles représentent une grande avancée thérapeutique dans le traitement des maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.

I-3.3.3. Les anti-TNF

Différentes possibilités peuvent être utilisés pour s'opposer aux TNF (Hilliquin, 2003, Katzung, 2004, Maillefert, 2006):

➤ diminution de la sécrétion de TNF

Avec la thalidomide (Thalidomide®) qui diminue la production de TNF α *in vivo* et *in vitro*. Elle est utilisée dans les indications particulières telles que l'érythème noueux lépreux (maladie de Hansen), les aphtoses sévères, le lupus érythémateux. La dexaméthasone diminue aussi la libération du TNF,

➤ neutralisation du TNF α par des anticorps

Les anticorps anti-TNF se lient aux TNF et le neutralisent. Il s'agit de l'infliximab (Rémicade®) et Adalimumab (Humira®). Ils sont utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn sévère et de la spondylarthrite ankylosante (Moulin et Coquerel, 2002),

➤ neutralisation du TNF par des récepteurs solubles

Ces récepteurs solubles fixent le TNF endogène et l'empêchent d'agir. Le médicament agissant comme récepteur soluble est l'etanercept (Enbrel®), utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de certaines psoriasis et de la spondylarthrite ankylosante (Moulin et Coquerel, 2002; Katzung, 2004).

Ces molécules sont en général bien tolérées avec cependant quelques effets indésirables potentiels en particulier infectieux (infections opportuniste et mycobactérienne, augmentation des risques infectieux par un vieillissement du système immunitaire (Schorderet et Dayer, 1998).

I-3.3.4. Les antagonistes de l'interleukine 1

Deux molécules peuvent être citées en exemple:

➤ l'anakinra (Kineret®) qui est une protéine recombinante analogue de l'antagoniste endogène du récepteur de l'interleukine-1 (IL-1RA). Il s'oppose aux effets de l'IL1 en inhibant son récepteur. Il est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde pour compléter l'action du méthotrexate (Allain, 2000),

➤ la dicerhéine (Zondar®, Art 50®), dérivé proche à la fois des cétones et des anthraniliques. Elle inhibe à la fois la production et les effets de l'IL1 sans inhiber les Cox. Elle diminue aussi l'activité phagocytaire des macrophages et des polynucléaires neutrophiles et stimule la synthèse des protéoglycanes (Allain, 2000; Moulin et Coquerel, 2003). Elle est indiquée dans le traitement des manifestations fonctionnelles de l'arthrose.

CHAPITRE II: TOXICITE DIGESTIVE DES ANTI-INFLAMMATOIRES

II-1. LES AINS

L'utilisation des AINS s'accompagne d'effets indésirables digestifs, à prédominance gastrique, indissociables de leur activité anti-inflammatoire. La toxicité de ces médicaments peut être représentée par des signes fonctionnels banals (brûlures épigastriques, douleurs, nausées...), une atteinte de la muqueuse gastrique objectivée par la fibroscopie (pétéchies, érosions, ulcères), un micro-saignement quantifiable par le marquage des globules rouges aux chrome 50, voire une hémorragie digestive (basse ou haute) extériorisée (Bjarnason et *al.*, 1988; Voutilainen et *al.*, 2001).

II-1.1. Facteurs favorisant les atteintes digestives

Différents facteurs associés à la consommation d'AINS semblent importants dans la genèse de l'atteinte gastrique: sensibilité individuelle, certains terrains (maladie rhumatismale, sujets âgés, sexe féminin, anomalie de la crase sanguine...), stress neuropsychique, consommation d'alcool, forme galénique orale utilisée et voie d'administration (orale ou parentérale), conditions locales digestives (pH intragastrique, prise d'aliments) (Bouvenot et *al.*, 1995; Sostres et *al.*, 2015).

II-1.2. Mécanisme d'action

Différentes actions à l'échelon cellulaire et moléculaire ont été décrites pour expliquer le mécanisme par lequel les AINS lèsent la muqueuse gastrique (Cattan, 1993, Vallot et Mathieu, 2007). En effet, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines digestives (principalement PGE₂ chez l'homme) est l'un des principaux facteurs intervenant dans le développement de cette toxicité. D'autres facteurs peuvent aussi intervenir :

- l'aspirine (mais pas les autres AINS) administrée par voie orale qui augmente la rétrodiffusion des ions H⁺ dans les cellules épithéliales. L'augmentation de la

production d'acide chlorhydrique qui résulte de cet effet entraînerait la lésion des cellules de la muqueuse gastrique,

- la prise d'AINS est associée à une augmentation de la perméabilité intestinale et donc à une perte de l'intégrité intestinale (Bjarnason et *al.*, 1988).

II-1.3. Recherche d'une amélioration de la tolérance digestive

Le premier moyen consiste à éviter le contact direct de l'AINS avec la muqueuse gastrique. Les stratégies utilisées dans ce but sont les suivantes:

- administration orale du médicament qui ne sera délité qu'après le duodénum (exemple des formes gastro-résistantes d'aspirine),
- administration par voie rectale,
- administration d'une forme soluble d'aspirine (acétylsalicylate de lysine) ou d'une forme tamponnée (comprimé effervescent),

Ces différents moyens ont permis d'obtenir une amélioration de la tolérance mais la toxicité ne semble pas pouvoir être abolie. Cela peut être lié au fait que la toxicité digestive des AINS n'est pas strictement gastrique; ils peuvent agir par une action systémique ou subir un cycle entéro-hépatique qui est à l'origine de concentrations relativement fortes dans l'intestin grêle, indépendamment de la voie d'administration.

Le second moyen repose sur l'utilisation de prostanoides exogènes pour prévenir localement les conséquences de l'inhibition des prostaglandines endogènes, en assurant une cytoprotection de la muqueuse. A ce titre, les dérivés synthétiques méthylés des prostaglandines de type E₂ permettent de réduire, chez l'homme, la toxicité digestive des AINS (Ota et *al.*, 1993 ; Hawkey et *al.*, 1998).

II-2. LES AIS

Le traitement par les AIS favorise la survenue d'ulcères gastroduodénaux. Ces ulcères possèdent un certain nombre de particularités: localisation préférentielle gastrique (antrale, prépylorique et parfois sur la grande courbure) et surtout une symptomatologie fonctionnelle atypique avec souvent révélation par une complication (hémorragie ou perforation). Le rôle ulcérogène des AIS est indiscutable mais il ne doit être ni minimisé ni surestimé (Tseng et *al.*, 2015).

CHAPITRE III: DOULEUR ET ANTALGIQUES

III-1. Définition de la douleur

La douleur est définie, d'après l'International Association for the Study of Pain (IASP), comme «une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en terme d'une telle lésion». (Merskey et Bogduk, 1994; Nguyen et *al.* 2004). Cette définition exprime les différentes composantes de la perception et de l'expression de la douleur face à une même stimulation nociceptive et elle intègre bien le caractère multifactoriel de la douleur.

La douleur peut être provoquée par un traumatisme (brûlure, plaie, choc) ou une maladie, mais aussi par un mauvais fonctionnement du système nerveux responsable de sa transmission.

III-2. Physiopathologie

II-2.1. Activation des nocicepteurs

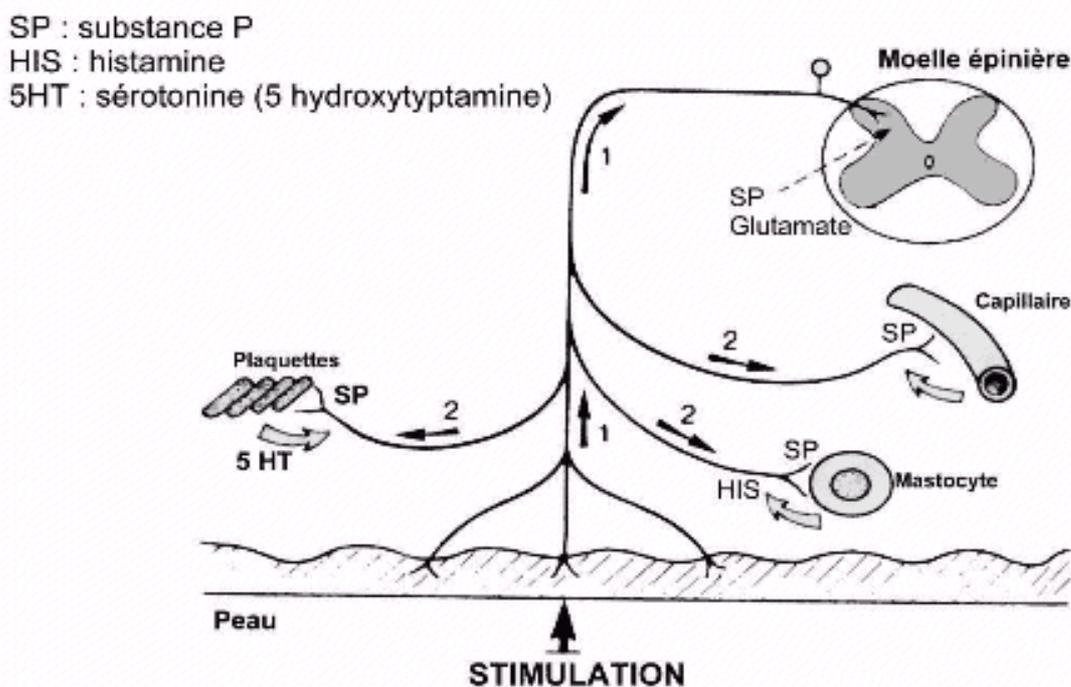
Il est possible de distinguer:

- l'action directe de la stimulation nociceptive sur le nocicepteur (lésion tissulaire ostéoarticulaire, musculo-tendineuse...),
- l'action indirecte de la stimulation nociceptive par l'intermédiaire de substances algogènes endogènes (ions K⁺ et H⁺, sérotonine, histamine, bradykinine, acide arachidonique) libérées en cascade suite à une lésion ou destruction tissulaire (brûlure, piqûre d'insecte...) (Guirimand et Le Bars, 1996).

III-2.2. Les voies de la douleur

Il s'agit d'un phénomène complexe impliquant des mécanismes électrophysiologiques et neurochimiques.

Elles sont nombreuses et concernent les voies lemniscale, extralemniscale et ascendante. Les informations douloureuses arrivent au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière (CPME) par l'intermédiaire des fibres A δ et C. A ce niveau, ces fibres libèrent dans l'espace synaptique des tachykinines (la substance P, les neurokinines A et B, la Calcitonine Gene-Related Peptides (CGRP)) et des acides aminés excitateurs (acide glutamique, aspartate) (figure 4) (Metzger et *al.*, 2007; Navez et *al.*, 2001).



1 : Conduction du message douloureux

2 : Effets produits par les médiateurs

Figure 4: Rôle de la substance P et des médiateurs algogènes dans la nociception (Besson, 1997).

Dans la CPME, les fibres A δ et C font synapse avec un deuxième neurone qui forme les voies centrales de la douleur. Ainsi, plusieurs voies destinées aux structures supramédullaires sont impliquées dans la transmission de la douleur:

-
- le faisceau spino-thalamique latéral ou paléo-spino-thalamique destiné aux noyaux intralaminaires du thalamus. Il est le support de la composante sensorielle de la douleur,
 - le faisceau spino-réticulaire qui active la formation réticulée activatrice (réaction d'éveil lors de la douleur),
 - le faisceau spino-hypothalamique est le support des réactions endocrino-végétatives qui accompagnent la douleur,
 - le faisceau spino-amygdalien est le support des réactions cognitives et affectives de la douleur (Metzger et *al.*, 2007; Navez et *al.*, 2001).

III-2.3. Le contrôle physiologique de la douleur

Il fait référence au contrôle inhibiteur exercé sur les neurones responsables de la transmission de l'influx de la périphérie vers le cortex. Tout au long de son trajet nerveux, le message nociceptif fait l'objet de modulation soit facilitatrice, soit inhibitrice. Ce contrôle s'exerce à trois niveaux du trajet de l'influx:

III-2.3.1. Contrôle périphérique

Les endomorphines interviennent comme inhibiteurs de la libération de substance P de façon certaine mais d'autres mécanismes non encore identifiés existent également (Moulin et Coquerel, 2002).

III-2.3.2. Contrôle médullaire

Les principes de ce contrôle sont expliqués par la théorie du portillon ou «Gate control», élaborée par Melzack et Wall en 1965. Selon cette théorie, la stimulation sélective des fibres de gros calibre A et B bloque les petites fibres nociceptives A δ et C au niveau de la substance gélatineuse de la CPME. Ce contrôle passe par l'intermédiaire d'un interneurone local enképhalinergique situé dans la CPME qui fait synapse avec les fibres nociceptives. Les enképhalines, en se fixant sur leurs récepteurs spécifiques situés au niveau des terminaisons de ces fibres, empêcheraient la libération de la substance P et inhiberaient la transmission de l'influx douloureux.

Cette propriété est utilisée en thérapeutique avec la neurostimulation transcutanée, la cryothérapie et l'acupuncture qui vont, avec de faibles stimulations, activer les grosses fibres: c'est la contre-stimulation (Metzger et *al.*, 2007; Navez et *al.* 2001).

III-2.3.3. Contrôles supra-médullaires

➤ Les contrôles descendants d'origine supra-spinale (Metzger et *al.*, 2007; Guirimand et Le Bars, 1996)

Ils s'exercent au niveau du tronc cérébral et plusieurs régions du cerveau (la substance grise péri-aqueducale (SGPA), le noyau du raphé magnus (NRM), l'aire parabrachiale, le locus cœruleus et l'hypothalamus) interviennent dans ce contrôle de la douleur. La sérotonine et la noradrénaline jouent un rôle prépondérant dans ces contrôles. Les endomorphines et d'autres peptides sont aussi impliqués dans ces mécanismes. Lors de ces contrôles :

- la stimulation du raphé magnus du bulbe entraîne une diminution de la sensation douloureuse par voie sérotoninergique. Cette voie entraîne la sécrétion d'endomorphines par les interneurons de la CPME. De même, la stimulation de la SGPA et du locus cœruleus diminue aussi la sensation douloureuse par voie noradrénergique
- les endomorphines (endorphines, enképhalines, dynorphines) se fixent sur les différents types de récepteurs opiacés (opioïdes 1, 2 et 3) et entraînent leurs effets analgésiques par inhibition de la sécrétion de substance P.

➤ Les contrôles inhibiteurs diffus induits par la nociception (CIDN)

Ce contrôle explique que des neurones de la CPME soient puissamment inhibés par une stimulation nociceptive appliquée à distance de leur champ récepteur.

Une stimulation douloureuse importante provenant d'un niveau métamérique donné entraîne une inhibition de tous les autres étages et de la CPME comme si le cerveau ne pouvait détecter deux images douloureuses à la fois. Ainsi, la stimulation la plus forte apparaît, les autres stimulations sont éteintes par ce rétrocontrôle, une douleur en masque une autre. Ces CIDN semblent jouer un rôle de filtre des messages envoyés (Metzger et *al.*, 2007).

III-3. Classification des douleurs

La douleur peut être classée en 3 groupes:

III-3.1. Selon la durée

- la douleur aiguë: elle est récente, transitoire, intense et évolue sur une durée inférieure à trois mois,

- la douleur chronique : elle persiste après une période de trois à six mois de traitement usuels. Elle est une douleur-maladie, un symptôme, survenant dans des conditions pathologiques et elle peut s'associer à des manifestations dépressives.

III-3.2. Selon la neurophysiologie

- les douleurs nociceptives: elles sont dues à une stimulation excessive des récepteurs périphériques. La stimulation peut être mécanique, inflammatoire, thermique et chimique (exemple: brûlure, lésion cutanée,...) (Bruxell, 1999),

- les douleurs neuropathiques: elles sont consécutives à une lésion du système nerveux périphérique et/ou central. Ces douleurs surviennent en l'absence de stimulation nociceptive périphérique (amputation, envahissement tumoral,..). Ces douleurs sont peu sensibles voire insensibles aux antalgiques périphériques et centraux et aux blocs anesthésiques (Lefaucœur et al., 2004),

- les douleurs psychogènes (Lajat, 1999): elles n'ont aucune cause somatique et sont dues le plus souvent à des drames affectifs (divorce, deuil, ...) ou socio-professionnels (chômage, échec, ...). Le patient a des troubles de sommeil fréquents et il est souvent anxieux, irritable, voire agressif. L'évaluation de ces douleurs est souvent difficile avec leur description souvent luxuriante, imprécise, variable et de sémiologie atypique.

III-4. Les médicaments analgésiques

Ce sont des médicaments capables de diminuer ou de supprimer la perception des sensations douloureuses sans entraîner la perte de conscience.

III-4.1. Classification des analgésiques

Selon l'échelle OMS, les médicaments analgésiques sont classés en trois paliers ou niveaux. Chaque palier ne sera atteint que lorsque les médicaments du palier précédent, utilisés à dose optimale, se révèlent insuffisants ou inefficaces. Cette classification permet une hiérarchie des analgésiques en fonction de leur niveau de puissance et de leurs rapports bénéfiques/risques (tableau IV).

Tableau IV: Echelle de prescription des analgésiques dans la douleur (O.M.S, 1997; Lajat, 1999; Touitou, 1999; Rostaing-Rigattieri et Guerin, 2014).

Paliers	Types d'analgésiques	Exemples
I: Douleurs faibles à modérées	Analgésiques non opioïdes	Paracétamol: Efferalgan®... Acide acétyl salicylique (Aspirine®), AINS: Ibuprofène (Advil®)
II: Douleurs modérées à intenses	Analgésiques opioïdes faibles +/- associés aux analgésiques du palier I	Codéine : Codoliprane® Tramadol : Topalgic®
III: Douleurs intenses à très intenses - IIIa : la morphine est administrée par voie orale, - IIIb : la morphine est administrée par voie parentérale.	Analgésiques opioïdes forts volontiers associés aux AINS, corticoïdes, antidépresseurs	Agonistes purs : morphine (Skenan®) ou dérivés morphiniques ; Dextromoramide (Palfium®), Péthidine (Dolosal®), Fentanyl (Fentanyl®) Agonistes partiels: Buprénorphine (Temgésic®) Nalbuphine (Nubain®)

III-4.1.1. Les analgésiques du palier I

Ils agissent au niveau du siège de la douleur, diminuent la synthèse des prostaglandines par inhibition des Cox-1 et Cox-2. Les effets secondaires les plus fréquents sont surtout gastriques, mais d'autres troubles très graves peuvent survenir en cas de surdosage. Ce niveau I concerne le paracétamol, les AINS, etc.

➤ le paracétamol

Il exerce des propriétés analgésique et antipyrétique, avec une efficacité comparable à celle de l'aspirine. Il n'a pas d'activité anti-inflammatoire aux doses thérapeutiques. Son mécanisme d'action n'est pas clairement élucidé, mais il aurait une action inhibitrice des Cox impliquées dans la douleur et la fièvre. Il est utilisé dans le traitement des douleurs modérées. Ses effets indésirables aux doses usuelles sont rares d'où sa préférence chez la femme enceinte ou allaitante, l'enfant ou le nourrisson (Rémy et *al.*, 2006).

➤ l'acide acétyl salicylique (Schük S., Allain, 1997; Vane et Botting, 2003)

L'Aspirine® inhibe de façon irréversible l'action des Cox et empêche donc la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines.

En fonction de la dose administrée, elle peut avoir plusieurs activités: antalgique et antipyrétique à la dose de 2 à 3g par 24h chez l'adulte, anti-inflammatoire à la dose de 3 à 6g par jour, antiagrégante plaquettaire à des doses très faibles (80 mg par jour). Son action anti-agrégante plaquettaire permet de le prescrire dans la prévention de l'infarctus du myocarde et dans les accidents vasculaires cérébraux.

Les effets indésirables sont surtout des troubles digestifs, des réactions allergiques, des perturbations neurosensorielles et des risques d'intoxication en particulier chez l'enfant.

L'aspirine® est rarement utilisée chez les enfants, vu ses nombreux effets indésirables parmi lesquels le syndrome de Reye.

III-4.1.2. Les analgésiques du palier II (Navez et *al.*, 2001)

Ils sont prescrits pour soulager les douleurs modérées à intenses ou des douleurs résistantes aux analgésiques de niveau I. Ils sont souvent associés aux analgésiques de niveau I, car leurs modes d'action sont différents et complémentaires.

Ce sont des agonistes morphiniques faibles (codéine, le tramadol). Ils se fixent sur les récepteurs aux opiacés situés au niveau de la CPME et agissent au niveau du système nerveux central en bloquant l'intégration du message nerveux par le cerveau.

Leurs principaux effets secondaires comprennent la constipation, la somnolence, les nausées, des vomissements, des difficultés respiratoires etc... Ces composés doivent être utilisés avec prudence car ils peuvent exposer à une dépendance physique (Beaudry et *al.*, 2015).

➤ la codéine

La codéine (figure 5) est un alcaloïde ayant une structure analogue à celle de la morphine. Elle possède des propriétés analgésique, antitussive et anti-diarrhéique. La codéine est transformée partiellement en morphine au niveau du foie par les cytochromes. Elle peut être utilisée seule ou en association avec d'autres médicaments tels que le paracétamol (Efferalgan codéine®), l'aspirine (Sedaspir®). Elle est de loin l'opiacé d'origine naturelle le plus largement utilisé en thérapeutique (Schorderet et Dayer, 1992; Lechat, 2000).

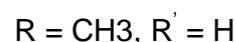
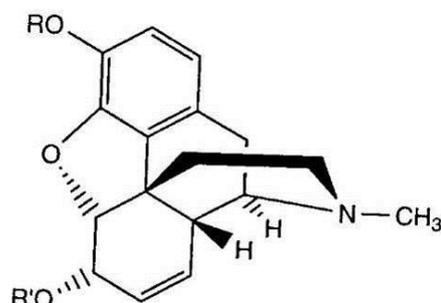


Figure 5: Structure de la codéine.

➤ le tramadol (Trabar[®], Tramadis[®])

C'est un analgésique inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline. Le tramadol est souvent utilisé dans les douleurs post-opératoires, les douleurs avant soin (exemple: brûlure) et les douleurs cancéreuses (Vourch et al., 1986).

III-4.1.3. Les analgésiques du palier III

Ce palier regroupe la morphine et ses dérivés (péthidine, fentanyl, dextromoramide etc.). Ils sont prescrits dans les douleurs intenses à très intenses (douleurs d'origine cancéreuse ou rebelles aux antalgiques de niveau II). Ces médicaments ont les mêmes caractéristiques et le même mode d'action que les analgésiques de niveau II, mais sont plus puissants. Ce sont des agonistes complets et ils saturent entièrement les récepteurs aux opiacés impliqués dans les phénomènes de perception de la douleur. Ils entraînent les mêmes effets indésirables et les mêmes problèmes de dépendance que les analgésiques de niveau II (Vourch et al., 1986, Graham, 2003; Beaudry et al., 2015).

➤ la morphine

Alcaloïde de l'opium, utilisé depuis très longtemps, la morphine est la substance de référence des analgésiques morphiniques. Elle est indiquée dans le traitement des douleurs intenses (cancers, ou autres types de lésions viscérales sévères), résistantes aux analgésiques périphériques. La morphine (figure 6) se fixe sur les récepteurs opiacés situés dans le cerveau et sur la membrane des neurones post-synaptiques (au niveau de la CPME) et cette fixation entraîne une inhibition de la transmission des messages nociceptifs.

La morphine peut être administrée en injection sous-cutanée, en intramusculaire ou par ingestion d'une solution buvable. Depuis quelques années, des comprimés d'un emploi plus aisé sont disponibles (Graham, 2003).

Les effets secondaires les plus souvent rencontrés sont: nausées, vomissements, constipation, somnolence, rétention urinaire, dépendance psychique, tolérance, dépression respiratoire, etc... (Besson, 1997).

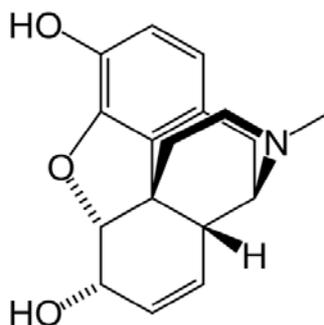


Figure 6: Structure de la morphine.

➤ Autres analgésiques de niveau III (Schük, Allain, 1997)

- la péthidine (Dolosal®) a un effet analgésique un peu moins puissant que celui de la morphine et sa durée d'action est plus courte. C'est le seul morphinique qui possède des propriétés spasmolytiques. Les effets indésirables sont la constipation, les nausées, les vomissements, la dépression respiratoire...

- le dextromoramide (Palfium®) a un effet plus puissant que celui de la morphine mais sa courte durée d'action ne permet pas son utilisation dans le traitement des douleurs chroniques. Comme effets indésirables, on a des troubles de la vision, des troubles digestifs, respiratoires...

- le fentanyl (Fentanyl®) est un morphinomimétique très puissant. C'est un analgésique chirurgical réservé à l'anesthésie. Son activité est 50 à 100 fois supérieure à celle de la morphine. Il peut entraîner de la diarrhée, des nausées, de la constipation, ou de la sécheresse buccale.

III-4.2. Les médicaments adjuvants ou co-analgésiques

Ils sont parfois essentiels dans la prise en charge thérapeutique de la douleur. Ces médicaments regroupent les antidépresseurs, les corticoïdes, les antiépileptiques, les anesthésiques locaux, les myorelaxants, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les antispasmodiques (Schük, Allain, 1997).

III-5. Prise en charge des différents types de douleur

Le traitement de la douleur tient une place importante dans la prise en charge des maladies. En effet, il fait l'objet d'une véritable révolution médicale depuis un certain temps, en particulier, dans la mise en œuvre des plans de lutte contre la douleur (Moulin et Coquerel, 2002, Navez et al., 2001).

III-5.1. Douleur par excès de nociception

Les médicaments sont les analgésiques des trois paliers de l'OMS et le choix du produit est toujours guidé par l'état du patient et par les caractéristiques de ses douleurs telles que: l'intensité de la douleur, la présence d'un mécanisme inflammatoire, l'horaire de la douleur (Touitou, 1999).

III-5.2. Douleurs neuropathique et psychogène

En plus des médicaments purement antalgiques et / ou analgésiques, la prise en charge de ces types de douleurs doit être associée à d'autres médicaments comme les co-analgésiques qui favorisent l'action des antalgiques ou qui agissent sur la cause de la douleur.

CHAPITRE IV: LES PLANTES A L'ETUDE

IV-1. *Moringa oleifera*

Moringa oleifera appartient à la famille des *Moringaceae* qui comprend un seul genre: *Moringa*. Cette famille se compose d'une dizaine d'espèces distribuées principalement dans les régions tropicales d'Afrique, d'Asie et d'Amérique (Staples et *al.* 2005) parmi lesquelles on peut citer: *Moringa oleifera* (Lam) largement connu comme une plante à usages multiples, *Moringa peregrina* (Forsk) Fiori, *Moringa stenopetala* (Bak-f).

IV-1.1. Dénomination

Moringa oleifera possède les noms scientifiques: *Moringa oleifera* Lam (Moringaceae), *Moringa pterygosperma* Gaerth et les noms vulgaires: ben ailé, Moringa en Français, nébéday, mbum en Wolof, néböday en Pulaar (Kheraro et Adam, 1973; Berhaut, 1979; Fortin et *al.*, 1990)

IV-1.2. Place dans la systématique

Moringa oleifera (Lam) appartient:

- au règne végétal,
- au sous règne des Eucaryotes,
- à l'embranchement des Embryophytes,
- au sous embranchement des Angiospermes,
- à la classe des Dicotylédones,
- à la sous classe des Dialypétales,
- à l'ordre des Capparales,
- à la famille des Moringaceae,
- au genre *Moringa* (Cusset, 1997).

IV-1.3. Caractéristiques botaniques

C'est un arbuste ou petit arbre de 7 à 8 m de hauteur (figure 7), à croissance initiale très rapide, souvent branchu dès la base. L'écorce est épaisse, grossièrement lenticellée et est de couleur brunâtre à grisâtre ou pâle. Les rameaux sont dressés puis retombants au sommet. Le bois a une texture tendre (Kerharo et Adam, 1973; Fortin et *al.*, 1990).

Les feuilles (figure 8) sont alternes, composées (tripennées à la base, bipennées au sommet) et possèdent un rachis primaire long de 12 à 25 cm, finement pubescent. Elles mesurent 3 à 6 cm de long et portent 3 à 5 paires de foliolules de 2 cm sur 1 cm (Kheraro et Adam, 1973).

Les fleurs (figure 9) de couleur blanche avec des points jaunes à la base, peuvent avoir 4 à 10 pédoncules qui se développent en panicules axillaires, ramifiées. Elles portent 5 sépales inégales, arquées et odoriférantes (Kheraro et Adam, 1973).

Les fruits forment des gousses linéaires angulaires longues de 25 à 40 cm, contenant à l'intérieur des rangées de 12 à 35 graines noires sphériques de 1 cm de diamètre, entourées de 3 ailes hyalines (figure 7).

Les graines sont rondes avec une coque marron semi perméable. Un arbre peut produire 15000 à 25000 graines par an. Une graine pèse en moyenne 0,3 g et la coque représente 25 % de la graine.



Figure 7: Port de *Moringa oleifera* (photo prise au Jardin d'Expérimentation des Plantes Utiles de la FMPO - UCAD)

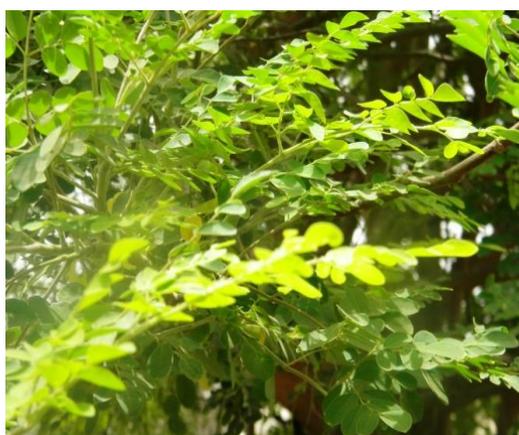


Figure 8: Feuilles de *Moringa oleifera*.



Figure 9: Fleurs de *Moringa oleifera*.
(www.sahara-nature.com)

IV-1.4. Répartition géographique

Originnaire des Indes et d'Arabie, *Moringa oleifera* (Lam) est cultivé au Sénégal dans les villages et même aux environs des villes. C'est une plante également retrouvée dans les pays tropicaux et subtropicaux (Kheraro et Adam, 1973; Khalafalla et *al.*, 2010; Hannan et *al.*, 2014).

IV-1.5. Ecologie

Moringa oleifera est cultivé dans les régions tropicales chaudes et semi-arides (Khalafalla et al., 2010). Il résiste à la sécheresse et s'adapte à des précipitations annuelles de 300 à 1100 mm. Il se développe sur les sols sablonneux, limoneux dont le pH varie entre 5 et 7. Sa vitesse de croissance est très rapide, mais ses branches se cassent facilement quand les feuilles sont enlevées.

IV-1.6. Valeur nutritionnelle

Sur le plan de la valeur nutritionnelle de ses différentes parties, le *Moringa* peut être considéré comme une plante miracle. Ce sont les jeunes feuilles, les jeunes gousses et les graines grillées qui sont principalement consommées par l'homme. La poudre de feuilles séchées est utilisée comme supplément alimentaire pour lutter contre la malnutrition.

Les feuilles sont riches en protéines, en vitamines, en minéraux, en acides aminés et en composés phénoliques (Siddhuraju and Becker, 2003; Anwar et al., 2007; Holist, 2011; Pandey et al., 2012; Roopalatha et al., 2013). Elles contiennent tous les acides aminés essentiels y compris l'arginine et l'histidine qui ont une grande importance dans le régime des enfants, plus de vitamine A que les carottes, plus de calcium que le lait, plus de fer que les épinards, plus de vitamine C que l'orange et plus de potassium que les bananes (Bennett et al., 2003; Gassensschmidt et al., 1995; Waterman et al., 2014).

IV-1.7. Utilisations traditionnelles

Moringa oleifera (ou nebeday) est l'une des plantes les plus connues et les plus employées dans la médecine populaire sénégalaise, à cause de son implantation à portée de main et de l'utilisation journalière de ses feuilles comme condiments. Les différentes parties de la plante de *Moringa oleifera* sont utilisées dans le traitement de plusieurs pathologies (Delaveau et Boiteau, 1980).

Les racines sont utilisées sous forme de poudre par voie nasale contre la fièvre, les céphalées et les névralgies. On les emploie également sous forme de cataplasme pour traiter les rhumatismes, les douleurs articulaires et la bronchite. Le cataplasme de racines et les écorces de racines, lavés à l'eau bouillante sont indiqués en cas de scorbut, de plaies et de champignons cutanés par application sur les parties atteintes. Les racines contiennent des antibiotiques à spectre large et un cardiotonique.

Les feuilles s'emploient en décoction aqueuse sucrée pour traiter les douleurs abdominales. En application par friction sur les seins, elles servent à arrêter l'écoulement du lait ou à réduire sa sécrétion très abondante. La décoction d'une poignée de feuilles dans un demi-litre d'eau est laxative. Les feuilles sont aussi utilisées comme fourrage.

La gomme recueillie, après incision du tronc, dans une petite cuillère et mélangée avec de l'eau (250 ml), est indiquée en cas de fièvre, de dysenterie et d'asthme (par voie orale en une prise). Elle est également utilisée dans les caries dentaires et, mélangée avec l'huile de sésame, dans les maladies de l'oreille (Parvin, 2014).

Les graines donnent une huile jaune claire très fine, inodore, de saveur douce, rancissant difficilement. Cette huile est employée en parfumerie pour fixer les parfums fugaces de certaines fleurs. Les graines qui ont le goût de cacahuètes sont consommées après séchage.

L'écorce sécrète une résine qui peut être utilisée comme diurétique, antidiptérique et fébrifuge.

IV-1.8. Chimie

L'étude de Kambanck (2008) montre les différents constituants chimiques contenus dans les feuilles de *Moringa oleifera* (tableau V).

Tableau V: Teneurs en composés chimiques des feuilles fraîches et après extraction de *Moringa oleifera*.

Echantillons	Phénols Totaux (%)	Tanins (%)	Tanins Condensés (%)	Saponines (%)	Phytates (%)
Feuilles fraîches	3,4	1,4	0,0	5,0	3,1
Feuilles après extraction	1,6	0,0	0,0	0,2	2,5

Les résultats d'autres travaux (Roopalatha et *al.*, 2013) indiquent également la présence de tanins, d'alcaloïdes, de stéroïdes, de triterpénoïdes, de flavonoïdes, d'antraquinones, d'hydroxy-glycosides cardiotoniques, de saponines et de glucides (glucose et fructose) dans les feuilles de *Moringa oleifera*.

IV-1.9. Propriétés pharmacologiques

Selon Ndiaye et *al.* (2002), le décocté aqueux de la poudre des racines de *Moringa oleifera* administré par voie orale à des rats, à la dose de 750mg/kg, possède une activité anti-inflammatoire. Les travaux de Muangnoi et *al.* (2012), ont également montré l'activité anti-inflammatoire des composés bioactifs présents dans les gousses de *Moringa oleifera*.

Doughari et *al.* (2007) ont rapporté une activité antibactérienne à partir des extraits aqueux, acétonique et éthanolique des feuilles de *Moringa oleifera*. Parmi les trois extraits utilisés, l'activité la plus importante était obtenue avec l'extrait éthanolique et celle de l'extrait aqueux est la plus faible à 100 mg / ml.

Les travaux de Càrceres et *al.* (1992) ont révélé des propriétés antispasmodique, diurétique, anti-inflammatoire de *Moringa oleifera*.

L'activité antidiabétique de l'extrait acétonique des feuilles de *Moringa oleifera* à la dose de 300mg/kg a été démontrée par une étude utilisant la méthode d'hyperglycémie provoquée par voie orale chez le rat (Dadi, 2005).

L'administration par voie orale de doses croissantes (10 à 600 mg/kg) d'extraits aqueux des racines de *Moringa oleifera* à des rats bilatéralement ovariectomisés, augmente progressivement le poids de leurs utérus. Une stimulation de l'architecture histologique de leur utérus est également notée: ceci en comparaison avec le lot témoin qui montre à l'examen histologique un utérus infantile (Prakash et al., 1988).

Des études ont montré que les feuilles de *Moringa oleifera* atténue aussi la douleur neuropathique chronique induite par des blessures de constriction (Khongrum et al., 2012; Kirisattayakul et al., 2012).

IV-1.10. Toxicité

Des travaux en relation avec la toxicologie (aiguë et chronique) ont rapporté que l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera* est dépourvue de toxicité (Adedapo et al., 2009; Diallo et al., 2009; Awodelea et al., 2012).

IV-2. *Acacia nilotica*

Acacia nilotica (L.) Delile ou arbre du Nil, appartenant à la famille des *Mimosaceae*, est une légumineuse très fréquente dans les régions soudano-sahéliennes.

IV-2.1. Dénomination

Acacia nilotica possède les noms scientifiques suivants (Kheraro et Adam, 1973; Adewoye, 1977):

- *Acacia nilotica* var. *adansonii* (GULL et PERR) A. CHIEV,
- *Acacia nilotica* var. *adstringens* (SHUM et THONN) A. CHIEV,
- *Acacia nilotica* var. *tomentosa* ou gommier rouge,
- *Mimosa adstringens* (SHUM et THONN),
- *Acacia nilotica scorioïdes* (SHUM et THONN) BERTH.

La plante est désignée en français sous les noms de gommier rouge, acacia d'Arabie, acacia de Cayenne et en wolof sous les noms de «nep-nep ou neb-neb».

IV-2.2. Place dans la systématique

Acacia nilotica appartient:

- au règne végétal,
- au groupe des Eucaryotes,
- 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 Calciflores,
- à l'ordre des Rosales,
- au sous-ordre des Légumineuses,
- à la famille des Mimosacées,
- au genre *Acacia*,
- à l'espèce *nilotica* (Kerharo, 1973; Adewoye et Rao, 1977).

IV-2.3. Caractéristiques botaniques

C'est un arbre épineux pouvant atteindre 5 à 20 mètres de haut, à fût droit et cylindrique de 60 cm de diamètre (Manar et *al.*, 2011). L'écorce est brune foncée à noire, profondément fissurée ou crevassée, à tranche grise rosée exsudant de la gomme rougeâtre. Les rameaux sont verts olives ou brunâtres. Les épines disposées par deux à la base des feuilles, sont droites et fixes lorsqu'elles sont longues et parfois en crochet lorsqu'elles sont courtes (Adewoye et Rao, 1977) (figure 10).

Les feuilles bipennées alternes et de couleur vert grise à reflet bleuté, sont finement poilues. Le rachis porte 2 à 8 paires de pinnules longues de 10 à 15mm, contenant chacune une quinzaine de paires de foliolules longues de 4 à 5mm, larges de 1mm et très finement pubescentes (figure 11).



Figure 10: Port de *Acacia nilotica* (Jardin Botanique de la Faculté des Sciences et Techniques - UCAD).

Les fleurs sont sous la forme de glomérules sphériques de 25 à 30 mm de diamètre, de couleur jaune or. Le calice gamosépale à 5 lobes, est court et obtus. La corolle est composée de 5 pétales deux fois aussi longues que les sépales (figure 12).

Les fruits sont des gousses courbées plus ou moins glabres légèrement étranglées et grisâtres, avec un aspect caractéristique de collier de perles (Manar et *al.*, 2011). Elles sont longues de 6 à 12 cm, pubescentes et pouvant contenir une dizaine de graines environ (Terry, 1992) (figure 13).



Figure 11: Feuilles de *Acacia nilotica*.
(www.sahara-nature.com)



Figure 12: Fleur de *Acacia nilotica*.
(www.sahara-nature.com)



Figure 13: Fruits de *Acacia nilotica*.
(www.sahara-nature.com)

IV-2.4. Habitat et répartition géographique

Le genre *Acacia* a un habitat très vaste qui s'étend des régions côtières aux régions sub alpines et des régions de forte pluviométrie aux zones semi-arides et arides (Seigler et *al.*, 2003), recouvrant ainsi l'Afrique, l'Australie, l'Amérique du Sud et d'autres régions tempérées dans le monde (Benbrahim et *al.*, 2014).

Acacia nilotica est une plante indigène des zones sèches d'Afrique subtropicale et tropicale et d'Asie occidentale, retrouvée plus à l'Est et en Inde. En Afrique, on le retrouve au Sénégal, en Egypte, vers le Sud de l'Afrique du Sud (au Natal) et sur les îles de l'océan Indien (Adewoye et Rao, 1977).

IV-2.5. Ecologie

Les acacias se développent dans différentes régions climatiques et s'adaptent bien à des conditions écologiques défavorables, notamment celles des zones arides et semi-arides. Ils résistent au froid, à la faible pluviométrie, à la sécheresse, à la salinité...

Acacia nilotica est un arbre très résistant à la sécheresse puisqu'il ne commence à se défeuiller qu'après 12 à 14 mois sans eau. Il résiste aussi à la légère salinité car en irrigation, sa croissance reste très bonne avec des eaux contenant jusqu'à 2,5g de chlorure de sodium par litre (Gupta et al., 1986; Marcar et al., 1991).

IV-2.6. Utilisations

Acacia nilotica est fréquemment utilisé dans beaucoup de domaines surtout dans la sous-région africaine:

IV-2.6.1. Utilisation traditionnelle

Acacia nilotica a été pendant longtemps utilisé par les tradipraticiens dans le traitement de certaines affections. Les anciens égyptiens s'en servaient comme vermifuges contre les hémorragies internes, les diarrhées et les problèmes dermatologiques.

En Afrique, elle est utilisée comme hémostatique, cicatrisant des ulcères, calmant de la toux (gousses) (Vassal, 1998), anti-diarrhéique et anti-dysenteries infantiles (écorces), dans les aphtes et les gingivites (surtout les racines de l'espèce adstringens), contre les inflammations oculaires (feuilles) (Guinko, 1999).

Quelques recettes utilisées par les tradipraticiens

Une enquête menée auprès de certains tradipraticiens a montré que *Acacia nilotica* est utilisé dans le traitement de diverses maladies (Diallo, 2005). Ainsi, en cas:

- d'inflammation de la dent: le fruit est découpé en petits morceaux qui sont ensuite placés sur la dent. La prise doit être renouvelée après chaque repas. La durée du traitement est de 3 jours,

- de prurit et de plaies: les fruits ou gousses sont séchés, pulvérisés, tamisés puis mélangés avec un peu d'eau. Le mélange obtenu est ainsi appliqué sur la plaie ou le prurit jusqu'à guérison,

- d'infection oculaire: les feuilles fraîches ou séchées sont mises en décoction dans 2 verres à thé contenant de l'eau. Après refroidissement, le décocté est filtré et ensuite, 2 à 3 gouttes du filtrat sont appliquées chaque jour dans l'œil pendant 3 jours,

- de saignement chez la femme après accouchement: une poignée de feuilles fraîches est mise en décoction dans un litre et demi d'eau. Ensuite, on donne à boire à la femme un quart de litre du décocté avec du lait frais 3 fois par jour pendant 7 jours,

- de douleur dentaire chez l'enfant avec les signes suivants: diarrhée, vomissements, manque d'appétit, les fruits de *Acacia nilotica* associés avec des graines de *Cuminum siminum* et des graines de *Khaya senegalensis* sont mis en infusion. L'infusé est à boire une fois le soir pendant 3 jours,

- de diarrhée: 5 g de poudre de fruits égrainés sont mis dans un peu d'eau sucrée. Le mélange est à boire 3 fois par jour jusqu'à guérison. Cependant, il faut noter que l'usage prolongé de décoction de fruits est à proscrire en raison des risques de constipation (Al Mustafa et Dafallah, 1999).

IV-2.6.2. Utilisation fourragère

Plusieurs espèces d'acacias sont couramment utilisées comme fourrage de réserve dans les zones arides. *Acacia nilotica* est souvent utilisé pour sa valeur fourragère. Toutefois, le taux des substances toxiques et anti-nutritives (forte teneur en tanins) limite l'ingestion d'acacia, d'où la nécessité d'ajouter des sources d'azote

supplémentaires (urée, ammoniacque) ou l'associer avec d'autres arbustes fourragers (Benbrahim et *al.*, 2014).

IV-2.6.3. Utilisation industrielle

Les gousses d'*Acacia nilotica* sont très utilisées dans l'industrie de tannage. Au Sénégal, on en fait grand usage dans le tannage des cuirs de chèvres, de moutons, de bœufs. Elles sont également utilisées dans la teinture surtout avec la variété *adstringens*.

Certaines espèces d'*Acacia* fournissent un charbon de bois de très bonne qualité, surtout *Acacia nilotica*, *Acacia senegal* (Vassal, 1998). Ayant un pouvoir calorifique de 4500 kcal / kg, *Acacia nilotica* a été utilisée dans les locomotives, les bateaux à vapeur et les petites industries. Cependant, la combustion du charbon émet des étincelles (Benbrahim et *al.*, 2014).

IV-2.6.4. Autres Utilisations

En usage vétérinaire, la plante est employée par les éleveurs du sahel pour soigner le syndrome de la fièvre aphteuse. Elle est également utilisée, mélangée au vinaigre ou au bicarbonate de sodium, chez les chevaux de course souffrant de tendinite. Le bois de *Acacia nilotica* peut servir à la confection d'ustensiles de cuisine comme les mortiers, ou à la fabrication de matériels agricoles (Eyog et *al.*, 2006). Une décoction un peu forte de son écorce en fait une excellente encre avec l'oxyde de fer. Plusieurs industries cosmétologiques produisent des shampoings biologiques nourrissants, à base des fleurs d'*Acacia*, qui sont caractérisés par leur pH acide d'où leur bonne tolérance par le cuir chevelu (Benbrahim et *al.*, 2014).

IV-2.7. Chimie

Acacia nilotica est une plante à forte teneur en tanins (Benbrahim et *al.* 2014) présents presque partout dans les différentes parties de la plante. Selon Ndiaye et *al.* (1994), les fruits de *Acacia nilotica* sont sources de tanins et d'acides galliques. L'étude de Kerharo et Adam (1973) a montré que l'écorce de la racine contiendrait

36% de tanins et les gousses en moyenne 30%. Adewoye et Rao (1977) et Terry (1992) ont confirmé ce même pourcentage de tanins dans les gousses.

IV-2.8. Toxicité

Les travaux d'Al Mustafa et Daffalah (2000) portant sur la recherche de la toxicité aiguë ont montré que l'extrait de *Acacia nilotica* à 2 et 8%, administré à des rats pendant 2 à 4 semaines, avait une faible toxicité. Une autre étude, portant sur l'évaluation de la toxicité aiguë et chronique de l'extrait hydro-alcoolique des gousses de *Acacia nilotica*, a aussi démontré que la plante est dépourvue de toxicité (Mbaye, 2004).

IV-2.9. Propriétés pharmacologiques de la plante

Les travaux de Ayoub (1996) et Bashir et *al.* (2003) ont mis en évidence les propriétés molluscide et algicide à partir de la poudre de fruits séchés et concassés de *Acacia nilotica*. La poudre est utilisée telle quelle ou extraite avec de l'acétate d'éthyle. L'action molluscide est obtenue en pulvérisant l'extrait étheré ou la poudre de gousses dans les lacs contenant les mollusques. Cette poudre agit fortement sur certains hôtes intermédiaires des schistosomes tels que: le planorbe (*Biomphalaria pfeifferi*) hôte intermédiaire de *Schistosoma mansonii*, le bulin (*Bulinus truncatus*) hôte intermédiaire de *Schistosoma heamatobium*.

El-Tahir et *al.* (1999) et Jigam (2010) ont démontré que *Acacia nilotica* possède une activité anti-paludéenne sur *Plasmodium falciparum*.

Les travaux de Shah et *al.* (1997) ont montré que l'extrait méthanolique des fruits de *Acacia nilotica* exerce un effet anti-agrégant plaquettaire en bloquant les canaux calcium. Ce qui expliquerait l'utilisation de la plante comme cicatrisant par les tradipraticiens.

L'étude de Atefeibu (2002) a révélé une propriété antibactérienne à partir d'extraits aqueux des fruits de la plante. Ceux-ci provoquent une zone d'inhibition

importante à la concentration de 10mg/ml sur *Salmonella ordenez*, *Shigella flexnéri*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.

Des auteurs ont rapporté que les extraits méthanoliques de la poudre des gousses et des écorces seraient aussi inhibiteurs sur les virus de l'hépatite C et sur les virus HIV-1 protéase (Hussein et *al.*, 1999; Hussein et *al.*, 2000).

Les essais réalisés par Ngom (2001) avec le décocté de la poudre des gousses de *Acacia nilotica* var *adansonii* chez les personnes vivant avec le VIH à Dakar, ont révélé une activité antifongique comparable à celle du fluconazole dans le traitement de la candidose bucco-oesophagienne.

Par ailleurs, les résultats d'autres travaux ont montré les propriétés anti-oxydantes, anti-hyperglycémiques des extraits d'*Acacia nilotica* (Del, 2009; Omara et *al.*, 2012; Barapatre et *al.*, 2015), gastroprotectrices (Bansal, 2012) et stimulantes de la sécrétion et de la libération de la prolactine et de la lactation (Lompo et *al.*, 2004). Des études ont signalé que *Acacia nilotica* contient des molécules bioactives possédant des propriétés anti-hypertensive, antispasmodique, anti-inflammatoire, vasoconstrictrice, anti-agglutination des plaquettes et anticholinestérasique (Amos et *al.*, 1999; Gilani et *al.*, 1999; Sultana et *al.*, 2007, Crowch et Okello, 2009).

DEUXIEME PARTIE: ETUDE EXPERIMENTALE

OBJECTIFS DE L'ETUDE

1. Objectif général

Evaluer les activités pharmacologiques de deux plantes médicinales (*Moringa oleifera* et *Acacia nilotica*) de la pharmacopée traditionnelle sénégalaise.

2. Objectifs spécifiques

- procéder à une extraction et à un fractionnement des feuilles de *Moringa oleifera*,
- procéder à une extraction, à un fractionnement et à une caractérisation phytochimique des fruits de *Acacia nilotica*,
- évaluer l'activité anti-inflammatoire d'extraits et de fractions d'extraits de *Moringa oleifera* et de *Acacia nilotica* sur un modèle d'œdème expérimental,
- étudier l'activité analgésique d'extraits et de fractions d'extraits de *Acacia nilotica* sur un modèle de douleur expérimentale,
- déterminer l'effet des extraits de *Moringa oleifera* sur la muqueuse des rats,
- comparer les activités des différentes fractions d'extraits des plantes étudiées en vue d'identifier la ou les fraction(s) la ou les plus active(s).

CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODES

I-1 Extractions, fractionnements et caractérisations

I-1.1. Matériels et réactifs

I-1.1.1. Matériel végétal

L'étude a porté sur:

- les feuilles de *Moringa oleifera*: elles sont récoltées au Jardin d'Expérimentation des Plantes Utiles de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie (FMPO) de l'Université Cheikh Anta DIOP de Dakar (UCAD),
- les fruits ou gousses de *Acacia nilotica*: ils sont achetés au marché Tilène (Dakar, Sénégal).

Les feuilles de *Moringa oleifera* de même que les gousses de *Acacia nilotica* sont identifiées au laboratoire de Pharmacognosie et Botanique de la FMPO de l'UCAD. Elles sont séchées à l'air libre à l'abri du soleil pour éviter la dénaturation de leurs principes actifs. Les fruits de *Acacia nilotica* décortiqués manuellement et les feuilles *Moringa oleifera* sont ensuite pulvérisés. Cette pulvérisation donne une poudre fine qui est utilisée pour l'extraction et le fractionnement.

I-1.1.2. Autres matériels

- broyeur (marque Brabender), colonne de chromatographie de 4 cm de diamètre, évaporateur rotatif (marque Buchi), dessiccateur, réfrigérant
- gel de silice pour chromatographie sur colonne
- plaque de silice 60 F₂₅₄, 20 x 20 cm
- cuve de migration pour chromatographie sur couche mince (CCM).

I-1.1.3. Solvants et réactifs

- solvants: eau physiologique, éthanol, méthanol, acétone, acétate d'éthyle, chloroforme
- réactifs de Stiasny, de Baljet, de Kedde, de Raymond-Marthoud, acide chlorhydrique, chlorure ferrique à 2 %, pastilles d'iode, chlorure d'aluminium.

I-1.2. Méthodes

I-1.2.1. Obtention des extraits et des fractions

I-1.2.1.1. *Moringa oleifera*

I-1.2.1.1.1. Extraction

Mille grammes (g) de poudre de feuilles de *Moringa oleifera* sont extraits par décoction sous reflux avec 6 litres (L) d'alcool à 70° (éthanol). Après filtration, l'extrait hydro-alcoolique (EHAMO) est évaporé grâce à un évaporateur rotatif pour obtenir un extrait mou qui sera fractionné. La figure 14 résume les différentes étapes de l'extraction.

I-1.2.1.1.2. Fractionnement de l'extrait hydro-alcoolique

L'extrait mou des feuilles de *Moringa oleifera* (100 g) est fractionné par chromatographie sur colonne (4 cm de diamètre) en utilisant comme phase stationnaire de la silice (350 g).

L'élution est faite d'abord par le l'acétone (3 L) ensuite par le méthanol (4 L). Les deux fractions obtenues sont séparément évaporées et testées. La fraction méthanolique (FM) qui s'est révélée plus active pharmacologiquement que celle acétonique (FA), est ensuite partitionnée par chromatographie sur colonne (figure 14).

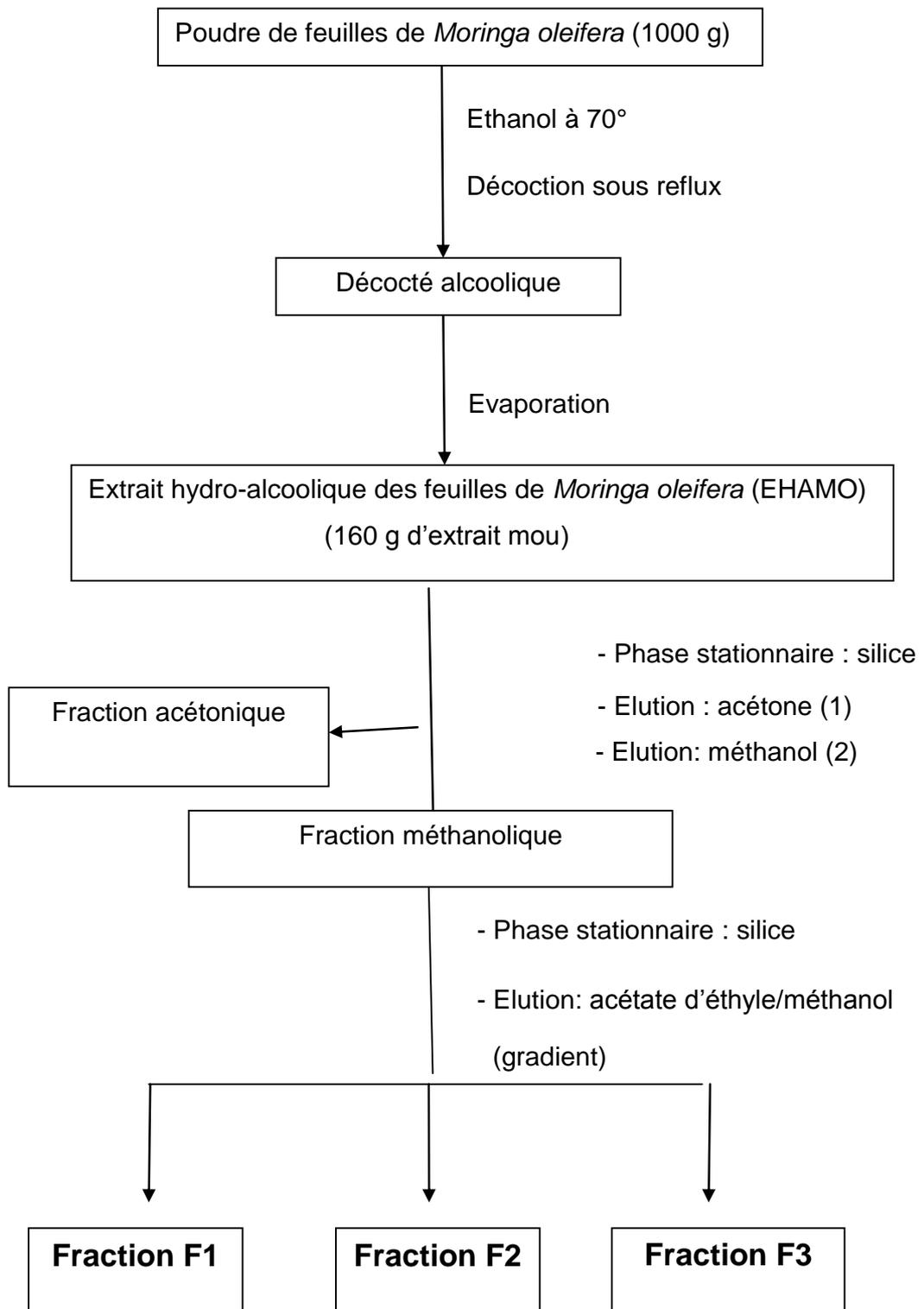


Figure 14: Obtention des différentes fractions à partir de l'EHAMO.

Le rendement (R) de l'extrait est calculé selon la formule suivante:

$$R = P_{tm} \times 100/P_d$$

P_{tm} = poids de l'extrait sec

P_d = poids de la drogue

I-1.2.1.1.3. Fractionnement de la fraction méthanolique

La fraction méthanolique (57,3 g) obtenue précédemment est fractionnée à nouveau par chromatographie sur colonne de silice.

Ainsi, 190 g de silice mouillée par le mélange acétate d'éthyle/méthanol (AE/MeOH: 7/3) sont introduits dans la colonne de chromatographie. Ensuite, la fraction FM est introduite dans la colonne et l'élution est effectuée en utilisant un gradient de mélange AE/MeOH (7/3, 6/4, 4/6, 2/8). Enfin, la colonne est rincée par du méthanol. Le tableau VI récapitule les différentes éluions ayant permis de partitionner la fraction méthanolique.

Tableau VI: Synopsis du fractionnement sur colonne de FM.

Solvants	Proportions (%)	Volumes (ml)
AE/MeOH	70/30	350
AE/MeOH	60/40	200
AE/MeOH	40/60	200
AE/MeOH	20/80	200
MeOH	100	600

AE= acétate d'éthyle ; MeOH = méthanol

Après collecte des éluâts, le profil chromatographique de chaque tube est établi par CCM. Ce qui permet après révélation par la vapeur d'iode de regrouper les

extraits recueillis en trois sous-fractions méthanoliques F1, F2 et F3. La figure 15 résume les différents fractionnements effectués.

I-1.2.1.2. *Acacia nilotica*

I-1.2.1.2.1. Extraction

150 grammes de poudre de fruits de *Acacia nilotica* sont extraits sous reflux par 2 L d'éthanol à 90°. Après filtration, l'extrait hydro-alcoolique des fruits de *Acacia nilotica* (EHAN) obtenu est évaporé à sec à l'aide d'un évaporateur rotatif (figure 15).

Le rendement (R) de l'extrait est calculé comme précédemment.

I-1.2.1.2.2. Fractionnement

L'EHAN obtenu est ensuite fractionné par la méthode de séparation liquide-liquide. Ainsi, 46 g de l'extrait sec hydro-alcoolique sont prélevés et dissouts dans 200 millilitres (ml) d'eau distillée, ce qui permet d'obtenir une solution aqueuse qui est introduite dans une ampoule à décanter. Ensuite:

- 200 ml de chloroforme (CHCl_3) sont introduits dans le ballon contenant la solution aqueuse. Après agitation et décantation, la phase chloroformique est recueillie. L'extraction avec le chloroforme est effectuée de nouveau 2 fois de suite. Les 3 phases chloroformiques (apolaires) récupérées sont rassemblées dans un erlenmeyer et mises à l'écart,
- la phase aqueuse résiduelle contenue dans l'ampoule à décanter est reprise trois fois de suite par 200 ml d'une solution d'acétate d'éthyle. Ensuite, la phase aqueuse et celle d'acétate d'éthyle sont recueillies isolément et évaporées à sec.

Ainsi, 3 différentes fractions sont obtenues à la fin du fractionnement: la fraction aqueuse (FAAN), la fraction chloroformique (FCAN) et la fraction d'acétate d'éthyle (FAEAN) de l'EHAN. Ces différentes fractions sont ensuite évaporées à sec (figure 15).

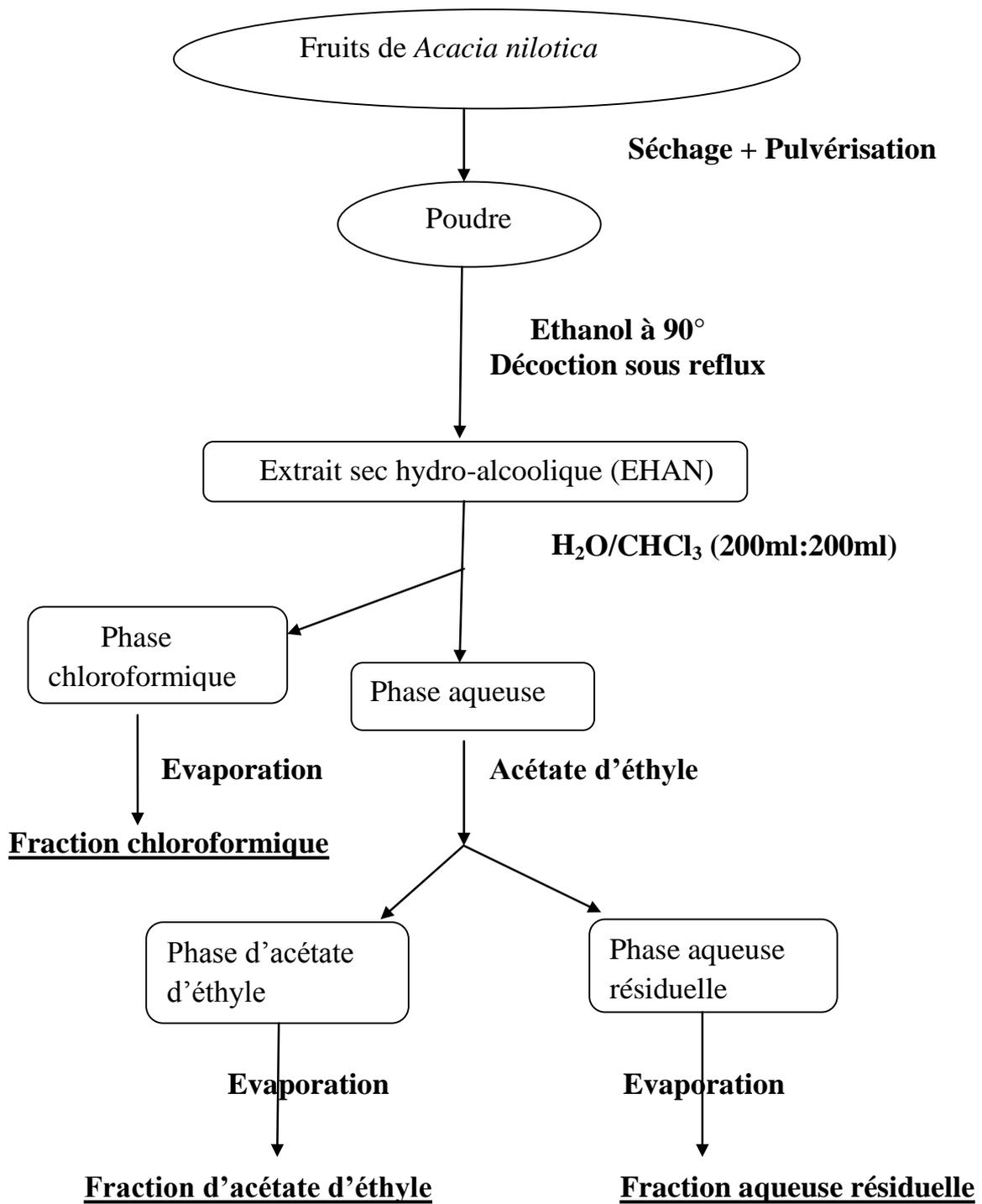


Figure 15: Extraction et fractionnement des fruits de *Acacia nilotica*.

I-1.2.1.2.3. Analyses chimiques de l'extrait des fruits de *Acacia nilotica*

↳ Recherche de tanins

Deux groupes de tanins sont distingués: les hydrolysables et les non hydrolysables

a. Extraction

50 ml d'eau bouillante sont versés sur 5 g de poudre des fruits. La filtration est effectuée après infusion pendant une demi-heure.

b. Réactions générales de caractérisation des tanins

La caractérisation des tanins se fait selon les réactions suivantes:

- par le chlorure ferrique (FeCl_3): quelques gouttes d'une solution de chlorure ferrique à 2% sont ajoutées dans un tube à essai contenant 5 ml de l'EHAN. Après agitation, l'apparition d'une coloration brun vert révèle la présence de tanins,
- par l'acide phosphotungstique: à 1 ml de l'extrait dilué au 1/10ème, sont additionnés 1 ml d'une solution d'acide phosphotungstique et 9 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 25%. Une coloration bleue apparaît en présence de tanins.

c. Différenciation des tanins

La différenciation des tanins se fait par deux types de réaction:

- précipitation par le réactif de Stiasny: à 15 ml de l'extrait, sont ajoutés 8 ml de réactif de Stiasny. Après chauffage pendant 30 min au bain-marie, l'apparition d'un précipité montre la présence de tanins condensés. Ensuite, quelques gouttes d'une solution de chlorure ferrique à 2 % sont ajoutées à 1 ml du filtrat saturé par l'acétate de sodium. L'apparition de coloration bleue noire indique la présence de tanins hydrolysables non précipités par le réactif de Stiasny,

- oxydation des tanins condensés: à 5 ml de l'extrait, est ajouté 1 ml d'acide chlorhydrique. Le tout est porté à ébullition. En présence de phlobaphènes, il se développe une coloration rouge.

↳ Recherche des hétérosides cardiotoniques

a. Extraction

- dégraissage: 1 g de poudre est mis en contact deux fois de suite avec 4 ml d'éther de pétrole pendant 3 min. Une décantation est ensuite effectuée et la poudre est séchée à l'air libre,

- extraction: la poudre dégraissée est introduite dans un tube à essai, puis 5 ml d'un mélange chloroforme/éthanol (4/1 v/v) y sont ajoutés. Le mélange obtenu est macéré pendant une demi-heure en agitant le tube de temps en temps, puis filtré.

b. Réactions générales de caractérisation

Le filtrat est réparti dans trois tubes à hémolyse numéroté de 1 à 3. Puis, est ajouté respectivement:

- 0,5 ml de réactif de Baljet dans le tube 1,
- 0,5 ml de réactif de Kedde dans le tube 2,
- 0,5 ml de réactif de Raymond-Marthoud dans le tube 3.

Ensuite, 2 gouttes de soude diluée au 1/5 dans l'éthanol à 95° sont ajoutées dans chaque tube. Les tubes sont ensuite agités. Si la réaction est positive, les colorations suivantes sont observées:

- rouge orangé dans le tube 1,
- rouge pourpre stable dans le tube 2,
- violet fugace dans le tube 3.

↳ Recherche des flavonoïdes

a. Extraction

5 g d'EHAN sont portés à ébullition dans 30 ml d'eau bouillante, pendant 10 min et le tout est ensuite filtré à chaud.

b. Réactions générales de caractérisation

La caractérisation des flavonoïdes se fait par les 3 réactions suivantes:

- coloration en milieu alcalin: 2 ml de l'EHAN sont mélangés avec 3 ml d'une solution de soude au 1/10. L'apparition d'une coloration jaune orangé montre la présence de flavonoïdes,
- coloration par le perchlorure de fer (FeCl_3): 2 à 3 gouttes d'une solution diluée de FeCl_3 à 2 % sont ajoutées à 2 ml d'EHAN. L'apparition d'une coloration verdâtre indique la présence de flavonoïdes,
- réaction de Shibata (réaction de référence): à 2 ml de l'EHAN, sont additionnés 2 ml d'alcool chlorhydrique et quelques fragments de magnésium. Le développement lent d'une coloration rose puis rouge révèle la présence de flavonoïdes.

↳ Recherche des hétérosides anthracéniques

a. Extraction des hétérosides anthracéniques

0,4 g de l'EHAN sont mélangés avec 20 ml d'eau distillée et 1 ml d'acide chlorhydrique concentré. L'ensemble est porté au bain-marie bouillant pendant 15 min. Après refroidissement, les hétérosides sont extraits avec 10 ml de chloroforme dans une ampoule à décanter. La solution chloroformique récupérée est ensuite évaporée à sec.

b. Réactions générales de caractérisation

Le résidu de l'extrait sec obtenu est mélangé avec 2 ml d'ammoniaque. La réaction est positive s'il se développe une coloration jaune qui vire au rouge par chauffage au bain-marie.

↳ Recherche des saponosides

Les saponosides ou saponines sont des hétérosides stérols et de triterpènes très répandus chez les végétaux. Ils ont en commun leur structure et surtout un ensemble de propriétés physico-chimiques et physiologiques et abaissent la tension superficielle des solutions.

a. Extraction des saponosides

1 g de poudre de gousses de *Acacia nilotica* est placé dans un erlenmeyer de 500 ml où sont ajoutés 100 ml d'eau distillée. L'ensemble est porté à ébullition modérée pendant une demi-heure. Le mélange est ensuite filtré, puis après refroidissement, le volume est ajusté à 100 ml avec de l'eau distillée.

b. Caractérisation par la mesure de l'indice de mousse

Dans une série de 10 tubes à essai calibrés (hauteur 16 cm, diamètre 16 mm) numérotés de 1 à 10, sont répartis successivement 1, 2, 3,..., 10 ml de décocté. Dans chaque tube, le volume est ajusté à 10 ml par addition d'eau distillée. Ensuite, chaque tube est agité vigoureusement pendant 15 secondes dans le sens de la longueur en raison de 2 agitations par seconde. Le mélange est laissé reposer pendant 15 min, puis la hauteur de la mousse est mesurée. Le tube x dans lequel la hauteur de la mousse est de 1 cm sert de base au calcul de l'indice de mousse (I_M) = **1000/x**.

↳ Recherche des alcaloïdes

Les alcaloïdes constituent un groupe chimique très hétérogène, difficile à définir précisément.

a. Extraction des alcaloïdes

15 ml d'acide sulfurique à 10% sont versés sur 1 g de poudre de gousses de *Acacia nilotica*. La solution obtenue est agitée, puis laissée au repos pendant 30 min avant filtration.

b. Réactions générales de caractérisation

Ce sont des réactions de précipitation en solution aqueuse acide (pH entre 1 et 2). Les sels d'alcaloïdes donnent avec les complexes iodés de métaux lourds, des précipités colorés.

1 ml de la solution extractive aqueuse sulfurique est introduit dans 3 tubes à hémolyse, ensuite sont ajoutés 2 à 3 gouttes de réactif de:

- Bouchardat (solution d'iodo-iodurée) dans le premier,
- Dragendorf (solution d'iodo-bismuthite de potassium) dans le deuxième,
- Valser-Meyer (solution de mercuri-iodure de potassium) dans le troisième tube.

L'apparition de précipités colorés indique la présence d'alcaloïdes.

↳ Séparation et identification des composants de l'EHAN par CCM

La CCM ne sera réalisée que pour les substances retrouvées positives dans les réactions de caractérisation, afin de confirmer leur présence dans l'EHAN.

a. Caractérisation spécifique des flavonoïdes par CCM

Une solution méthanolique de l'EHAN est déposée sur une plaque de cellulose de 20 x 20 cm (Eastman) en présence de témoin solution de vitéxine à 1% dans du méthanol. La migration est faite dans un mélange acide acétique à 5% dans l'eau distillée. Ensuite, la plaque est séchée à l'air libre. Après révélation par le

chlorure d'aluminium à 5% dans le mélange eau/éthanol (1v/1v), les spots sont observés à la lampe UV à 366 nm. La présence d'une fluorescence jaune caractéristique des flavonoïdes est recherchée.

b. Caractérisation spécifique des tanins par CCM

L'EHAN est déposé sur une plaque de silice. L'acide tannique est utilisé comme témoin. Après migration dans le mélange de solvant acétate d'éthyle / méthanol / eau (40/8/5; v/v/v), la plaque est introduite dans l'étuve à 100°C pendant 10 min, puis la révélation est faite par pulvérisation d'un mélange de chlorure ferrique / acide acétique / eau distillée (2/2/96; v/v/v). Des spots de couleur bleu noire sur la plaque caractérisent la présence de tanins.

Les différents extraits et fractions d'extraits des plantes obtenus lors des études chimiques ont ensuite servi de support aux études pharmacologiques.

I-2. Etude pharmacologique

Elle est réalisée au laboratoire de Pharmacologie et Pharmacodynamie de la FMPO de l'UCAD.

I-2.1. Matériel animal

↳ pour l'activité anti-inflammatoire et l'action de l'extrait de la plante sur la muqueuse gastrique

Des rats adultes de souche Wistar de sexe mâle, pesant entre 100 g et 200 g, élevés à l'animalerie du département de Pharmacie de la FMPO-UCAD sont utilisés pour les deux études.

↳ pour l'activité analgésique

L'expérience a porté sur des souris de souche «Swiss» de poids compris entre 20 et 22 g. Les souris sont fournies par l'animalerie de l'Institut Pasteur de Mbao (Dakar, Sénégal). Elles sont ensuite placées dans des conditions standard de

l'animalerie ($25\pm 2^\circ\text{C}$ en 12 heures en cycle lumière - obscurité) et sont nourries au régime standard.

Compte tenu de la difficulté d'avoir un nombre suffisant d'animaux au cours de ce travail, deux doses sont testées pour les extraits et les fractions d'extraits des plantes dans le cadre des études pharmacologiques.

I-2.2. Matériels et produits utilisés

- seringues de 1ml graduées au dixième, aiguilles, sonde gastrique pour le gavage des animaux, balance pèse animaux,
- pléthysmomètre de type APELEX 7150 (figure 16),
- eau physiologique,
- solution de carraghénine à 1% dans du sérum physiologique,
- solution d'acide acétique à 3%,
- solution d'indométacine à 100 mg/kg,
- solution de dexaméthasone à 10 mg/kg,
- solution d'aspirine aux doses de 30 et 100 mg/kg,
- solution aqueuse de l'EHAMO aux doses de 150 et 500mg/kg,
- solution aqueuse de la FM et de la FA de l'EHAMO aux doses de 100 et 300mg/kg,
- solution aqueuse des sous-fractions F1, F2 et F3 de la FM de l'EHAMO aux doses de 15 et 30 mg/kg,
- solution aqueuse de l'EHAN aux doses de 75, 150, 300 et 500 mg/kg,
- solution aqueuse de la fraction FAAN de l'EHAN aux doses de 30, 100 et 300 mg/kg,
- solution aqueuse des fractions FAEAN et FCAN de l'EHAN aux doses de 10, 30 et 100 mg/kg.

I-2.3. Etude de l'activité anti- inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire est évaluée par la méthode de l'inhibition de l'œdème de la patte de rat induit par la carraghénine selon Winter et *al.* (1962).

I-2.3.1. Principe de la méthode

L'injection sous-cutanée de la solution de carraghénine à 1% sous l'aponévrose plantaire de la patte arrière de rat provoque un œdème dont l'évolution peut-être ralentie par un traitement anti-inflammatoire préventif (Winter et *al.*, 1962).

I-2.3.2. Description du pléthysmomètre APELEX 05.7150

L'appareil est composé d'une cellule de mesure en Perspex contenant de l'eau saline dans laquelle on trempe la patte du rat et qu'on fait correspondre au trait de jauge de l'appareil. La valeur du volume de la patte de rat après immersion dans l'eau est mesurée par un transducteur de conception originale et est affichée sur un appareil numérique.

C'est un appareil de mesure spécialement conçu pour des mesures précises d'augmentation du volume de la patte du rat: soit en valeurs absolues, soit en valeurs relatives par comparaison avec la patte non traitée.

La lecture numérique indique la valeur exacte d'augmentation du volume en ml lorsque le zéro de l'instrument a été préalablement réglé pendant que la patte témoin était plongée dans la cellule. Si le zéro a été fait sans la patte témoin, la mesure donnera le volume total de la patte immergée. L'appareil permet ainsi:

- une lecture numérique précise,
- une mise en évidence des petites variations de volume,
- un screening rapide d'un grand nombre de rats (figure 16).



Figure 16: Pléthysmomètre APELEX 05-7150.

I-2.3.3. Protocole expérimental

➤ *Moringa oleifera*

Les rats après pesage sont mis à jeun pendant 16 heures avant l'expérimentation et répartis en 14 lots (n = 5 dans chaque lot) aussi homogènes que possible:

- un lot témoin recevant de l'eau physiologique,
- deux lots traités par l'EHAMO aux doses de 150 et 500 mg/kg,
- deux lots traités par la FM de l'EHAMO aux doses de 100 et 300 mg/kg,
- deux lots traités par la FA de l'EHAMO aux doses de 100 et 300 mg/kg,
- deux lots traités par la F1 de la FM aux doses de 15 et 30 mg/kg,
- deux lots traités par la F2 de la FM aux doses de 15 et 30 mg/kg,
- deux lots traités par la F3 de la FM aux doses de 15 et 30 mg/kg,
- un lot référence traité par l'aspirine à la dose de 30 mg/kg.

➤ *Acacia nilotica*

Les rats pesés et mis à jeun comme précédemment sont répartis en 15 lots (n = 5 dans chaque lot) aussi homogènes que possible:

- un lot témoin recevant de l'eau physiologique,
- trois lots traités par l'EHAN aux doses de 75, 150 et 300 mg/kg,
- deux lots traités par la FAAN aux doses de 100 et 300 mg/kg,
- deux lots traités par la FAEAN aux doses de 10 et 30 mg/kg,
- deux lots traités par la FCAN de l'EHAN aux doses de 10 et 30 mg/kg,
- deux lots référence traités par l'indométacine à la dose de 100 mg/kg et par la dexaméthasone à la dose de 10 mg/kg.

Le volume initial (V_0) de la patte arrière droite de chaque rat est ensuite mesuré grâce au pléthysmomètre. Les différents traitements sont administrés par gavage à la sonde gastrique à raison de 1ml pour 100g de poids corporel. Trente minutes après administration des différents traitements, 50 μ l de la solution de carraghénine à 1% sont injectés sous le coussinet plantaire de la patte arrière droite de chaque rat (Winter et *al.*, 1962). L'évolution de l'œdème de la patte des rats est déterminée de la 1^{ère} à la 5^{ème} heure après injection de la solution de carraghénine à 1% afin de déterminer les pourcentages d'augmentation et d'inhibition de l'œdème.

I-2.3.4. Expression des résultats de l'activité anti-inflammatoire

L'importance de l'œdème de la patte de rat est appréciée en calculant le pourcentage d'augmentation du volume de la patte (% AUG) selon la formule suivante:

$$\% \text{ AUG} = \frac{\text{Volume de la patte au temps } t - \text{Volume initial } (V_0)}{\text{Volume initial } (V_0)} \times 100$$

Le pourcentage d'inhibition de l'œdème (% INH), permettant d'apprécier l'activité anti-inflammatoire, est calculé comme suit:

$$\% \text{ INH} = \frac{(\% \text{ AUG témoin} - \% \text{ AUG traité}) \times 100}{\% \text{ AUG témoin}}$$

I-2.3.5. Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne plus ou moins erreur standard à la moyenne (\pm ESM). La comparaison des moyennes d'augmentation et de d'inhibition du volume des pattes a été faite par analyse de variance (ANOVA) pour vérifier l'homogénéité des lots. Une valeur de $p < 0,05$, indique une différence significative.

I-2.4. Etude de l'activité analgésique

L'étude est réalisée selon le modèle de douleur induite par l'acide acétique chez la souris (test de Koster).

I-2.4.1. Principe du test à l'acide acétique (Koster et *al.*, 1959)

Ce test permet de déterminer l'activité analgésique périphérique d'une substance. L'injection intra-péritonéale d'acide acétique à 3% chez la souris provoque un syndrome douloureux qui se manifeste par des contorsions caractéristiques avec étirement des pattes postérieures et de la musculature dorso-ventrale, une contraction abdominale (Mishra et *al.*, 2011). Le nombre d'étirements est comptabilisé 30 min après injection de l'acide acétique. Les substances analgésiques provoquent une diminution significative des contorsions.

I-2.4.2. Protocole expérimental

Cette étude n'est effectuée qu'avec l'EHAN et les fractions de l'EHAN.

Les souris sont réparties en 11 lots de 5 animaux chacun. Les drogues sont administrées *per os* de la manière suivante:

- un lot traité avec de l'eau physiologique à raison de 1ml d'eau pour 100g de poids corporel,

- deux lots traités par l'EHAN aux doses de 300 et 500 mg/kg,
- deux lots recevant la FAAN aux doses de 30 et 100 mg/kg,
- deux lots traités par la FCAN aux doses de 30 et 100 mg/kg,
- deux lots traités par la FAEAN de l'EHAN aux doses de 30 et 100 mg/kg,
- un lot traité par l'acide acétyl salicylique à la dose de 30 mg/kg
- un lot traité par la morphine à la dose de 10 mg/kg.

Une heure après gavage avec les différents produits à tester, 0,1 ml d'une solution d'acide acétique à 3% est injectée par voie intra-péritonéale à chaque souris. Le nombre de contorsions est ensuite dénombré pour chaque souris sur une durée de 30 min.

I-2.4.3. Expression des résultats

Le pourcentage de protection (PP) est déterminé par comparaison du nombre de contorsions du lot témoin et de celui des lots traités avec l'EHAN, les fractions de l'extrait et le produit de référence. Il se calcule par la formule suivante :

$$PP = \frac{(N \text{ Témoin} - N \text{ Traité})}{N \text{ Témoin}} \times 100$$

N témoin = nombre de contorsions du lot témoin

N traité = nombre de contorsions du lot traité

I-2.4.4. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne plus ou moins erreur standard à la moyenne (\pm ESM). Les moyennes de contorsions des souris entre les lots témoins et ceux traités par les différents produits sont comparés avec le test *t* de Student. Une valeur de $p < 0,05$ traduit une différence significative.

I-2.5. Effet de l'EHAMO sur la muqueuse gastrique des rats

Ce test n'est réalisé qu'avec l'EHAMO.

I-2.5.1. Matériel et réactifs

- balance pèse rats, loupe, lampe électrique, pinces anatomiques, paires de ciseaux courbes, paires de ciseaux droits, gants, eau du robinet,
- solution aqueuse de l'extrait total à la dose de 600 mg/kg,
- solution aqueuse de phénylbutazone à la dose de 200 mg/kg.

I-2.5.2. Principe de la méthode

Le produit étudié est administré quotidiennement pendant 4 jours aux rats mis préalablement à la diète hydrique. Les estomacs sont prélevés au moins le 1^{er} et le 4^{ème} jour et cotés selon le nombre d'ulcérations observées (Lwoff, 1971).

I-2.5.3. Protocole expérimental

Les rats mis à la diète hydrique 18 heures avant la première administration des produits sont répartis en trois lots de 8 animaux: un lot témoin recevant de l'eau distillée, un lot traité avec l'EHAMO à la dose de 600 mg/kg et un lot de référence traité avec la phénylbutazone à la dose de 200 mg/kg. Les produits sont administrés quotidiennement pendant 4 jours.

Dans chaque lot, 6 heures après administration des produits, deux animaux sont sacrifiés quotidiennement et leurs estomacs sont prélevés et délicatement lavés sous un filet d'eau tiède puis cotés après observation à la loupe (Lwoff, 1971). Au niveau de l'estomac des rats, différents cas peuvent être observés:

- une muqueuse gastrique irritée,
- des points ou des sillons hémorragiques dans la zone glandulaire, remarquables par la présence de sang coagulé noir et désignés sous le nom d'«ulcérations»,
- des points ou des sillons non hémorragiques, qui sont des «cicatrices» des précédents visibles surtout le 4^{ème} jour.

On ne cotera que les points ou sillons hémorragiques, car l'irritation vraisemblablement due au jeûne s'observe très fréquemment chez les témoins et, les points ou sillons «cicatriciels» correspondent à des lésions cotées les jours précédents.

I-2.5.4. Expression des résultats

Les estomacs prélevés sont cotés (de 0 à 3) par examen à la loupe selon le nombre d'ulcérations observées:

- 0 : pas d'ulcérations,
- 1 : une à deux ulcérations,
- 2 : trois à quatre ulcérations,
- 3 : plus de quatre ulcérations.

CHAPITRE II: RESULTATS

II-1. *Moringa oleifera*

II-1.1. Rendement de l'extraction et des fractionnements

II-1.1.1. Extraction

214,4g d'extrait mou sont obtenus après extraction de 1000g de poudre de feuilles de *Moringa oleifera*, soit un rendement de 21,44% en extrait mou.

II-1.1.2. Fractionnements

A partir de 100g d'extrait hydro-éthanolique prélevés sur les 214g recueillis précédemment, 5,9g de la fraction acétonique et 57,3g de la fraction méthanolique sont obtenus, soient des rendements respectifs de 5,9% et 57,3%.

A partir de la fraction méthanolique, 3 sous fractions sont obtenues donnant les rendements suivants:

- sous fraction F1: 11,85g, soit un rendement de 20,69% de la fraction méthanolique,
- sous fraction F2: 7,9g, soit un rendement de 13,79% de la fraction méthanolique,
- sous fraction F3: 9,88g, soit un rendement de 17,24% de la fraction méthanolique.

II-1.2. Etudes pharmacologiques

II-1.2.1. Etude de l'activité anti-inflammatoire

L'étude cinétique est réalisée, pour le lot témoin et les lots traités avec les différents produits à tester, de la première à la cinquième heure de l'expérience après injection de la solution de carraghénine. La comparaison des volumes initiaux moyens des pattes de rats mesurés avant l'expérimentation ne montre pas une différence significative entre les différents lots selon l'étude statistique faite par analyse de variance (ANOVA, $p < 0,05$).

II-1.2.1.1. Evaluation de l'œdème

Après administration *per os* de l'eau physiologique, la carraghénine entraîne une augmentation significative du volume de la patte des rats pendant toute la durée de l'expérience. Le pourcentage d'augmentation de l'œdème calculé pour chaque rat permet d'exprimer le degré d'inflammation de la patte.

➤ EHAMO et fractions méthanolique et acétonique de l'EHAMO

Les valeurs des pourcentages d'augmentation du volume moyen de la patte de rats dans les différents lots sont reportées dans le tableau VII.

Tableau VII: Effet de l'EHAMO, de ses fractions méthanolique et acétonique et de l'aspirine sur l'augmentation du volume de la patte des rats.

Traitements (Doses)	Pourcentage moyen d'augmentation du volume de la patte de rat en fonction du temps				
	%AUG 1H	%AUG 2H	%AUG 3H	%AUG 4H	%AUG 5H
Eau physiologique (1ml/100g)	45,23±10,73	65,62±13,58	89,24±20,35	96±12,11	103,42±8,95
EHAMO (150mg/kg)	8,07±1,17*	11,91±1,77*	27,59±2,84*	42,18±5,08*	53,18±5,33*
EHAMO (500mg/kg)	14,6±2,67*	24,17±6,33*	49,37±6,82*	55,8±12,9*	75,79±11,16
FM (100mg/kg)	6,69±3,51*	10,26±3,24*	19,57±6,26*	36,84±6,93*	46,56±8,10*
FM (300mg/kg)	15,39±5,37*	22,76±5,54*	35,12±13,32*	43,93±15,23*	62,04±12,48*
FA (100mg/kg)	14,66±4,08*	16,39±6,74*	23,04±9,64*	38,06±10,47*	63,48±11,26*
FA (300mg/kg)	18,13±5,04*	19,96±7,33*	29,65±11,41*	55,36±17,45*	92,05±13,57
Aspirine (30mg/kg)	3,38±0,82*	7,74±2,3*	16,26±5,63*	24,1±6,14*	31,9±5,4*

n = 5 dans chaque lot.

Chaque valeur représente la moyenne \pm EMS (Erreur Moyenne Standard).

* = $p < 0,05$ indique une différence significative par rapport au lot témoin.

➤ Sous fractions (F1, F2, F3) de la fraction méthanolique des feuilles de *Moringa oleifera*

Pour chaque lot, le pourcentage d'augmentation du volume de la patte des rats est déterminé à chaque heure (tableau VIII).

Tableau VIII: Effet des sous fractions méthanoliques (F1, F2, F3) sur l'augmentation du volume de la patte des rats.

Traitements (Doses)	Pourcentage moyen d'augmentation du volume de la patte de rat en fonction du temps				
	%AUG 1H	%AUG 2H	%AUG 3H	%AUG 4H	%AUG 5H
Eau physiologique (1ml/100g)	45,23 \pm 10,73	65,62 \pm 13,58	89,24 \pm 20,35	96 \pm 12,11	103,42 \pm 8,95
F1 (15 mg/kg)	19,59 \pm 4,96*	30,77 \pm 5,3*	44,61 \pm 5,23*	63,92 \pm 7,1*	72,74 \pm 7,62*
F1 (30 mg/kg)	19,79 \pm 3,06	30,14 \pm 5,99	43,39 \pm 8,09	49,32 \pm 10,02*	57,82 \pm 10,72*
F2 (15 mg/kg)	17,3 \pm 3,44*	28,53 \pm 3,13*	43,98 \pm 4,31	52,67 \pm 4,17*	61 \pm 4,06*
F2 (30 mg/kg)	20,07 \pm 3,34*	30,11 \pm 5,56*	36,89 \pm 4,48*	42,92 \pm 3,5*	56,2 \pm 4,83*
F3 (15 mg/kg)	12,42 \pm 1,7*	20,39 \pm 3,26*	39,52 \pm 3,43*	49,43 \pm 3,97*	58,79 \pm 3,27*
F3 (30 mg/kg)	13,73 \pm 1,5*	22,1 \pm 2,78*	37,28 \pm 5,1*	48,77 \pm 3,3*	58,1 \pm 4,64*
Aspirine (30 mg/kg)	3,38 \pm 0,82*	7,74 \pm 2,3*	16,26 \pm 5,63*	24,1 \pm 6,14*	31,9 \pm 5,4*

n = 5 dans chaque lot.

Chaque valeur représente la moyenne \pm EMS (Erreur Moyenne Standard).

* = $p < 0,05$ indique une différence significative par rapport au lot témoin.

Les résultats indiqués dans les deux tableaux VII et VIII montrent que les lots traités par les différents produits (l'EHAMO, les fractions méthanoliques et acétoniques de l'EHAMO, les sous fractions méthanoliques F1, F2 et F3, et l'aspirine) présentent des pourcentages d'augmentation de l'œdème de la patte des rats inférieurs à celui du lot témoin pendant toute la durée de l'expérience.

II-1.2.1.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

Afin de mieux illustrer les propriétés pharmacologiques des différents produits, il est nécessaire d'exprimer leur pouvoir d'inhibition sur l'évolution de l'œdème de la patte des rats induit par la solution de carraghénine, c'est-à-dire leur activité anti-inflammatoire.

➤ EHAMO et les fractions méthanoliques et acétoniques de l'extrait

La figure 17 montre que l'administration *per os* de l'EHAMO (150 et 500mg/kg), des fractions FA et FM (100 et 300mg/kg) et de l'aspirine entraîne une réduction significative du volume de la patte des rats induit 1 heure après injection de la solution de carraghénine.

Pour tous les lots traités avec les différents produits sauf pour ceux de la FA (100 et 300mg/kg), l'effet anti-inflammatoire est maximal dès la 1^{ère} heure de l'expérience et se maintient jusqu'à la fin (5^{ème} heure). Les pourcentages d'inhibition à la première heure sont de $82,16 \pm 7,97$ et $67,72 \pm 6,72\%$ respectivement pour les doses de 150 et 500 mg/kg de l'EHAMO, de $85,02 \pm 3,24\%$ pour la FM à 100mg/kg, de $65,96 \pm 5,37\%$ pour la FM à 300mg/kg et de $92,53 \pm 0,82\%$ pour l'aspirine (30 mg/kg).

Cependant, il est observé pour tous les lots traités avec les extraits et l'aspirine, une décroissance de leur activité anti-inflammatoire dès la 2^{ème} heure de l'expérience. Par contre, l'activité anti-inflammatoire maximale de la FA n'est obtenue pour les deux doses testées (100 et 300mg/kg) qu'à partir de la 2^{ème} heure avec respectivement des pourcentages d'inhibition de $75,03 \pm 6,74\%$ et de $69,59 \pm 7,33\%$ et elle diminue à partir de la troisième heure de l'expérience.

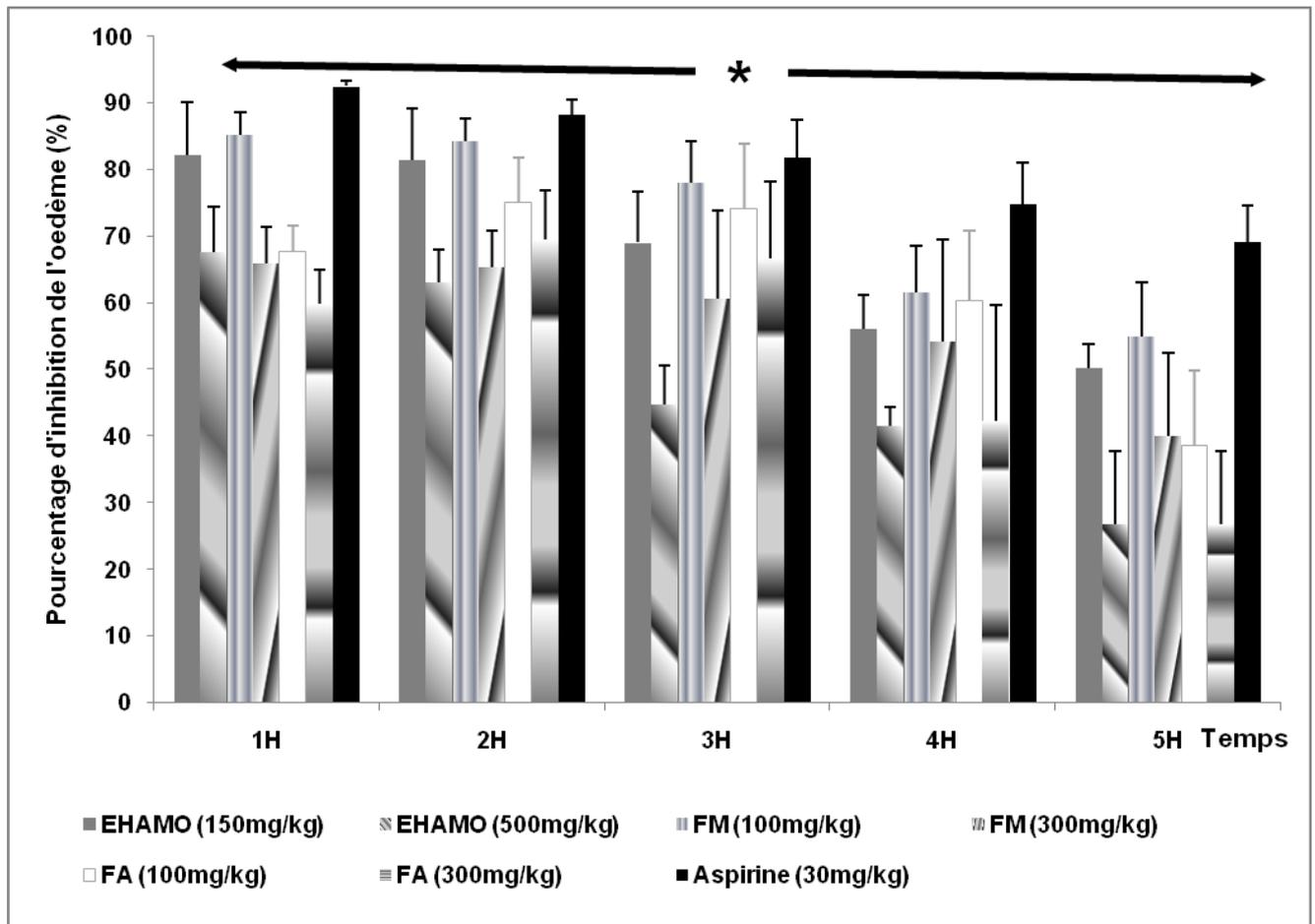


Figure 17: Evolution du pourcentage d'inhibition de l'œdème des extraits des feuilles de *Moringa oleifera* (EHAMO, FM et FA) et de l'aspirine en fonction du temps.
* : différence significative aspirine versus extraits ($p < 0,05$), $n = 5$

➤ Sous fractions méthanoliques F1, F2 et F3 de la FM des feuilles de *Moringa oleifera*

L'inhibition de l'œdème par les sous fractions méthanoliques des feuilles de *Moringa oleifera* est illustrée sur la figure 19.

Comme pour l'EHAMO et la fraction méthanolique, les sous fractions méthanoliques F1, F2, F3, administrées aux doses de 15 et 30 mg/kg chacune, réduisent de manière significative l'œdème de la patte des rats induit par l'injection de la solution de carraghénine de la première à la cinquième heure de l'expérience.

Pour toutes les sous fractions testées, l'effet inhibiteur maximal de l'œdème est observé à la première heure avec la plus faible dose (15 mg/kg) mais il décroît dès la 2^{ème} heure avec des pourcentages d'inhibition respectifs de $56,69 \pm 4,8$, $61,75 \pm 6,08$ et $72,54 \pm 7,53$ pour F1, F2 et F3, et se maintient jusqu'à la fin de l'expérience.

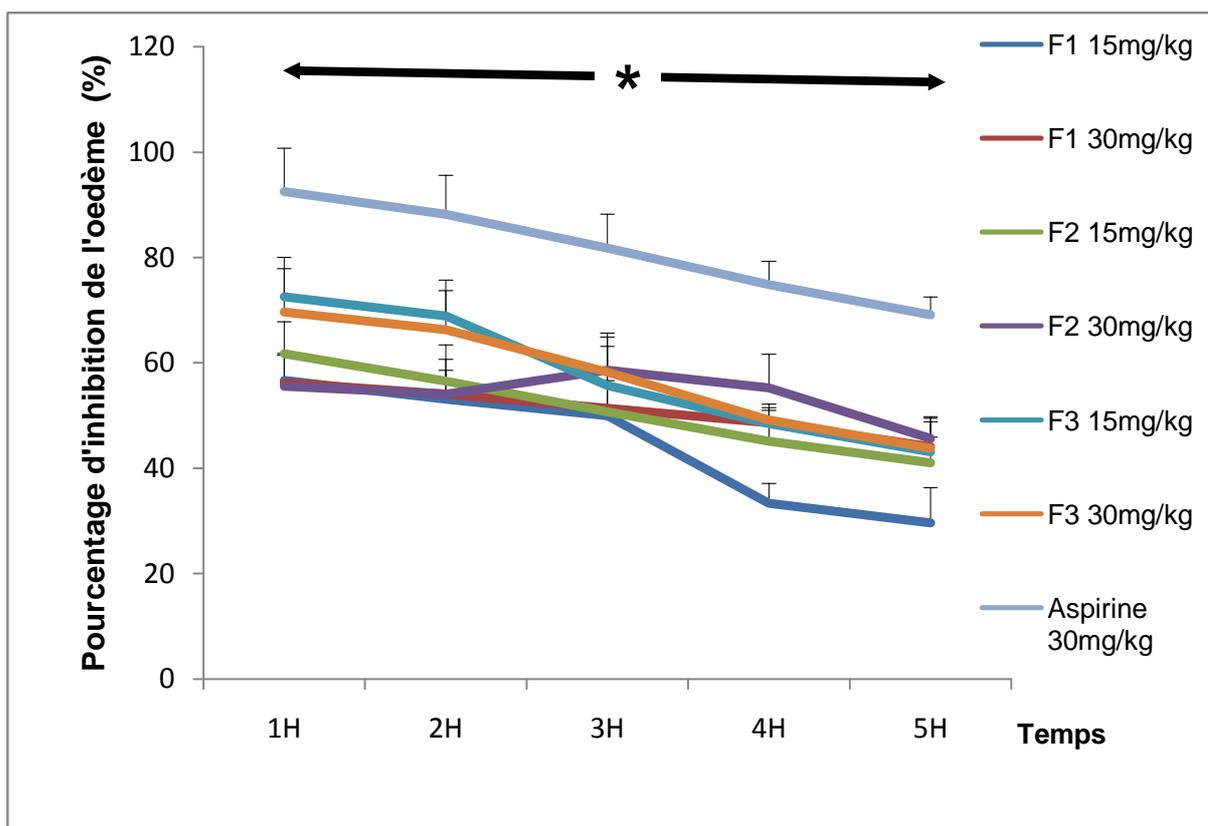


Figure 18: Evolution du pourcentage d'inhibition de l'œdème des sous fractions méthanoliques des feuilles de *Moringa oleifera* et de l'aspirine en fonction du temps.

La figure 19 récapitule les effets de l'EHAMO, de la fraction FM et des sous fractions F1, F2 et F3 de la fraction méthanolique sur l'inhibition de l'œdème de la patte des rats en fonction du temps.

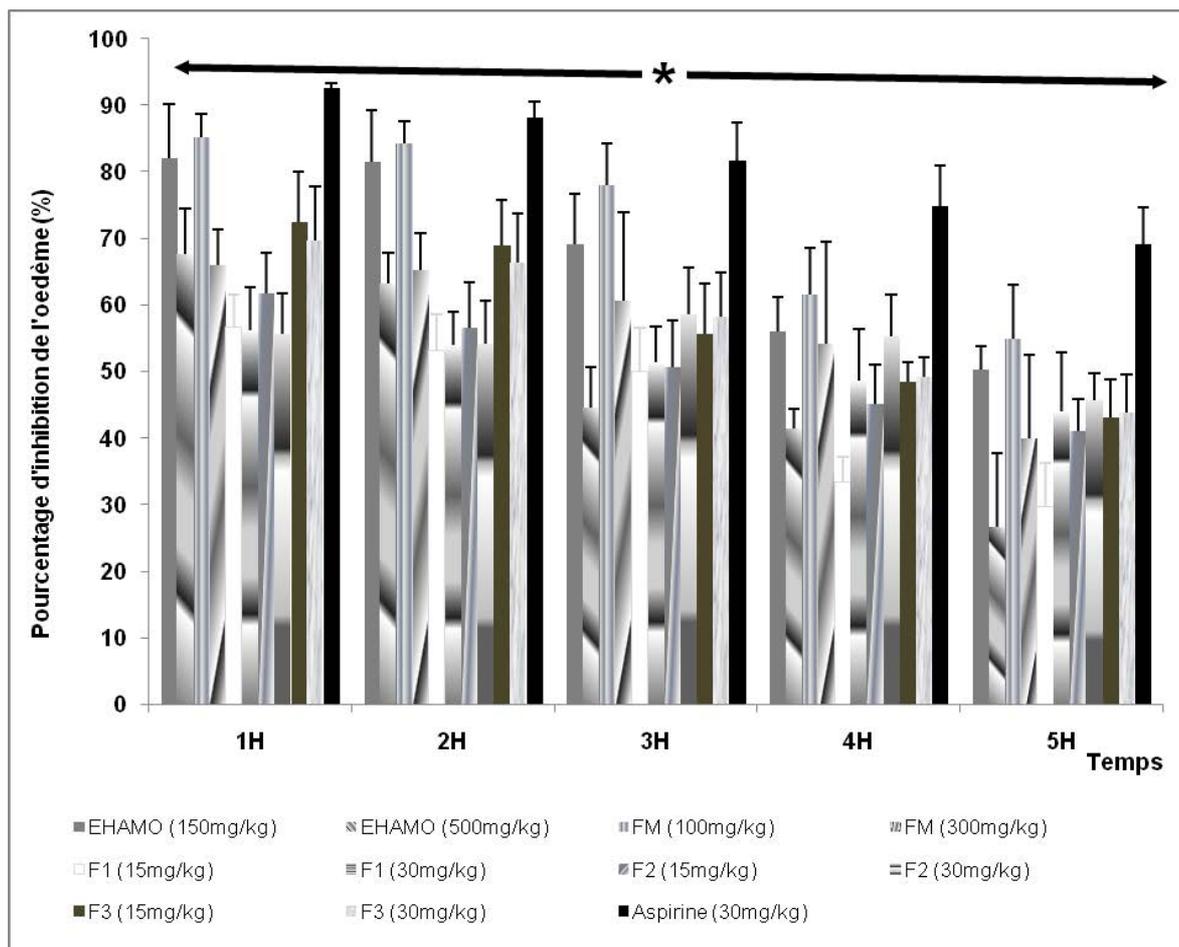


Figure 19: Récapitulatif de l'évolution du pourcentage d'inhibition de l'œdème des produits testés: EHAMO, FM, F1, F2, F2 et de l'aspirine en fonction du temps.

II-1.2.2. Effet de l'EHAMO sur la muqueuse gastrique des rats

Les résultats de cette étude montrent que l'administration de l'EHAMO à la dose de 600mg/kg par voie orale est sans effet sur l'estomac des rats. En effet, l'estomac des rats traités avec cet extrait a présenté le même aspect que celui des rats témoins: aucun point ou sillon hémorragique caractérisant les ulcérations n'est observé (résultat non illustré). Par contre, l'administration de la phénylbutazone (produit de référence) à la dose de 200mg/kg a donné les résultats suivants: sur 8 rats traités, 2 estomacs sont cotés 1 et les 6 autres ont une cote de 3 (tableau IX).

Tableau IX: Cotation des estomacs de rats après administration des produits testés.

Cotations	EHAMO (600 mg/kg) / nombre de rats (8)	Phénylbutazone (200 mg/kg) / nombre de rats (8)
0	8	0
1	0	2
2	0	0
3	0	6

II-2. *Acacia nilotica*

II-2.1. Rendement de l'extraction et du fractionnement

La quantité d'extrait sec hydro-alcoolique obtenue à partir de 150 g de poudre des fruits de *Acacia nilotica* est de 61g soit un rendement de 40,67%. Les fractions chloroformique, d'acétate d'éthyle et aqueuse représentent respectivement 28,26%; 26,08% et 30,67% de l'extrait hydro-alcoolique (soient des quantités d'extraits secs respectives de 12,99g; 11,99g et 14,10g sur les 46g d'extrait hydro-alcoolique fractionné).

II-2.2. Analyse chimique

II-2.2.1. Réactions générales de caractérisation

Les résultats des réactions de caractérisation répertoriés dans le tableau X, montrent la présence de tanins, de flavonoïdes et de saponosides dans les fruits de *Acacia nilotica*.

Tableau X: Résultats des réactions de caractérisation de l'EHAN.

Groupes phytochimiques recherchés	Résultats
Tanins	+ ++
Flavonoïdes	+
Alcaloïdes	-
Anthracènes	-
Hétérosides Cardiotoniques	-
Saponosides	++

+++ = présence en quantité élevé

+ = présence en quantité faible

++ = présence en quantité moyenne

- = absence

III-2.2.2. Résultats de la CCM

Les résultats de la CCM ont confirmé l'existence de certains des composés révélés lors des réactions de caractérisation au niveau de l'EHAN.

➤ Tanins

L'EHAN a présenté deux spots dont l'un est au même niveau que l'acide tannique pris comme témoin, avec les mêmes Rf et colorations. Les résultats sont illustrés dans le tableau XI.

Tableau XI: Résultats de la CCM des tanins retrouvés dans l'EHAN.

Dépôts	Rf	Coloration des spots
Acide tannique	0,77	Bleu-noir
EHAN	0,77	Bleu-noir
	0,93	Bleu-noir

➤ Flavonoïdes

La CCM a donné un seul spot caractéristique des flavonoïdes au niveau de l'EHAN (tableau XII et figure 20).

Tableau XII: Résultats de la CCM des flavonoïdes retrouvés dans l'EHAN.

Dépôts	Rf	Coloration des spots
Vitexine	0,25	Jaune
EHAN	0,48	Jaune Claire

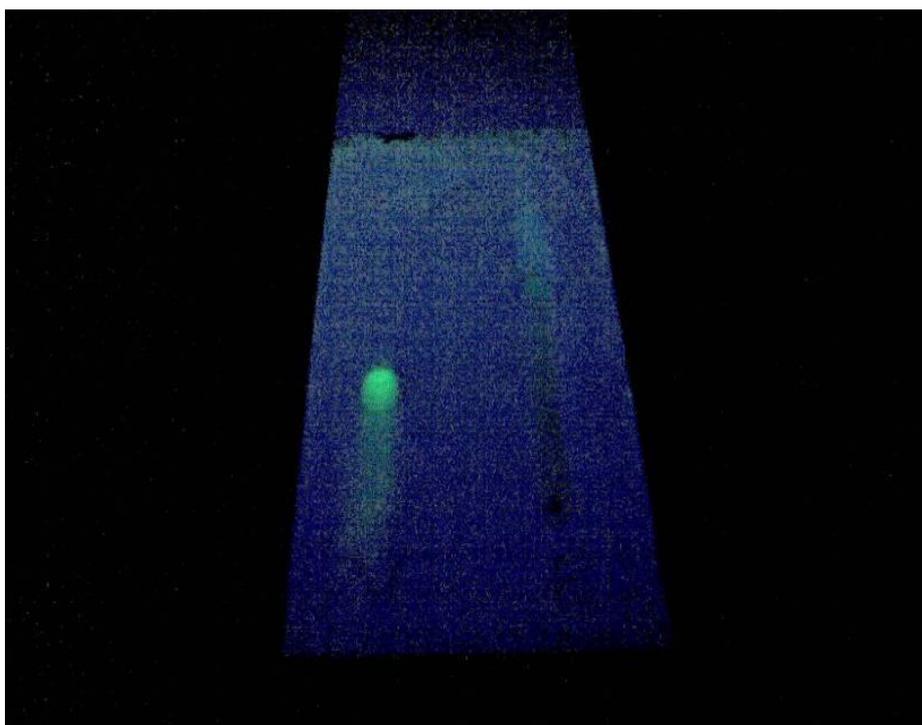


Figure 20: Plaques de CCM des flavonoïdes.

La coloration jaune claire du spot de l'EHAN montre la présence en quantité faible des flavonoïdes dans les fruits de *Acacia nilotica*.

II-2.3. Etudes pharmacologiques

II-2.3.1. Etude de l'activité anti-inflammatoire

Les mesures pléthysmométriques sont également effectuées, comme dans le cas de *Moringa oleifera*, au niveau de la patte des rats pour tous les lots (témoin et traités) de la première à la cinquième heure après injection de la solution de carraghénine.

II-2.3.1.1. Evaluation de l'œdème

Le tableau XIII indique les pourcentages d'augmentation de l'œdème de la patte des rats du lot témoin et des lots traités par l'EHAN, les fractions de l'EHAN et les produits de référence (dexaméthasone, indométacine).

Tableau XIII: Effet des produits testés sur l'augmentation du volume de la patte des rats.

Traitements (Doses)	Pourcentage moyen d'augmentation du volume de la patte de rat induit				
	1h	2h	3h	4h	5h
Eau physiologique (1ml/100g)	40,49±3,74	75,47±5,54	96,19±7,58	108,76±6,97	127,4±16,86
EHAN 300mg/kg	36,47±6,42	62,41±10,75*	81,08±11,1*	97,71±9,92	117,4±15,4*
EHAN 150mg/kg	15,88±2,18*	32,16±3,94*	45,16±6,88*	54,05±6,70*	65,04±6,72*
EHAN 75mg/kg	9,95±1,30*	23,19±4,80*	31,46±6,55*	41,43±6,35*	50,48±6,56*
FAAN 100mg/kg	26,09±6,35*	41,85±9,21*	67,4±12,44*	83,64±14,75*	92,71±13,71*
FAAN 300mg/kg	5,58±1,50*	30,98±4,45*	46,77±6,51*	57,22±9,31*	74,85±13,92*
FAEAN 10mg/kg	14,08±6,50*	29,08±10,86*	32,93±15,96*	38,37±17,36*	40,08±19,33*
FAEAN 30mg/kg	30,64±11,03*	44,34±13,89*	54,67±12,01*	56,9±15,22*	58,75±10,09*
FCAN 10mg/kg	20,51±1,94*	52,2±7,98*	80,75±15,63*	98,31±10,30*	118,13±13,54*
FCAN 30mg/kg	23,60±3,06*	23,2±4,60*	28,02±8,13*	43,77±8,45*	45,64±9,14*
Indométacine 100mg/kg	6,53±1,80*	13,78±4,02*	18,92±4,24*	26,96±7,5*	32,55±6,90*
Dexaméthasone 10mg/kg	4,96±1,43*	10,37±2,08*	15,26±2,14*	24,33±2,23*	29,49±3,45*

n = 5 dans chaque lot.

Chaque valeur représente la moyenne ± EMS (erreur moyenne standard).

* = p < 0,05, indique une différence significative par rapport au lot témoin.

Les résultats ci-dessus reportés dans le tableau XIV, montrent une augmentation significative du volume de la patte des rats dans le lot témoin. Par contre, les lots ayant reçu les différents traitements donnent des volumes réduits par rapport à ce dernier pendant toute la durée de l'expérience.

II-2.3.1.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

L'administration *per os* de l'EHAN et des fractions (FAAN, FAEAN et FCAN) de cet extrait entraîne une réduction significative de l'œdème de la patte des rats en comparaison avec les produits de référence. Les pourcentages d'inhibition de l'œdème sont calculés pour chaque lot traité et à chaque temps par rapport au lot témoin.

Les résultats permettent de constater que l'EHAN aux doses de 75 et 150 mg/kg *per os* présente une activité anti-inflammatoire maximale dès la première heure avec des pourcentages d'inhibition de l'œdème de la patte de rat respectifs de $75,42 \pm 5,25\%$ et $60,78 \pm 6,13\%$. L'activité anti-inflammatoire la plus importante est obtenue avec la dose de 75 mg/kg. Par contre, l'EHAN à la dose de 300 mg/kg induit une réduction faible de l'œdème de la patte des rats par rapport aux doses de 75 et 150 mg/kg de la première à la cinquième heure de l'expérience.

Concernant les fractions, il ressort que la FAAN à la dose de 300 mg/kg présente à la première heure de l'expérience, l'activité anti-inflammatoire la plus importante par rapport à la dose de 100 mg/kg et aux autres fractions de l'EHAN mais cette activité décroît de manière importante à partir de la deuxième heure. En comparant les résultats de la FCAN, c'est la dose de 30 mg/kg qui entraîne à partir de la deuxième heure un effet inhibiteur important sur l'œdème qui atteint son maximum à la troisième heure et il se maintient jusqu'à la cinquième heure. Pour la FAEAN, l'activité anti-inflammatoire la plus importante est obtenue avec la dose de 10 mg/kg, avec un pourcentage d'inhibition de l'œdème de $65,23 \pm 8,45$ versus $24,32 \pm 6,21$ à 30 mg/kg.

L'indométacine et la dexaméthasone montrent également des effets anti-inflammatoires maximums à la 1^{ère} heure de l'expérience ($83,87 \pm 5,71\%$ et $87,75 \pm 2,59\%$ respectivement).

Il est noté que l'effet inhibiteur du volume de la patte des rats diminue pour la plupart des extraits testés et des produits de référence, deux heures après injection de la solution de carraghénine.

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'EHAN et des produits de référence est illustrée sur la figure 21.

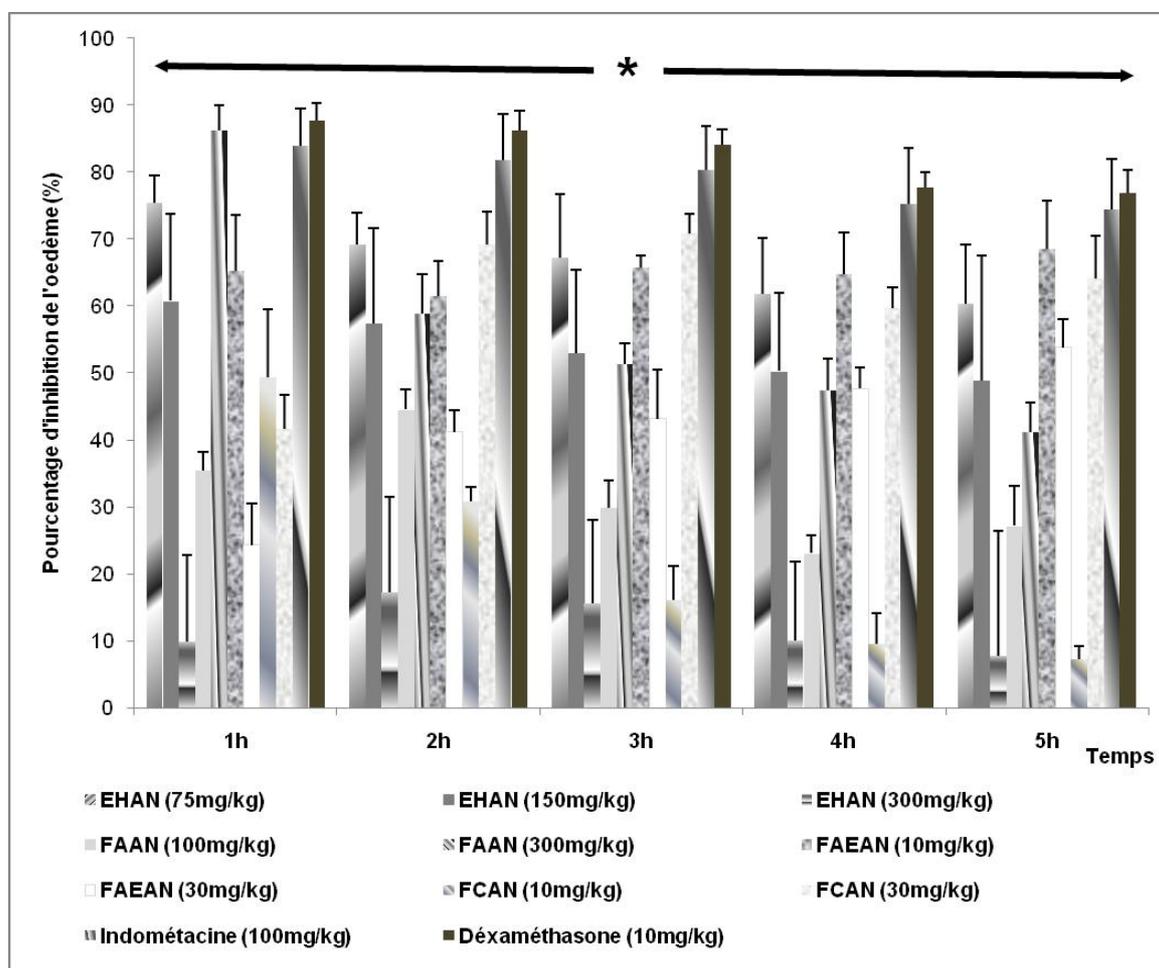


Figure 21: Evolution de l'inhibition de l'œdème de la patte des rats après administration de l'EHAN, des fractions de l'EHAN et des produits de référence (indométacine, dexaméthasone) en fonction du temps.

* : différence significative produits de référence versus extraits ($p < 0,05$), $n = 5$.

II-2.3.2. Etude de l'activité analgésique

II-2.3.2.1. Evaluation du nombre de contorsions

Après injection intra-péritonéale de la solution d'acide acétique à 3%, le nombre de contorsions est relevé pour tous les lots constitués sur une durée de 30 minutes et les moyennes sont répertoriées dans le tableau XV.

Tableau XV: Moyennes de contorsions après administration des différents produits l'EHAN et s différents produits chez la souris.

Traitements (Doses)	Moyennes de contorsions \pm ESM
Eau physiologique (1 ml/100g)	107,8 \pm 14,69
EHAN (300 mg/kg)	41,8 \pm 11,32*
EHAN (500 mg/kg)	52,8 \pm 5,52*
FAAN (30 mg/kg)	40,6 \pm 5,63*
FAAN (100 mg/kg)	26,6 \pm 0,92*
FAEAN (30 mg/kg)	31,6 \pm 3,52*
FAEAN (100 mg/kg)	28,4 \pm 5,6*
FCAN (30 mg/kg)	37,8 \pm 1,68*
FCAN (100 mg/kg)	19,6 \pm 2,65*
Aspirine® (100 mg/kg)	30,8 \pm 1,59*
Morphine (10 mg/kg)	13,8 \pm 1,82*

n= 5 souris dans chaque lot.

* : différence significative par rapport au lot témoin (p < 0,05).

Les résultats de ce tableau montrent que les moyennes de contorsions de l'EHAN (300 et 500 mg/kg), des fractions FAAN, FAEAN et FCAN aux doses de 30 et 100 mg/kg, de l'aspirine (100 mg/kg) et de la morphine (10 mg/kg) sont inférieures à celles notées dans le lot témoin.

II-2.3.2.2. Evaluation de l'effet analgésique

Pour mieux exprimer l'activité pharmacologique des différents produits testés, leur pourcentage de protection sur les contorsions induites par la solution d'acide acétique à 3% est calculé.

D'après les résultats illustrés sur la figure 22, il est constaté que l'administration *per os* de l'EHAN, des fractions FAAN, FAEAN et FCAN entraîne une diminution significative du nombre de contorsions observées chez les souris en comparaison avec les produits de référence. Entre les doses de l'EHAN, c'est à 300 mg/kg que le pourcentage de protection est le plus important avec $61,22 \pm 7,85\%$ versus $51,02 \pm 14,89\%$ pour la dose de 500 mg/kg. Concernant les fractions de l'EHAN, l'activité analgésique la plus importante est observée avec la plus forte dose (100 mg/kg) et les pourcentages de protection sont respectivement de $75,32 \pm 2,34\%$; $73,65 \pm 12,91\%$ et de $81,81 \pm 5,23\%$ pour la FAAN, la FAEAN et la FCAN.

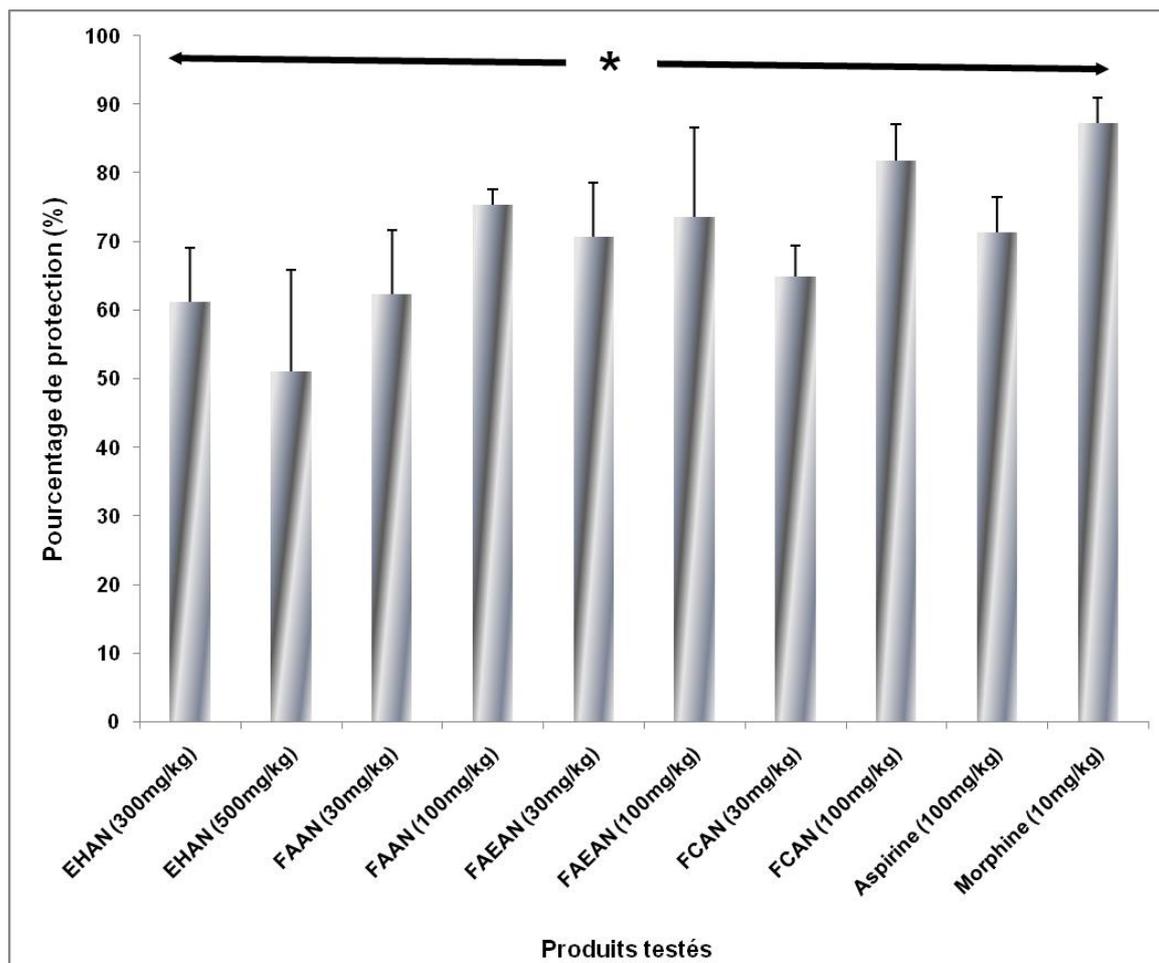


Figure 22: Pourcentages de protection des contorsions de l’EHAN, de ses fractions (FAAN, FAEAN, FCAN) et des produits de référence (morphine, aspirine) chez la souris.

* : différence significative produits de référence versus extraits ($p < 0,05$), $n = 5$.

DISCUSSION

DISCUSSION

Le travail que nous avons entrepris a porté sur l'évaluation des propriétés anti-inflammatoires (*Moringa oleifera* et *Acacia nilotica*) et antalgique (*Acacia nilotica*), précédée d'une étude chimique qui a permis de réaliser les extractions et les fractionnements d'extraits de ces plantes.

Moringa oleifera

➤ Etude chimique

Les travaux effectués sur le plan chimique ont permis d'abord de procéder à une extraction hydroalcoolique des feuilles de *Moringa oleifera* et à un fractionnement de l'extrait obtenu à l'aide de deux solvants de polarité différente: le méthanol et l'acétone.

Après extraction des feuilles de *Moringa oleifera*, le rendement obtenu est de 21,44% pour l'EHAMO. Une étude réalisée par Manaheji et *al.* (2011) sur l'activité analgésique de l'extrait méthanolique des feuilles de *Moringa oleifera*, avait trouvé un rendement plus faible (16,2%) que celui obtenu avec notre extrait éthanolique.

Les rendements des fractions FA et FM de l'EHAMO sont respectivement de 5,9% et 57,3%. Constatant que le rendement et l'activité anti-inflammatoire de la FM sont plus importants que ceux de la FA, nous avons émis l'hypothèse qu'elle renfermerait la majorité des composés chimiques bioactifs, et cela nous a amené à la fractionner en utilisant la méthode de séparation liquide-liquide. Trois sous fractions méthanoliques F1, F2 et F3 sont obtenues avec des rendements respectifs de 20,69%, 13,79% et 17,24%. Cette différence de rendement peut s'expliquer par le fait que le méthanol étant plus polaire que l'acétone, extrait mieux les composés chimiques retrouvés au niveau des feuilles de *Moringa oleifera*, suggérant à priori leur caractère à majorité polaire.

➤ Activité anti-inflammatoire

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire est effectuée sur un modèle expérimentale d'œdème induit par injection d'une solution de carraghénine sous l'aponévrose plantaire de la patte arrière des rats, qui est une méthode largement utilisée pour tester de nouveaux produits anti-inflammatoires (Badilla et al., 1999).

Les résultats de cette étude permettent de constater que l'EHAMO, ses fractions FM et FA, les sous fractions F1, F2 et F3 de la FM des feuilles de *Moringa oleifera* et le produit de référence, administrés une heure avant l'injection de l'agent phlogogène, préviennent de manière significative la formation de l'œdème de la patte de rat.

L'administration *per os* de l'EHAMO aux doses de 150 et 500 mg/kg montre sur le modèle de l'inflammation aiguë, une activité anti-inflammatoire significative de la 1^{ère} à la 5^{ème} heure de l'expérience. Il est ressorti que l'EHAMO à la dose de 150 mg/kg produit un effet inhibiteur plus important sur l'œdème de la patte des rats que celui de 500 mg/kg pendant toute la durée de l'expérience. Les analyses statistiques (ANOVA, $p < 0,05$) permettent de montrer l'existence d'une différence d'action significative entre les doses testées de l'EHAMO. Ce qui laisse suggérer que l'activité anti-inflammatoire de l'EHAMO est inversement proportionnelle à la dose. Il est également noté que le profil d'inhibition de l'œdème de l'EHAMO à 150 mg/kg est similaire à celui de l'aspirine à 30 mg/kg.

Des études antérieures portant sur l'infusé (Càceres et al., 1992) et le décocté lyophilisé (Ndiaye et al., 2002) d'une autre partie de la plante à savoir les racines de *Moringa oleifera*, ont montré une activité anti-inflammatoire de ces dernières mais à une dose supérieure (1000 et 750 mg/kg respectivement) à celle utilisée lors de notre étude. D'autres travaux (Ezeamuzie et Ambakederemo, 1996) ont également rapporté que l'extrait méthanolique des racines de *Moringa oleifera* exerce un effet inhibiteur dose-dépendant sur l'œdème de la patte de rats. Les résultats de nos travaux comparés à ceux de ces auteurs suggéreraient que les composés chimiques retrouvés au niveau des feuilles de *Moringa oleifera* seraient plus actifs à prévenir l'inflammation que ceux retrouvés au niveau des racines.

Pour chacune des fractions FM et FA testées de l'EHAMO, l'effet anti-inflammatoire le plus important est obtenu avec la dose de 100 mg/kg. Cependant, la FM s'est révélée plus active que la FA dans la prévention de l'œdème de la patte des rats durant toute la durée de l'expérience. Cette observation permet de supposer que les composés chimiques polaires seraient plus impliqués dans l'activité anti-inflammatoire des feuilles de *Moringa oleifera*. Il est également remarqué que l'effet inhibiteur sur l'inflammation produit par la FM à 100 mg/kg est similaire à celui de l'aspirine à 30 mg/kg.

Les sous fractions F1 (15 et 30 mg/kg), F2 (15 mg/kg) et F3 (15 et 30 mg/kg) de la FM des feuilles de *Moringa oleifera* préviennent également d'une manière importante et significative, l'augmentation du volume de la patte des rats. Concernant la sous fraction F2 à 30 mg/kg, son activité anti-inflammatoire maximale n'est observée qu'à la 3^{ème} heure de l'expérience et elle décroît dès la quatrième heure.

D'après l'analyse statistique (ANOVA, $p < 0,05$), il n'est pas observé pour la plupart, de différence d'action significative entre les deux doses testées de chaque fraction. Ce qui suggérerait pour ces fractions, l'existence d'une dose seuil à partir de laquelle il serait inutile de l'augmenter. Il serait donc intéressant d'établir des courbes dose/effet pour déterminer les différentes limites. Les résultats permettent en outre de remarquer que l'activité anti-inflammatoire la plus importante entre les différentes sous fractions méthanoliques est obtenue avec la F3. Bien que l'activité anti-inflammatoire de la F3 (15 et 30 mg/kg) soit légèrement inférieure à celle de l'aspirine, il ressort d'après les courbes de pourcentage d'inhibition de l'œdème, une superposition des profils d'inhibition de l'inflammation de la patte des rats entre la F3 et le produit de référence.

Aussi bien pour l'EHAMO, la FM, les différentes sous fractions F1, F2 (à l'exception de la dose de 30 mg/kg dont l'activité maximale est notée à la 3^{ème} heure), la F3 que pour l'aspirine, une décroissance de l'activité anti-inflammatoire est observée à partir de la 2^{ème} heure, contrairement à la FA (100 et 300 mg/kg) où c'est à cette même heure que le maximum de son effet est atteint. Cette activité se maintient quand même pour tous les produits testés jusqu'à la fin de l'expérience.

Il apparaît également dans cette étude que l'effet inhibiteur le plus important sur l'œdème aigu de la patte des rats induit par injection de la solution de carraghénine est obtenu avec la plus faible dose de l'EHAMO et de ses différentes fractions. Ces observations permettent de suggérer que l'activité anti-inflammatoire de ces produits testés est non dose-dépendante et qu'ils sembleraient agir à faibles doses.

En comparant les résultats des pourcentages d'inhibition de ces produits, il est constaté au cours de cette étude certes, une activité anti-inflammatoire légèrement plus importante de la FM par rapport à l'EHAMO, mais que les sous fractions F1, F2 et F3 sont plus ou moins actives que l'EHAMO et la FM. Cette activité importante obtenue avec l'EHAMO et la FM, pourrait s'expliquer d'une part par les doses utilisées plus importantes par rapport aux sous fractions et, d'autre part par la présence de plusieurs composés bioactifs de polarités identiques ou différentes contenus dans les feuilles de *Moringa oleifera* qui probablement exerceraient des effets synergiques. Par contre, la diminution sensible de l'efficacité de F1, F2 et F3 sur l'œdème de la patte des rats pourrait résulter du fractionnement de la FM qui entraîne une répartition de ces composés chimiques de manière isolée entre les différentes sous fractions.

➤ Effet de l'EHAMO sur la muqueuse gastrique chez le rat.

Parallèlement à l'étude de l'activité anti-inflammatoire, nous avons testé l'action de l'EHAMO (600 mg/kg) sur la muqueuse gastrique chez le rat, et les résultats ont été comparés avec ceux du lot témoin et ceux du lot de référence traité avec la phénylbutazone (200 mg/kg). En effet, des travaux préliminaires ont révélé que les feuilles de *Moringa oleifera* (300 mg/kg) exercent un effet protecteur sur l'ulcération gastrique induite par l'aspirine administrée à la dose de 500 mg/kg chez le rat (Debnath et *al.*, 2005). Compte tenu de leur activité anti-inflammatoire trouvée dans cette étude, nous avons émis l'hypothèse que les feuilles de *Moringa oleifera* pourraient être à l'origine d'effets indésirables gastriques, à l'image des anti-inflammatoires non stéroïdiens, dus principalement à l'inhibition des prostaglandines (Peura, 2004).

Il est révélé au terme de cette étude que l'EHAMO n'a aucun effet sur la muqueuse gastrique chez le rat comparativement au lot témoin et, contrairement à la phénylbutazone qui produit sur celle-ci des ulcérations cotées. Les résultats des travaux de Debnath et *al.* (2005), Debnath et *al.* (2010) sont comparables aux nôtres montrant un effet protecteur de la muqueuse gastrique par les feuilles de *Moringa oleifera*. Pour certains auteurs, l'ulcération de la muqueuse gastrique induite par les médicaments anti-inflammatoires est en grande partie liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines permettant d'expliquer leurs effets ulcérigènes (Okoli et al., 2007). Ces résultats permettent de suggérer que les mécanismes d'action qui sous-tendent l'activité anti-inflammatoire de l'EHAMO pourraient impliquer une inhibition sélective de l'isoforme 2 des cyclo-oxygénases.

Acacia nilotica

➤ Etude chimique

Cette étude a permis d'abord de rechercher après extraction des fruits de *Acacia nilotica* les différents composés chimiques par des réactions de caractérisation et de confirmer la présence de ceux identifiés par la C.C.M.

Les résultats obtenus après ces différents procédés ont montré que la poudre des fruits de *Acacia nilotica* renferme des tanins en quantité importante, des saponosides en quantité moyenne et de faibles quantités de flavonoïdes. Par contre, les alcaloïdes, les hétérosides cardiotoniques et les anthracènes ne sont pas retrouvés dans la poudre. La forte teneur en tanins obtenue lors de cette étude confirme les travaux de Adewoye et *al.* (1977). Amos et *al.*, (1999) ont montré la présence d'alcaloïdes, d'hétérosides cardiotoniques et de flavonoïdes dans les graines de *Acacia nilotica*. Des travaux portant sur d'autres espèces du même genre et sur d'autres parties de la plante ont rapporté la présence de flavonoïdes dans les feuilles de *Acacia pennata* (Dongmo et *al.*, 2005), d'alcaloïdes, de terpénoïdes, de flavonoïdes et de saponosides dans celles de *Acacia modesta* (Bukhari et *al.*, 2010).

Ensuite, le fractionnement de l'EHAN par la méthode de séparation liquide-liquide avec des solvants polaires (eau distillée et acétate d'éthyle) et apolaires

(chloroforme) a permis d'obtenir trois fractions FAAN, FAEAN, FCAN et. Les rendements des trois fractions sont presque similaires et représentent respectivement 30,67%, 26,08% et 28,26% pour la FAAN, la FAEAN et la FCAN. Néanmoins, il est remarqué que les fractions polaires sont majoritaires par rapport à celles apolaires.

➤ Activité anti-inflammatoire

L'EHAN est testé sur le même modèle d'inflammation cité plus haut chez le rat. Les résultats montrent que l'administration préalable de l'EHAN, des FAAN, FAEAN, FCAN aux différentes doses et des produits de référence prévient de façon significative la formation de l'œdème de la patte des rats liée à l'injection de la carraghénine.

En effet, le traitement par l'EHAN (75 et 150 mg/kg) induit un effet anti-inflammatoire maximal à la première heure avec des pourcentages d'inhibition de l'œdème de la patte des rats respectifs de $75,42 \pm 5,25\%$ et $61,17 \pm 6,13\%$. Cet effet décroît sensiblement à partir de la 2^{ème} heure et se maintient jusqu'à la fin de l'expérience. Par contre, l'EHAN à 300 mg/kg à la différence des doses ci-dessus, produit un effet inhibiteur faible sur l'inflammation et atteint son maximum à la 2^{ème} heure. D'après ces résultats, l'activité anti-inflammatoire la plus importante est observée avec la plus faible dose (75 mg/kg) de l'EHAN.

Les travaux réalisés avec d'autres espèces du même genre ont présenté des résultats similaires aux nôtres. Ainsi, Dongmo et *al.*, (2005) ont montré que l'extrait butanolique des feuilles de l'espèce *Acacia pennata* à la dose de 50 mg/kg provoque une inhibition significative de l'œdème de la patte des rats de 80% mais deux heures après son induction par la carraghénine. Ces auteurs ont aussi révélé que l'effet de l'extrait butanolique est non dose-dépendante. Bukhari et *al.*, (2010) ont démontré que l'extrait méthanolique des feuilles de *Acacia modesta* administré aux doses de 50, 100 et 200 mg/kg réduit de manière significative et dose-dépendante l'inflammation de la patte des rats, trois heures après son induction par la carraghénine, avec un maximum d'inhibition de 70% obtenu à 200 mg/kg. Mohammed et *al.*, (2015) ont montré que l'extrait méthanolique des feuilles de

Acacia nilotica (L.). Del. possède une activité anti-inflammatoire mais celle-ci n'est observée que deux heures après injection de la solution de carraghénine.

Les résultats obtenus avec les différentes fractions de l'EHAN montrent que la FAAN et la FCAN entraînent un effet inhibiteur dose-dépendante sur l'inflammation de la patte des rats alors pour la FAEAN, cet effet est inversement proportionnel à la dose. L'analyse statistique (ANOVA, $p < 0,05$) montre pour la plupart une différence d'action significative entre les deux doses testées de chaque fraction de l'EHAN. La FAAN (300 mg/kg) entraîne, à la 1^{ère} heure de l'expérience, une activité anti-inflammatoire maximale et plus importante que celle des autres fractions et aussi celle de l'EHAN mais, cette activité diminue à partir de la 2^{ème} heure. Pour la FAEAN (10 mg/kg), son activité est presque stable pendant toute la durée de l'expérience même si de légères oscillations sont observées. Quant à la FCAN, même si l'effet inhibiteur sur l'œdème à la 1^{ère} heure est plus important à 10 qu'à 30 mg/kg avec des pourcentages d'inhibition respectifs de $49,35 \pm 10,13$ et de $41,72 \pm 5,1$, à partir de la 2^{ème} heure la tendance s'est renversée. L'étude de Mohammed et *al.*, (2015) a montré contrairement à la FCAN, que le traitement avec l'extrait dichlorométanolique des feuilles de *Acacia nilotica* n'entraîne pas un effet inhibiteur sur l'œdème de la patte des rats.

Entre les différents extraits testés, il est constaté que les effets inhibiteurs de l'œdème sont plus importants avec la FAEAN (10 mg/kg) et la FCAN (30 mg/kg) qu'avec la FAAN (300 mg/kg). La comparaison des pourcentages d'inhibition de l'inflammation montre une superposition du profil d'inhibition de l'EHAN (75 mg/kg), de la FAEAN (10 mg/kg) et de la FCAN (30 mg/kg). La similarité de ces résultats suppose que l'EHAN et ces fractions contiendraient les mêmes composés chimiques anti-inflammatoires. A la suite de ces observations, nous pouvons suggérer que les fractions aussi bien polaires qu'apolaires des fruits de *Acacia nilotica* seraient actifs, avec une supériorité d'action des premières, sur l'inflammation induite par la solution de carraghénine pendant toute la durée de l'expérience.

Les produits de référence à savoir l'indométacine et la dexaméthasone produisent également une activité anti-inflammatoire maximale à la 1^{ère} heure. Cette étude montre que la dexaméthasone a un pouvoir anti-inflammatoire plus important

que l'indométacine comme en attestent les pourcentages d'inhibition: $87,75 \pm 2,59\%$ versus $83,87 \pm 5,71\%$. Ces résultats sont en accord avec ce qui est décrit dans la littérature (Coyen, 1990) et avec certains auteurs (Higgs et *al.*, 1980; Hambleton et Memchon, 1988) montrant une supériorité d'action des médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens sur les non stéroïdiens.

Il ressort globalement des résultats de cette étude que l'EHAN, les fractions FAAN, FAEAN et FCAN sont efficaces sur l'œdème de la patte de rat induit par la carraghénine même si les courbes de pourcentage d'inhibition montrent que leur activité est sensiblement inférieure à celle des produits de référence. Pour les extraits les plus actifs, leur profil d'inhibition est similaire à celui de l'indométacine. Cette différence d'inhibition de l'œdème pourrait s'expliquer par le fait que les extraits sont des mélanges de composés chimiques dont la teneur de chacun d'entre eux n'est pas déterminée.

L'évolution de l'œdème à la carraghénine, à l'origine de la libération de divers médiateurs impliqués dans l'inflammation, est décrite comme une succession de phases (Vinegar et *al.*, 1969). La phase initiale (1 à 1H30min) est due à la libération de nombreux médiateurs tels que l'histamine, la sérotonine, la bradykinine (Crunkhon et Meacock, 1971). La seconde phase ou phase tardive (2 à plus de 5H) implique la libération accrue de prostaglandines dans les tissus et d'autres composés tels que les protéases, les lysosomes (Spector et Willoughby, 1960; Vinegar et *al.*, 1969; Di Rosa et *al.*, 1971; Crunkhon et Meacock, 1971; Holsapple et *al.*, 1980; Morris, 2003; Khan et *al.*, 2009). Cette seconde phase est également attribuée à l'induction de la cyclo-oxygénase de type II sur l'œdème de la patte de rat (Nantel et *al.*, 1999). Il est reporté que la phase tardive de l'inflammation est sensible aux deux grands groupes d'anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens (Spector et Willoughby, 1963; Vinegar et *al.*, 1969; Di Rosa et *al.*, 1971).

Au vu de ces observations, nous pouvons suggérer d'une part que les feuilles de *Moringa oleifera* et les fruits de *Acacia nilotica* possèdent des substances à activité anti-inflammatoire qui sembleraient agir sur la phase initiale mais également sur la phase tardive de l'inflammation, et d'autre part que leur effet inhibiteur sur

l'œdème à la carraghénine pourrait probablement être dû à l'inhibition de la synthèse et de l'activité des prostaglandines.

Par ailleurs, des travaux ont démontré que les substances polaires sont plus actives dans la phase aiguë de l'inflammation alors que celles non polaires le sont plus dans la phase chronique (Singh et Pandey, 1997). Nos résultats vont dans le même sens que cette étude, montrant que la plupart des extraits et des fractions d'extraits aussi bien des feuilles de *Moringa oleifera* que des fruits de *Acacia nilotica* sont majoritairement de nature polaire qui, produisent la plupart du temps leur effet anti-inflammatoire maximal à la 1^{ère} heure de l'expérience alors que les fractions apolaires sont plus actifs à partir de la 2^{ème} heure après induction de l'inflammation.

➤ Activité analgésique

L'activité analgésique de l'EHAN et des fractions de cet extrait (FAAN, FAEAN, FCAN) est testée sur un modèle de douleur expérimentale induite par injection intra-péritonéale d'une solution d'acide acétique à 3% chez la souris et qui se manifeste par des contorsions visibles au niveau abdominal. L'acide acétique provoque de la douleur par augmentation du taux des prostaglandines, de la sérotonine et de l'histamine dans le liquide péritonéal et ce modèle est généralement utilisé pour le screening de produits analgésiques périphériques (Collier et *al.*, 1968; Deraedt et *al.*, 1980).

L'administration *per os* préalable de l'EHAN (300 et 500 mg/kg), des fractions FAAN, FAEAN, FCAN aux doses de 30 et 100 mg/kg et des produits de référence (aspirine® et morphine) réduit de façon significative les contorsions observées après injection de la solution d'acide acétique par rapport au lot témoin.

Avec l'EHAN, il est remarqué un effet inhibiteur plus important sur les contorsions avec la plus faible dose (300 mg/kg) qui donne un pourcentage de protection de $61,22 \pm 7,85\%$ versus $51,02 \pm 14,89\%$ pour la dose de 500 mg/kg. Les résultats obtenus avec l'étude de Bukhari et *al.*, (2010) sont légèrement plus importants que les nôtres et ont montré en utilisant l'extrait méthanolique des feuilles d'une autre espèce *Acacia modesta* à la dose de 100 mg/kg, une inhibition

significative de la douleur induite par l'acide acétique avec un pourcentage de protection maximal de 86%. Cette différence observée entre ces deux études peut s'expliquer par les solvants utilisés, les espèces différentes du même genre, les parties des plantes utilisées.

De même, avec les résultats obtenus lors de l'étude de l'activité anti-inflammatoire, nous constatons que la dose de 300 mg/kg de l'EHAN qui présente une importante activité analgésique a par contre une activité anti-inflammatoire faible. Ce qui laisse suggérer que d'une part, les doses de l'EHAN qui entraîneraient les deux activités seraient différentes et d'autre part, les composés chimiques responsables de ces deux propriétés le seraient également.

D'après les résultats des fractions testées de l'EHAN, il ressort que l'effet inhibiteur le plus important sur les contorsions est obtenu avec la dose la plus élevée (100 mg/kg). Pour ces fractions, il est constaté l'existence d'une proportionnalité entre la dose et l'activité analgésique, contrairement à l'EHAN. L'effet analgésique le plus important entre les fractions de l'EHAN est observé avec la FCAN à 100 mg/kg et l'effet le plus faible avec la FAEAN à 30 mg/kg. Ce qui suppose que les composés chimiques responsables de l'activité analgésique des gousses de *Acacia nilotica* seraient plus de caractère apolaire à l'image de la fraction chloroformique mais également de caractère polaire.

Il est également apparu dans cette étude que les fractions testées sont plus actives que l'EHAN sur la réduction des contorsions induites par la solution d'acide acétique. Cette moindre efficacité analgésique pourrait s'expliquer par la présence dans l'EHAN, de composés chimiques de polarités différentes qui semblent s'inhiber entre eux, ou d'autres constituants exerçant des effets antagonistes sur les effets positifs des agents bioactifs.

Afin de pouvoir donner une suggestion sur le profil de l'activité analgésique des fruits de *Acacia nilotica*, nous avons utilisé, en comparaison avec l'EHAN et ses fractions, deux analgésiques de référence: un morphinique (morphine) et un non morphinique (aspirine®). Il est bien connu dans la littérature que la morphine est une substance dérivée d'une plante (*Papaver somniferum*) et extraite de l'opium, qui

possède une activité analgésique spinale (Rossi et *al.*, 1993). L'aspirine et les autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens agissent par le biais de la diminution de la sensibilisation des récepteurs de la douleur induite par les prostaglandines au site d'inflammation (Dhara et *al.*, 2000).

En comparant avec les produits de référence, nous observons que l'activité analgésique de l'EHAN est similaire à celle de l'aspirine mais inférieure à celle de la morphine. Pour les différentes fractions de l'EHAN, leur effet analgésique est supérieur à celui de l'aspirine mais inférieur à celui de la morphine. Il est constaté par ailleurs que la FCAN, qui montre une activité analgésique supérieure par rapport aux autres fractions, a un profil analgésique qui se rapproche le plus de celui de la morphine.

Il apparaît que les contractions induites par l'injection d'acide acétique est un modèle non sélectif à cause de la libération de médiateurs de la douleur telles les prostaglandines, qui sont capables de stimuler l'ensemble des nocicepteurs périphériques et des neurones sensibles aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens, aux opioïdes et aux autres produits agissant au niveau central (Vaz et *al.*, 1996). Compte tenu des résultats de l'activité analgésique et afin de mieux élucider le profil de l'action analgésique des produits testés, il serait donc intéressant et indispensable d'investiguer davantage avec d'autres méthodes telles que le test à la formaline, la méthode de la plaque chauffante, etc. N'ayant pas disposé de ces méthodes d'étude et bien que le test d'antagonisme à la naloxone ne soit pas réalisé au cours de cette étude, les résultats permettent de suggérer a priori à une action analgésique au niveau périphérique de l'EHAN et des fractions de l'EHAN sur la douleur induite par l'acide acétique.

Pour faire une corrélation entre les propriétés pharmacologiques des feuilles de *Moringa oleifera* et des fruits de *Acacia nilotica* et la chimie, nous partirons de nos résultats sur le plan chimique et des travaux de certains auteurs qui ont montré que certains des composés chimiques retrouvés au niveau des plantes sont indexés comme étant de puissants inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, enzyme impliquée dans la synthèse des prostaglandines qui sont des médiateurs potentiels de l'inflammation et de la douleur.

Avec *Moringa oleifera*, des études chimiques ont montré la présence de composés polyphénoliques, plus particulièrement les flavonoïdes, de saponosides (terpénoïdes) au niveau des feuilles (Siddhuraju et Becker, 2003; Manaheji et al., 2011, Roopalatha et al., 2013). L'étude de Siddhuraju et Becker (2003) montre également que les extraits méthanolique et éthanolique des feuilles de *Moringa oleifera*, constituent une source potentielle de composés antioxydants naturels qui peuvent inhiber certains oxydants libérés lors de l'inflammation. Notre étude a par ailleurs mis en évidence dans les fruits de *Acacia nilotica*, la présence de tanins, de saponosides et de flavonoïdes. Par ailleurs, le fractionnement réalisé sur les extraits de ces deux plantes a permis de fournir des indications préliminaires sur la nature des composés chimiques impliqués dans les activités recherchées à savoir leur caractère aussi bien polaire qu'apolaire.

D'après de nombreux travaux, les flavonoïdes isolés des plantes médicinales jouent un rôle important dans la réduction effective des symptômes inflammatoires et douloureux (Parmar et Ghosh, 1978; Calixto et al., 2000; Gulnur et al., 2004; Bujbal et al., 2008; Dzoyem et al., 2015) et exercent de potentiels effets inhibiteurs sur diverses enzymes comme la phospholipase A2 (enzyme catalysant l'hydrolyse des phospholipides membranaires en acide arachidonique), la protéine kinase C et la phosphodiesterase (Fawzy et al., 1988; Fransis et al., 2004). L'activité anti-inflammatoire des flavonoïdes peut également être attribuée, d'une part à l'inhibition de la cyclooxygénase et de la lipooxygénase, enzymes métabolisant l'acide arachidonique précurseur de la synthèse des prostaglandines (Gábor et Rázga, 1997, Shimoi et al., 2000; Mattace et al., 2001) et, d'autre part à leurs propriétés antioxydantes (Welton et al., 1985; Benavente-Garcia et al., 1997).

D'autres études ont aussi montré que les plantes contenant des saponosides, des terpénoïdes sont douées de propriétés anti-inflammatoires et analgésiques (Ahmad et al., 1983; Singh et al., 1992; Lacaille-Dubois et Wagner, 1996; Akihisa et al., 1997; Singh et al., 1997; Calixto et al., 2000; Rao et Gurfinkel, 2000; Park et al., 2001; Choi et al., 2002; Gepdiremen et al., 2005; Hassan et al., 2012).

Concernant les tanins, ils sont indexés comme pouvant être responsables d'activités anti-inflammatoires faussement positives. Ils affectent les cibles à base

d'enzymes en raison de leur capacité à se lier fortement avec les protéines, conduisant ainsi à une inhibition de la synthèse des prostaglandines par blocage des cyclo-oxygénases (O'Neill et Lewis, 1993).

Au vu de toutes ces considérations, nous pouvons suggérer que les activités anti-inflammatoires et analgésiques retrouvées dans cette étude pourraient être attribuées à la présence des flavonoïdes, des saponosides, des tanins mais également à celle d'autres composés chimiques contenus dans les feuilles de *Moringa oleifera* et dans les fruits de *Acacia nilotica*. Ces résultats appuient fortement l'usage traditionnel de ces plantes médicinales de la pharmacopée sénégalaise pour traiter diverses maladies de l'inflammation et de la douleur.

(A NE PAS OUBLIER

Il est également apparu dans cette étude que les fractions testées sont plus actives que l'EHAN sur la réduction des contorsions induites par la solution d'acide acétique. Cette moindre efficacité analgésique de l'EHAN par rapport aux fractions pourrait s'expliquer par la présence dans le premier, de divers composés chimiques de polarités différentes qui semblent s'inhiber entre elles, ou d'autres constituants exerçant des effets antagonistes sur les effets positifs des agents bioactifs. Re[Voir gisèle](#)

The results of the present study thus substantiate the use of shilajit in peptic ulcer and inflammation.

Hydrocortisone did not inhibit development of the first phase of edema but was a potent inhibitor of the second. Acetylsalicylic acid was active against both phases. Phenylbutazone produced slight inhibition of the first phase, which was not dose-dependent, but strongly inhibited the second phase. Each of these standard antiinflammatory drugs produced more than 75% inhibition of the second phase at the highest dose used. BIPHASIC DEVELOPMENT OF CARRAGEENIN EDEMA IN RATS

R. VINEGAR, W. SCHREIBER and R. HUGO

Les contributions des auteurs

Ce travail a été réalisé en collaboration entre tous les auteurs . Auteurs ADF et EB prévues toutes les expériences. Auteurs ADF , MD et SIMD appuyé le dépistage et la teneur en phénol détermination phytochimique . Auteurs ADF , ANS , JBHF et JONF réalisées les études antioxydantes et à condition que les

analyses statistiques des données . Auteur ADF a écrit la première version du manuscrit . Tous les auteurs ont lu et approuvé le manuscrit final.

Nous avons voulu réaliser parallèlement, le test d'antagonisme à la naloxone pour argumenter davantage et avoir un meilleur aperçu sur le profil de l'activité analgésique périphérique ou centrale de nos extraits mais le matériel animal n'était pas tout le temps disponible et cela a constitué une limite pour la poursuite normale de nos manipulations.

Avec ces produits de référence, les pourcentages de protection obtenus sont de $77,29 \pm 3,71\%$ pour la morphine (10 mg/kg) et de $71,42 \pm 5,01\%$ pour l'aspirine® (100 mg/kg). De par ces résultats, il est constaté que l'effet analgésique de la morphine utilisée même à plus faible dose est supérieur à celui de l'Aspirine®. Et d'après la classification des médicaments analgésiques établie par l'OMS, la morphine a une activité analgésique plus puissante que l'Aspirine® (Touitou, 1999).

CONCLUSION

CONCLUSION

L'objectif de ce travail était de contribuer à l'évaluation de quelques propriétés pharmacologiques de deux plantes de la pharmacopée traditionnelle sénégalaise: *Moringa oleifera* et *Acacia nilotica* appartenant respectivement à la famille des *Moringaceae* et des *Mimosaceae*.

Sur le plan chimique, les extractions et ensuite les fractionnements par une méthode de séparation liquide-liquide réalisés sur les parties des plantes étudiées nous ont permis d'obtenir des extraits et des fractions d'extraits ayant servi de supports aux tests pharmacologiques. Dans la partie relative à la chimie, le screening phytochimique a révélé dans l'EHAN la présence de composés chimiques tels les tanins, les saponosides et les flavonoïdes.

Pour une bonne évaluation ethnopharmacologique de ces extraits, l'étude s'est appuyée sur des modèles pharmacologiques appropriés tels que le modèle d'œdème aigu de la patte des rats induit par injection de la solution de carraghénine (Winter, 1962), le modèle de douleur par injection intra-péritonéale de la solution d'acide acétique à 3% chez la souris (Koster et *al.*, 1959) et le modèle de cotation des estomacs des rats (Lwoff, 1971).

Evaluation de l'effet anti-inflammatoire et de l'effet sur la muqueuse des rats des feuilles de *Moringa oleifera*

La recherche d'abord de l'activité anti-inflammatoire révèle que l'EHAMO a réduit de manière significative l'œdème de la patte des rats. L'EHAMO a ensuite été fractionné et cela a permis d'obtenir deux fractions: une méthanolique et une acétonique. Les deux fractions testées ont entraîné un effet anti-inflammatoire important, avec cependant une supériorité d'action de la FM par rapport à la FA. Le fractionnement de la FM a conduit à son tour à trois sous fractions F1, F2 et F3. Celles-ci se sont aussi montrées actives sur l'inhibition de l'œdème et l'activité la plus importante entre elles, a été obtenue avec la plus faible dose (15 mg/kg) de la F3. Aussi bien pour l'EHAMO que pour ses différentes fractions (FM, FA et les trois sous

fractions F1, F2, F3), l'effet anti-inflammatoire est non dose-dépendante et s'est maintenu à toutes les phases de l'inflammation. En résumé, l'EHAMO et ses fractions sembleraient agir à faibles doses. La comparaison des courbes de pourcentage d'inhibition a montré une superposition des profils d'inhibition entre l'EHAMO (150 mg/kg), la FM (100 mg/kg) et la F3 (15 mg/kg) et le produit de référence, l'aspirine (30 mg/kg).

Ensuite, l'étude de l'action de l'EHAMO sur la muqueuse gastrique des rats n'a montré aucun point ou sillon hémorragique caractérisant les ulcérations, contrairement à celle des rats traités par la phénylbutazone qui a présenté des ulcérations cotées.

Ces résultats permettent de constater que les feuilles de *Moringa oleifera* présentent une activité anti-inflammatoire importante sur l'œdème de la patte des rats induit par la carraghénine et qu'elles sont dépourvues de toxicité au niveau de la muqueuse gastrique. Ces activités peuvent être attribuées à la présence de substances chimiques polaires mais également apolaires contenues dans les feuilles de cette plante.

Evaluation des effets anti-inflammatoire et analgésique des fruits de *Acacia nilotica*

L'étude pharmacologique portant sur l'activité anti-inflammatoire montre que l'EHAN administré *per os* a inhibé l'inflammation de la patte des rats de manière significative et non dose-dépendante et à toutes les phases: la dose de 75 mg/kg étant plus active que celle de 150 et de 300 mg/kg. A partir de l'EHAN, un fractionnement a été effectué et les différentes fractions (FAAN, FAEAN, FCAN) obtenues ont montré une activité importante sur l'œdème de la patte des rats qui se maintient pendant toute la durée de l'expérience. La FAAN et la FCAN entraînent un effet anti-inflammatoire dose-dépendante contrairement à la FAEAN. Les activités anti-inflammatoires les plus importantes ont été observées avec la FAEAN (10 mg/kg) et la FCAN (30 mg/kg). L'analyse des pourcentages d'inhibition montre que les profils d'inhibition de l'œdème de l'EHAN (75 mg/kg), de la FAEAN (10 mg/kg) et

de la FCAN (30 mg/kg) sont superposables et que l'activité de ces derniers se rapproche plus de celle de l'indométacine que de celle de la dexaméthasone.

Concernant l'étude de l'activité analgésique, l'EHAN testé aux doses de 300 et 500 mg/kg entraîne un effet inhibiteur significatif sur le nombre de contorsions chez la souris après injection de la solution d'acide acétique à 3%. Cet effet est inversement proportionnel à la dose. Il a été remarqué que la dose de 300 mg/kg de l'EHAN qui entraîne un effet analgésique important présente par contre un faible effet anti-inflammatoire. Ce qui suggère que les composés chimiques responsables de ces deux propriétés pharmacologiques seraient différents. Les FAAN, FAEAN et FCAN préviennent également de manière significative les contorsions dénombrées chez la souris et cet effet analgésique est dose-dépendante pour toutes les trois fractions. Entre les différentes fractions, la FCAN s'est révélée être plus active que les autres sur la réduction du nombre de contorsions. La comparaison des pourcentages de protection a permis de constater que l'effet analgésique de ces fractions à la dose la plus élevée se rapproche le plus de celui de la morphine alors que pour l'EHAN, son profil analgésique est plutôt similaire à celui de l'aspirine.

Ces résultats montrent que l'EHAN et ses fractions possèdent à la fois une activité anti-inflammatoire et une activité analgésique. Avec les résultats de l'étude chimique, les groupes chimiques tels que les tanins, les saponosides et les flavonoïdes identifiés dans l'EHAN pourraient être responsables des activités retrouvées au niveau des fruits de *Acacia nilotica*.

Au terme de cette étude, les résultats obtenus nous ont permis d'avoir une meilleure approche des profils pharmacologiques des feuilles de *Moringa oleifera* et des fruits de *Acacia nilotica*. Au stade actuel de l'étude, nous nous sommes appuyée pour essayer d'argumenter leur éventuel mécanisme d'action, sur des hypothèses avancées par extrapolation aux caractéristiques pharmacologiques des molécules de référence mais également, sur la nature des composés chimiques présents dans les parties de ces plantes médicinales étudiées qui peuvent être impliqués dans les activités de celles-ci bien qu'aucune relation structure/activité n'ait été établie au préalable. Il serait ainsi nécessaire et intéressant de procéder à des études complémentaires pour vérifier, affirmer ces hypothèses mais aussi pour mieux faire

ressortir les fondements pharmacologiques de l'utilisation traditionnelle de ces plantes. Ainsi, des études portant sur des méthodes *in vitro* (inhibition de la phospholipase A2, de la cyclo-oxygénase, de la lipo-oxygénase, de la biosynthèse des eicosanoïdes, inhibition de la formation de radicaux libres, activité antispasmodique sur duodénum isolé de rat, activité au niveau des récepteurs opiacés sur iléon isolé de cobaye, etc) devraient permettre de mieux élucider le mécanisme d'action des extraits des feuilles de *Moringa oleifera* et des fruits de *Acacia nilotica*, d'autres méthodes *in vivo* (test du granulome à la carraghénine, test de l'arthrite à l'adjuvant de Freund, test à la plaque chauffante, test à la formaline) devraient étayer celles utilisées lors de cette étude, un fractionnement bioguidé et d'autres études chimiques devraient conduire à l'isolement et à l'identification de principes bioactifs responsables de leurs différentes propriétés pharmacologiques.

En résumé, il serait d'un certain intérêt de poursuivre ce screening pharmacologique afin de fournir d'une part, une base scientifique indispensable pour l'utilisation permanente et durable en tradithérapeute des extraits des feuilles de *Moringa oleifera* et des fruits de *Acacia nilotica* et d'autre part, de potentielles sources de molécules bioactives efficaces et sûres à la population.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adedapo A. A., Mogbojuri O. M., Emikpe B. O.** (2009). Safety evaluations of the aqueous extract of the leaves of *Moringa oleifera* in rats. *Journal of Medicinal Plants Research* **3**: 586–591.
- Adewoye R. O., Rao J. B.** (1977). *Acacia nilotica* variety *adansonii* pods (Bagaruwa) of Nigeria. *Leather Science* **24**(7): 229-231.
- Ahmad M. M., Qureshi S., Shah A., Qazi N. S., Rao R. M., Al Bakiri M.** (1983). Anti-inflammatory activity of *Caralluma tuberculata* alcoholic extract. *Fitoterapia* **46**: 357-360.
- Akihisa T., Yasukawa K., Kimura Y., Takase S., Yamaneouchi S., Tamura T.** (1997). Triterpene alcohols from camellia and sasanqua oils and their anti-inflammatory effects. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* **45**: 2016-2023.
- Allain P.** (2000). *Pharmacologie: les médicaments*. Bouchemaine: CdM Editions, 3^{ème} édition, 500p.
- Al Mustafa Z. H., Dafallah A. A.** (2000). A study on the toxicology of *Acacia nilotica*. *The American Journal of Chinese Medicine* **28**(1): 123-129.
- Anwar F., Latif S., Ashraf M., Gilani A. H.** (2007). *Moringa oleifera*: a food plant with multiple medicinal uses. *Phytotherapy Research* **21**(1): 17-25.
- Atefeibu E. S. I.** (2002). Contribution à l'étude des tanins et de l'activité antibactérienne de *Acacia nilotica* var. *adansonii*. Thèse Pharmacie Dakar, n° **100**.
- Avouac B.** (1981). *Les mécanismes de l'inflammation*. Edition E. Lilly (Paris) **1**: 115p.
- Awodelea O., Adekunle I. O., Odomaa S., Teixeira da Silva J. A., Osunkaluc O. V.** (2012). Toxicological evaluation of the aqueous leaf extract of *Moringa oleifera* Lam. (*Moringaceae*). *Journal of Ethnopharmacology* **139**(2): 330-336.
- Ayoub H. S. M.** (1996). Molluscidal properties of *Acacia nilotica*. *Planta Medica* **46**(11): 181-183.
- Bashir A. K., Sulaiman S. M., El Sheikh S. H.** (1987). Molluscidal, cercaricidal and miracidicidal activities of *Acacia nilotica* sp *adansonii*. *Fitoterapia*, **58**(1): 51-53.
- Badilla B., Mora G., Poveda L. J.** (1999). Anti-inflammatory activity of aqueous extracts of five Costa Rican medicinal plants in Sprague-Dawley rats. *Revista de Biologia Tropical* **47**(4): 723-727.
- Bagnis C. I., Deray G., Baumelou A., Le Quintrec M., Vanherweghem J. L.** (2004). Herbs and the kidney. *American Journal of Kidney Dis.* **44**: 1-11.

Balandrin M. F., Kinghorn A. D., Farnsworth N. R. (1993). Plant-derived natural products in drug discovery and development. An overview. In: Kinghorn A.D., Balandrin M. F. (Eds), *Human Medicinal Agents from Plants*, ACS, ISBN 0-8412-2705-5, pp. 2-12.

Bannwarth B., Netter P. (1992). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *La Revue du Praticien* (9 Mai): 1165-1170.

Bansal V. K., Goel R. K. (2012). Gastroprotective effect of *Acacia nilotica* young seedless pod extract: Role of polyphenolic constituents. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* **5**(7): 523-528.

Barapatre A., Aadil K.R., Tiwary B.N., Jha H. (2015). In vitro antioxidant and antidiabetic activities of biomodified lignin from *Acacia nilotica* wood. *International Journal of Biological Macromolecules* **75**: 81-89.

Barnes P. J. (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci* **94**: 557-72.

Beaudry H., Gendron L., Morón J.A. (2015). Implication of delta opioid receptor subtype 2 but not delta opioid receptor subtype 1 in the development of morphine analgesic tolerance in a rat model of chronic inflammatory pain. *European Journal of Neuroscience* **41**(7):899-905.

Béchade D., Desramé J., De Fuentès G., Raynaud J. J., Algayres J. P. (2004). Indications, conditions d'emploi et surveillance de la corticothérapie en hépatogastroentérologie. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* **11**(2): 111-122.

Bejui-Thivolet F. (1992). Inflammation : morphologie et physiopathologie. *La Revue du Praticien* **24**(4): 486-490.

Benavente-Garcia O., Castillo J., Marin F. R., Ortuno A., Del-Rio JA. (1997). Use and properties of citrus flavonoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **45**: 4505-4515.

Benbrahim K. F., Berrada H., El Ghachtouli N., Ismaili M. (2014). Les acacias: des plantes fixatrices d'azote prometteuses pour le développement durable des zones arides et semi-arides. *International Journal of Innovation and Applied Studies* **8**(1): 46-58.

Bennett R. N., Mellon F. A., Foidl N., Pratt J. H., Dupont M. S., Perkins L., Kroon P. A. (2003). Profiling glucosinolates and phenolics in vegetative and reproductive tissues of the multi-purpose trees *Moringa oleifera* L. (Horseradish Tree) and *Moringa stenopetala* L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **51**: 3546-3553.

Berger M. R., Habs M., Jahn S. A., Schmahl S. (2010). Toxicological assessment of seeds from *Moringa oleifera* and *Moringa stenopetala*, two highly efficient primary coagulants for domestic water treatment of tropical raw waters. *East African Medical Journal* **61**: 712-716.

- Berhaut J.** (1979). Flore illustrée du Sénégal, Dakar, Tome 6: 511-513.
- Besson J. M.** (1997). Prise en charge de la douleur: une évolution favorable. La Lettre du Pharmacologue (Paris) 11(1): 2p.
- Bjarnason I., Williams P., So A., Zanelli G. D., Levi A. J., Gumpel J. M., Peters T. J., Ansell B.** (1984). Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 2 (8413): 1171-1174.
- Bouvenot G., Devulder B., Guillevin L., Queneau P., Schaffer A.** (1995). L'ulcère gastro-duodéal. Abrégé de Pathologie Médicale. Edition Masson (Paris) 5: 32-34.
- Bruxell J.** (1999). Douleur par excès de nociception. Guide de la douleur, Edition Masson (Paris) pp. 28-33.
- Bukhari I. A., Khan R. A., Gilani A. H., Ahmed S., Saeed S. A.** (2010). Analgesic, anti-inflammatory and anti-platelet activities of the methanolic extract of *Acacia modesta* leaves. Inflammopharmacology 18: 187-196.
- Càceres A., Savaria A., Rizzo S., Zabala S., De Leon E., Nave F.** (1992). Pharmacologic properties of *Moringa oleifera*. Screening for antispasmodic anti-inflammatory and diuretic activity. Journal of Ethnopharmacology 36(3): 233-237.
- Calixto J. B., Beirith A., Ferreira J., Santos A. R., Cechinel Filho V., Yunes R. A.** (2000). Naturally occurring antinociceptive substances from plants. Phytotherapy Research 14: 401-418.
- Camus P.** (1988). Les anti-inflammatoires stéroïdiens (à administration générale). La Revue du Praticien 19: 1315-1320.
- Cattan D.** (1993). Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la cellule pariétale: mécanismes, risques des traitements au long cours. EMC-Gastro-Entérologie: 42-48.
- Cavillon J. M.** (1993). Cytokines et inflammation. La Revue du Praticien 5: 547-552.
- Cheenpracha S., Park E. J., Yoshida W. Y., Barit C., Wall M., Pezzuto J. M., Chang L. C.** (2010). Potential anti-inflammatory phenolic glycosides from the medicinal plant *Moringa oleifera* fruits. Bioorganic and Medicinal Chemistry 18: 6598-6602.
- Choi J., Huk K., Kim S. H., Lee K. T., Park H. J., Han Y. N.** (2002). Antinociceptive and anti-rheumatoid effects of *Kalopanax pictus* extract and its saponin components in experimental animals. Journal of Ethnopharmacology 79(2): 199-204.
- Collier H. O., Dinneen L. C., Johnson C. A., Schneider C.** (1968). The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. British Journal of Pharmacology and Chemotherapy 32: 295-310.

Cohen P., Guillevin L. (1993). Corticostéroïdes, principes et règles d'utilisation, posologie. *La Revue du Praticien Paris* **43**: 247-250.

Cohen Y., Jacquot C. (2001). *Abrégés de pharmacologie*. 5ème Edition Masson, Paris: 489p.

Crowch C. M., Okello E. J. (2009). Kinetics of acetylcholinesterase inhibitory activities by aqueous extracts of *Acacia nilotica* (L.) and *Rhamnus prinoides*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* **3**(10): 469-475.

Di Rosa M., Giroud J. P., Willoughby D. A. (1971). Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. *The Journal of Pathology* **104**:15-29

Cusset G. (1997). *Botanique: Les Embryophytes*. Edition Masson (Paris) pp. 271-273.

Dadi F. Z. (2005). *Moringa oleifera*: Recherche des propriétés antidiabétiques et hypoglycémiantes. Thèse Pharmacie Dakar, n° **49**.

Damas J. (1984). Les prostaglandines et les leucotriènes. *Annale de Biochimie Clinique* **42**: 31-34.

Dayer J. M., Schorderet M. (1998). Physiologie de la fièvre, de la douleur et de l'inflammation. In: *Pharmacologie*. Paris: Frison Roche; Genève: Slatkine: pp.569-581.

Debnath S., Ray K., Guha D. (2005). Effect of *Moringa oleifera* leaf extract on aspirin induced gastric mucosal damage: possible role of superoxide dismutase and catalase. *Biomedicine* **25**(2): 22-27.

Debnath S., Biswas D., Ray K., Guha D. (2011). *Moringa oleifera* induced potentiation of serotonin release by 5-HT₃ receptors in experimental ulcer model. *Phytomedicine* **18**(2-3):91-95.

Del W. E. (2009). In vitro evaluation of peroxy radical scavenging capacity of water extract / fractions of *Acacia nilotica* (L.). *African Journal of Biotechnology* **8**(7): 1270-1272.

Delaveau P., Boiteau P. (1980). "Huiles à intérêt pharmacologique, cosmétologique et diététique". IV - Huile de *Moringa oleifera* Lam et de *Moringa drouhardii* Jumelle. *Plantes médicinales et phytothérapie* **14**(1): 29-33.

Deligne P. (1985). "Les Radicaux libres et les Antioxydants". In: *Convergences Médicales* (Paris), **4** (1): 49-59 et **4** (2): 145-158.

Deraedt R., Jouque S., Delevallée F., Flahaut M. (1980). Release of prostaglandins E and F in an allergenic reaction and its inhibition. *European Journal Pharmacology* **61**(1): 17-24.

Dhara A. K., Suba V., Sen T., Pal S., Chaudhuri A. K. N. (2000). Preliminary studies on the anti-inflammatory and analgesic activity of the methanol fraction of the root extract of *Tragia involucrata* Linn. *Journal of Ethnopharmacology* **72**: 265–268.

Diallo A., Eklu-Gadegkeku K. A., Mobio T., Moukha S., Agbonon A. (2009). Protective effect of *Moringa oleifera* Lam. and *Lannea kerstingii* extracts against cadmium and ethanol-induced lipid peroxidation. *Journal of Pharmacology and Toxicology* **4**: 160-166.

Diallo A. M. (2005). Etude des plantes médicinales de Niafunké (région Toumbouctou) phytochimie et pharmacologie de *Mearua crassifolia*. Ford (*Capparidacées*). Thèse Pharmacie Mali: 68-85.

Di Rosa M., Giroud J. P., Willoughby D. A. (1971). Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. *The Journal of Pathology* **104**:15-29.

Doughari J. H., Pukuma M. S., De N. (2007). Antibacterial effects of *Balanites aegyptiaca* L. Drel. and *Moringa oleifera* Lam. on *Salmonella typhi*. *African Journal of Biotechnology* **6**(19): 2212-2215.

Dzoyem J. P., Nkuete A. H., Ngameni B., Eloff J. N. (2015). Anti-inflammatory and anticholinesterase activity of six flavonoids isolated from *Polygonum* and *Dorstenia* species. *Archives of Pharmacal Research* May 8. [Epub ahead of print]. PMID: 26048035

El-Tahir A., Satti G. M., Khalid S. A. (1999). Antiplasmodial activity of selected Sudanese medicinal plants with emphasis on *Acacia nilotica*. *Phytotherapy Research* **13**(6): 474-478.

Emerit J., Galli J. (1987). Inflammation; cascade arachidonique et radicaux libres. *Médecine et Nutrition* **22**: 35-39.

Eyog Matig O., Ndoye O., Kengue J., Awono A. (2006). Les fruitiers forestiers comestibles du Cameroun. *Regional Office for West and Central Africa* **2**: 103p.

Ezeamuzie I. C., Ambakederemo A. W. (1996). Antiinflammatory effects of *Moringa oleifera* root extract. *International Journal of Pharmacognosy* **34**: 207-212.

Fahey, J. W. (2005). *Moringa oleifera*: a review of the medical evidence for its nutritional, therapeutic, and prophylactic properties. Part 1. *Trees for Life Journal* **1**: 5p.

Faizi S., Siddiqui B. S., Saleem R., Siddiqui S., Aftab K., Gilani A. H. (1994). Isolation and structure elucidation of new nitrile and mustard oil glycosides from *Moringa oleifera* and their effect on blood pressure. *Journal of Natural Products* **57**(9):1256-61.

- Faizi S., Siddiqui B. S., Saleem R., Siddiqui S., Aftab K., Gilani A. H.** (1995). Fully acetylated carbamate and hypotensive thiocarbamate glycosides from *Moringa oleifera*. *Phytochemistry* **38**(4):957-63.
- Ferrero-Miliani L., Nielsen O. H., Andersen P. S., Girardin S. E.** (2007). Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clinical and Experimental Immunology* **147**: 227-235.
- Fransis J. A., Jayaprakasam B., Olson L. K., Nair M. G.,** (2004). Insulin secretagogues from *Moringa oleifera* with cyclooxygenase enzyme and lipid peroxidation inhibitory activities. *Helvetica Chimica Acta* **87**(2): 317-326.
- Fortin D., Lo M., Maynard G.** (1990). *Plantes médicinales du Sahel*. CECI/ENDA, Montréal/Dakar, 280 p.
- Gábor M., Rázga Z.** (1991). Effect of benzopyrone derivatives on simultaneously induced croton oil ear oedema and carrageenin paw oedema in rats. *Acta Physiologica Hungarica* **77**(3-4):197-207.
- Galanaud P.** (1995). Inflammation: morphologie, physiopathologie. *La Revue du Praticien* **45**(5): 617-621.
- Gassenschmidt U., Jany K. D., Tauscher B., Niebergall H.,** (1995). Isolation and characterization of a flocculating protein from *Moringa oleifera* Lam. *Biochemistry and Biophysics Acta* **1243**: 477-481.
- Geisler P. W., Harris S. A., Prince R. J., Olsen A., Odhiambo R. A., Oketch-Rabah H., Maidiega P. A., Andersen A., Molgaard P.** (2003). Medicinal plants used by Luo mothers and Children in Bondo district, Kenya. *Journal of Ethnopharmacology* **83**:39-54.
- Gepdiremen A., Mshvildadze V., Suleyman H., Elias R.** (2005). Acute anti-inflammatory activity of four saponins isolated from Ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F in carrageenan-induced rat paw oedema. *Phytomedicine* **12**(6): 440-444.
- Gilani A. H., Shaheen F., Zaman M., Janbaz K. H., Shah B. H., Akhtar M. S.** (1999). Studies on antihypertensive and antispasmodic activities of methanol extract of *Acacia nilotica* pods. *Phytotherapy Research* **13**: 665-669.
- Giroud J. P., Mathé G., Meyniel G.** (1988). *Pharmacologie Clinique: base de la thérapeutique*. Paris: Expansion scientifique française, 2ème Edition, 709-789.
- Graham L.** (2003). *Les analgésiques opiacés*. Chimie pharmaceutique, Edition De Boeck Paris: 511-523.
- Guevara A. P., Vargas C., Sakurai H., Fujiwara Y., Hashimoto K., Maoka T., Kozuka M., Ito Y., Tokuda H., Nishino H.** (1999). An antitumor promoter from *Moringa oleifera* Lam. *Mutation Research* **440**(2):181-188.

Guigui B., Zaffrani S. (1989). Définition de la réaction inflammatoire. La Revue du Praticien (Anatomie Pathologie) **39**(2): 171-174.

Guinko (1999). Rôle des Acacias dans le développement rural au Burkina Faso et au Niger (Afrique de l'ouest). 15-51. In: Barreteau D., Dognin R. et Graffenried C. V. (éd.). L'homme et le milieu végétal dans le bassin du lac Tchad. Orstom, Paris.

Guirimand F., Le Bars D. (1996). Physiologie de la nociception. Annales Française d'Anesthésie et de Réanimation (Paris) **15**: 1043-1079.

Guo L., Hung T. M., Bae K. H., Shin E. M., Zhou H. Y., Hong Y. N., Kang S. S., Kim H. P., Kim Y. S. (2008). Anti-inflammatory effects of schisandrin isolated from the fruit of *Schisandra chinensis* Baill. European Journal of Pharmacology **591** (1-3): 293-299.

Gupta G. N., Prasad K. G., Mohan S., Manivachakam P. (1986). Salt tolerance in some tree species at seedling stage. Indian Forest, pp. 101-103.

Hannan Md. A., Kang J. Y., Mohibullah M., Hong, Y. K., Lee H. S., Choi J. S. (2014). *Moringa oleifera* with promising neuronal survival and neurite out growth promoting potentials. Journal of Ethnopharmacology **152**: 142-150.

Hassan H. S., Sule M. I., Musa A. M., Musa K. Y., Abubakar M. S., Hassan A. S., (2012). Anti-inflammatory activity of crude saponin extracts from five Nigerian Medicinal plants. The African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines **9**(2): 250-255

Hawkey C. J., Karrasch J. A., Szczepański L., Walker D. G., Barkun A., Swannell A. J., Yeomans N. D. (1998). Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non steroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. The New England Journal of Medicine **338**(11): 727-34.

Hilliquin P. (2003). Les nouveaux anti-TNF dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Synoviale n°121.

Holsapple M. P., Schuner M., Yim G. K. W. (1980). Pharmacological modulation of oedema mediated by prostaglandin, serotonin and histamine. Agents Actions **10**: 368-373.

Holist P. B. (2011). The medicinal qualities of *Moringa oleifera*. Nursing Practice **25**: 80-87.

Hussein G., Miyashiro H., Nakamura N., Hattorri M., Kawahata T., Otake T., Kakiuchi N., Shimotohn O. (1999). Inhibitory effects of Sudanese plants extracts on HIV1 replication and HIV1 protease. Phytotherapy Research **13**(1): 31-6.

Hussein G., Miyashiro H., Nakamura N., Hattori M., Kakiuchi N. (2000). Inhibitory effects of sudanese medicinal plant extracts on hepatitis C virus (HCV) protease. Phytotherapy Research **14**: 510-516.

- Jigam A. A., Akanya H. O., Dauda B. E. N., Okogun J. O.** (2010). Polygalloyltannin isolated from the roots of *Acacia nilotica* Del. (Leguminosae) is effective against *Plasmodium berghei* in mice. *Journal of Medicinal Plants Research* **4**(12): 1169-1175.
- Lajat Y.** (1999). Classification des douleurs. Guide de la douleur, Edition Masson, (Paris) pp. 19-27.
- Kambanck E.** (2008). Caractérisation in vitro des effets vasorelaxants et étude phytochimique d'extrait brut de *Moringa oleifera* LAM. Thèse Pharmacie Dakar, n° 112.
- Katzung B. G.** (2004). Pharmacologie Fondamentale et Clinique. USA: Mc Graw Hill, 9^{ème} édition, 1169p.
- Khalafalla M. M., Abdellatef E., Dafalla H. M., Nassrallah A. A., Aboul-Enein K. M., Lightfoot D. A., El-Deeb F. E., El-Shemy H. A.** (2010). Active principle from *Moringa oleifera* Lam leaves effective against two leukemias and a hepatocarcinoma. *African Journal of Biotechnology* **9**(49): 8467-8471.
- Khan I., Nisar M., Ebad F., Nadeem S., Saeed M., Khan H.** (2009). Anti-inflammatory activities of Sieboldogenin from *Smilax china* Linn.: experimental and computational studies. *Journal of Ethnopharmacology* **121**(1): 175-177.
- Kheraro J., Adam J. G.** (1973). La pharmacopée sénégalaise traditionnelle: plantes médicinales et toxiques. Edition Vigot et frères, Paris: 597-602.
- Khongrum J., Wattanathorn J., Muchimapura S., Thukhum-mee W., Thipkaew C., Wannanon P., Tong-Un T.** (2012). *Moringa oleifera* leaves extract attenuates neuropathic pain induced by chronic constriction injury. *American Journal of Applied Sciences* **9**: 1182-1187.
- Kirisattayakul W., Wattanathorn J., Tong-Un T., Muchimapura S., Wannanon P.** (2012). *Moringa oleifera* Lam mitigates oxidative damage and brain infarct volume in focal cerebral ischemia. *Journal of Applied Sciences* **9**: 1457-1463.
- Koster R., Anderson M., De Beer E. J.** (1959). Acetic acid for analgesic screening. *Federation Proceedings* **18**: 412-416.
- Lacaille-Dubois M. A., Wagner H.** (1996). A review of the biological and pharmacological activities of saponins. *Phytomedicines* **2**(4): 363-386.
- Laurent P. E., Perrin L. E.** (1987). Inflammation - Physiopathologie. UPSA (Laboratoires), 80 p.
- Lechat P.** (2000). Médicaments de la douleur. Pharmacologie médicale, Edition Masson, Paris: 269-287.
- Lefaucheur J., Drouot X., Nguyen J.P.** (2004). Les douleurs neurogènes. Neurophysiologie clinique, Edition Elsevier, Paris: 91p.

Lompo-Ouedraogo Z., Heide van der D., Beek van der E. M., Swarts H. J. M., Mattheij J. A. M., Sawadogo L. (2004). Effect of aqueous extract of *Acacia nilotica* ssp *adansonii* on milk production and prolactin release in the rat. *Journal of Endocrinology* **182**: 257-266.

Lwoff J. M. (1971). Activité ulcérogène chez le rat. Fiche technique n° 12, *Journal de Pharmacologie* **2**(1): 81-83.

Maillefert J. F. (2006). Traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez le sujet âgé. *Synoviale* n° 124.

Manar M. Salem, Frederick H. Davidorf, Mohamed H. Abdel-Rahman, (2011). In vitro anti-uvéal melanoma activity of phenolic compounds from the Egyptian medicinal plant *Acacia nilotica*. *Fitoterapia* **82**: 1279–1284.

Marcar N.E., Hussain R.W., Arunin S. & Beeton T. (1991). Trials of Australian and other *Acacia* species on salt-affected land in Pakistan, Thailand and Australia. In J.W.Turnbull (ed.). *Advances in Tropical Acacia Research, ACIAR Proceedings No. 35*: 229-232. Australian Centre for International Agricultural Research, Canberra.

Mattace Raso, G., Meli, R., Carlo, G., Pacilio, M., and Carlo, R. (2001). Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A.1. *Life Science* **68**: 921-931.

Mbaye P. A. Etude de toxicité du neb neb. Thèse Pharmacie Dakar, 2004, n°36.

Merskey H., Bogduk N. (1994). Classification of chronic pain, Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain Terms. 2nd ed. IASP Press, Seattle, 238p.

Metzger C., Schwetta M., Walter C. (2007). Physiologie et physiopathologie des douleurs. *Soins infirmiers et douleurs*, 3^{ème} Edition Elsevier (Paris): 7-35.

Michiels C., Raes M., Toussaint O., Remacle J. (1994). Importance of the glutathione peroxydase, catalase and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine* **17**: 235-248.

Mohammed M. S., Khalid H. S., Muddathir A. E., El-Tahir K., Khan A. A., Algadir H. A., Osman W. J., Siddiqui N. A. (2015). Effect of some plants' extracts used in Sudanese folkloric medicines on carrageenan-induced inflammation. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* **28**(1): 159-165.

Morris C. J. (2003). Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse. *Methods in Molecular Biology* **225**: 115-121.

Moulin M., Coquerel A. (2002). Médicaments de la douleur. *Pharmacologie: Connaissances et pratiques*. Edition Masson (Paris): 569-573.

Muangnoi C., Chingsuwanrote P., Praengamthanochoti P., Svasti S., Tuntipopipat S. (2012). *Moringa oleifera* pod inhibits inflammatory mediator production by lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 murine macrophage cell lines. *Inflammation* **35** (2): 445-55.

Nantel F., Denis D., Gordon R., Northey A., Cirino M., Metters K. M., Chan C. C. (1999). Distribution and regulation of cyclooxygenase-2 in carrageenan-induced inflammation. *British Journal of Pharmacology* **28**: 853-859.

Navez L., Laurent B., Peyron R., Queneau P. (2001). Données physiopathologiques concernant les douleurs et les antalgiques. *Le médecin, le malade et la douleur*, Edition Masson (Paris): 11-25.

Ndiaye S., Bassène E., Olschwang D. A., Pousset J. L. (1994). Fruits de *Acacia nilotica* comme source de tannins et d'acides galliques. *Al Biruniya*. **10**(2): 117-122.

Ndiaye M., Dièye A. M., Mariko F., Tall A., Sall Diallo A., Faye B. (2002). Contribution à l'étude de l'activité anti-inflammatoire de *Moringa oleifera* (*Moringaceae*). *Dakar Médical* **47**(2): 210-212.

Ngom N. M. (2001). Essai randomisé d'*Acacia nilotica* versus fluconazole dans le traitement de la candidose bucco oesophagienne chez les personnes vivant avec le VIH à Dakar. Thèse Pharmacie Dakar, n°19.

Nguyen T. B., Clerson P., Lecocq B., Prost P. L. (2004). Observatoire des modalités d'instauration d'un traitement antalgique de niveau II dans la prise en charge des douleurs modérées à sévères en médecine ambulatoire: enquête OBSADOL. *La Lettre du Pharmacologue*, Paris **18** (3): 101-106.

Okoli C. O., Akah P. A., Nwafor S.V., Anisiobi A. I., Ibegbunam I. N., Erojikwe O. (2007). Anti-inflammatory activity of hexane leaf extract of *Aspilia africana* C.D. Adams. *Journal of Ethnopharmacology* **109**(2): 219-225.

Omara E. A., Nadab S. A., Farraga A. R. H., Sharafa W. M., El-Toumy S. A. (2012). Therapeutic effect of *Acacia nilotica* pods extract on streptozotocin induced diabetic nephropathy in rat. *Phytomedicine* **19**(12):1059-1067.

O'Neill G. P., Ford-Hutchinson A. W. (1993). Expression of mRNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues. *FEBS Letters* **330**(2): 156-160.

O'Neill M. J., Lewis J. A. (1993). The renaissance of plant research in the pharmaceutical industry. In: Kinghorn, A.D., Balandrin M.F. (Eds), *Human Medicinal Agents from Plants*, ACS Symposium Series 534. American Chemical Society, Washington, pp. 48-55.

Organisation Mondiale de la Santé (1997). *Traitement de la douleur cancéreuse*. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la Santé

- Ota S., Takahashi M., Yoshiura K., Hata Y., Kawabe T., Terano A., Omata M.** (1993). Antiulcer drugs and gastric prostaglandin E2: an in vitro study. *Journal of Clinical Gastroenterology* **17**(Suppl 1): S15-21.
- Pandey A., Pandey R. V., Tripathi P., Gupta P. P., Haider J., Bhatt S., Singh A. V.** (2012). *Moringa oleifera* Lam. (Sahijan) - a plant with a plethora of diverse therapeutic benefits: an updated retrospection. *Medicinal Aromatic Plants* **1**: 1-8.
- Park E. H., Kahng J. H., Lee S. H., Shin K. H.** (2001). Anti-inflammatory principles from cactus. *Fitoterapia* **72**: 288-290.
- Parmar N. S., Ghosh M. M. N.** (1978). Current trends in flavonoid research. *Indian Journal of Pharmacy* **12**: 213–228.
- Parvin S., Rafshanjani Md. A. S., Kader Md. A., Akhtar M. A., Sharmi T.** (2014). Phytochemical screening and studies of analgesic potential of *Moringa oleifera* Lam. stem bark extract on experimental animal model. *International Journal of Phyto-pharmacy Research Article* **4**(5): 128-131.
- Pawlosky P.** (1995). Anti-inflammatoires non stéroïdiens. *La Revue du Praticien* **45**: 1019-1027.
- Peltier A. P.** (1987). Physiopathologie de l'inflammation et ses implications pour l'utilisation et les perspectives d'avenir des AINS. *La Revue du Praticien* **37**(41): 2463-2469.
- Peura D. A.** (2004). Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal symptoms and ulcer complications. *The American Journal of Medicine* **6**: 63S-71S.
- Phanse M. A., Patil M. J., Chaudhari A. K. P. D., Patel B.** (2012). In-vivo and in-vitro screening of medicinal plants for their anti-inflammatory activity: an overview *Journal of Applied Pharmaceutical Science* **2**(6): 19-33.
- Prakash A. O., Pathak S., Shukla S., Mathur R.** (1988). Pre and post implantation changes in the uterus of rats: response to *Moringa oleifera* Lam. extract. *Ancient Science of Life* **8**: 49-54.
- Punchard N. A., Whelan C. J., Adcock I.** (2004). The journal of inflammation. *Journal of Inflammation (London, England)* **1**(1): 1-4.
- Rao A. V., Gurfinkel D. M.** (2000). The bioactivity of saponins: triterpenoid and steroidal glycosides. *Drug Metabolism and Drug Interaction*. **17**(1-4): 211-236.
- Remy C., Marret E., Bonnet F.** (2006). Actualité du paracétamol. Évaluation et traitement de la douleur, Elsevier Masson, p. 639-648.
- Roopalatha U. C., Mala Nair V.** (2013). Phytochemical analysis of successive reextracts of the leaves of *Moringa oleifera* Lam. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **5**(Suppl 3): 629-634.

Rossi G. C., Pasternak G. W., Bodnar R. J. (1993). Synergistic brainstem interactions for morphine analgesia. *Brain Research* **624**: 171–180.

Rostaing-Rigattieri S., Guerin J. (2014). Douleurs cancéreuses: bonnes pratiques cliniques de prise en charge, gestions des opioïdes forts. *La Presse médicale* **43** (3): 252-262.

Schorderet M., Dayer J. M. (1998). Analgésiques, antipyrétiques anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. In: *Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. 3^{ème} Edition - Paris: Frison Roche; Genève: Slatkine: pp 583-606.

Schük S., Allain H. (1997). La douleur: moyens et stratégies thérapeutiques. *La Revue du Praticien* **47**: 555-69.

Seigler D.S. (2003). Phytochemistry of *Acacia*-sensu lato. *Biochemical Systematics and Ecology* **31**: 845-873.

Shah B. H., Safdar B., Virani S. S., Nawaz Z., Saeed S. A., Gilani A. H. (1997). The antiplatelet aggregatory activity of *Acacia nilotica* is due to blocage of calcium influx trough mermbrane calcium channels. *General Pharmacology* **29**(2): 251-255.

Shimoi K., Saka N., Kaji K., Nozawa R., Kinae N. (2000). Metabolic fate of luteolin and its functional activity at focal site. *Biofactors***12**(1-4):181-186.

Siddhuraju P., Becker K. (2003). Antioxydant properties of various solvent extracts of total phenolic constituents from three different agroclimatic origins of drumstick tree (*Moringa oleifera* Lam.) leaves. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **51**(8): 2144-2155.

Singh G. B., Singh S., Bani S., Gupta B. D., Banerjee S. K. (1992). Anti-inflammatory activities of oleanolic acid in rats and mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **44**(5): 456-458.

Singh R. K., Pandey B. L. (1997). Further study of anti-inflammatory effects of *Abies pindrow*. *Phytotherapy Research* **11**: 535-537.

Singh S., Bani S., Singh G. B., Gupta B. D., Banerjee S. K., Singh B. (1997). Anti-inflammatory activity of lupeol. *Fitoterapia* **68**: 9-16.

Smith W. L. (1989). The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. *Biochemical Journal* **259**: 315–324.

Smith W. L., De Witt D. L. (1995). Biochemistry of prostaglandins endoperoxide H synthase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to NSAIDs. *Seminar in Nephrology* **15**: 179-194.

Siomboing X. (2005). Partie 2 (Thèse de Doctorat, Lille II): Mise au point d'un modèle de détermination de la sélectivité de molécules originales potentiellement inhibitrices de cox-2 versus cox-1.

Source: <http://www.futurasciences.com/magazines/sante/infos/dossiers/d/medecine-etude-reaction-inflammatoire-partie-2-205> (page consultée le 28/06/2015).

Sostres C., Carrera-Lasfuentes P., Benito R., Roncales P., Arruebo M., Arroyo M. T., Bujanda L., García-Rodríguez L. A., Lanás A. (2015). Peptic ulcer bleeding risk. The role of *Helicobacter pylori* infection in NSAID/low-dose Aspirin users. *The American Journal of Gastroenterology*. **110**(5):684-689.

Spector W. G., Willoughby D. A. (1960). The suppression by antiesterases of increased capillary permeability in acute inflammation. *The Journal of Pathology and Bacteriology* **79**: 21-35.

Spector W.G., Willoughby D.A. (1963). The inflammatory response. *Bacteriology Reviews* **27**(2): 117-154.

Srivastava J., Lambert J., Vietmeyer N. (1996). Medicinal plants: An expanding role in development. World Bank Technical Paper. N° **320**.

Staples G. W., Herbst D. R. A. (2005). Tropical garden flora, plants cultivated in the Hawaiian Islands and other tropical places. Bishop Museum Press: Honolulu 413p.

Sultana B., Anwar F., Przybylski R. (2007). Antioxidant activity of phenolic components present in barks of *Azadirachta indica*, *Terminalia arjuna*, *Acacia nilotica* and *Eugenia jambolana* Lam. trees. *Food Chemistry* **104**: 1106-1114.

Terry D. E., Agbaji A. S., Agbaji E. B. (1992). Proximate composition of the seeds of *Acacia nilotica*. *Tropical science* **32**(3): 263-268.

Touitou Y. (1999). Les antalgiques. Pharmacologie, Edition Masson (Paris): 90p.

Treves R. (1989). Les anti-inflammatoires stéroïdiens. *La Revue du Praticien*, Paris, **39**(22): 2009-2012.

Tseng C. L., Chen Y. T., Huang C. J., Luo J. C., Peng Y. L., Huang D. F., Hou M. C., Lin H. C., Lee F. Y. (2015). Short-term use of glucocorticoids and risk of peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based case-crossover study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* **42** (5): 599-606. doi: 10.1111/apt.13298.

Vallot T., Mathieu N. (2007). Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide : mécanismes, effets des traitements au long cours. *EMC – Gastro-Entérologie* **2**(4):1-6.

Vane J. R., Botting R. M. (2003). The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research* **110**: 255-258.

Van Hecken A., Schwartz J. L., Depré M., De Lepeleire I., Dallob A., Tanaka W. Wynants K., Buntinx A., Arnout J., Wong P. H., Ebel D. L., Gertz B. J., De Schepper P. J. (2002). Comparative inhibitory activity of rofecoxib, méloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on cox1 vs. cox2 in healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* **40**(1): 1109-1120.

Vassal J. (1998). Les acacias au Sénégal : taxonomie, écologie, principaux intérêts. pp15-33. In : *Les Acacias au Sénégal*. éd. C. Campa, C. Grignon, M. Gueye et S. Hamon. ORSTOM.

Vaz Z. R., Filho V. C., Yunes R. A., Calixto J. B. (1996). Antinociceptive action of 2-(4-bromobenzoyl)-3-methyl-4,6-dimethoxy benzofuran, a novel xanthoxyline derivative on chemical and thermal models of nociception in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **278**: 304-312.

Vinegar R., Schreiber W., Hugo R. (1969). Biphasic development of carrageenan oedema in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **166**: 96-103.

Vourch J., Castro., Gautier-Lafaye P., Guidicelli J. I., Viars P., (1986). Les analgésiques et la douleur. Edition Masson, **145**: 210- 483.

Voutilainen M., Mäntynen T., Färkkilä M., Juhola M., Sipponen P. (2001). Impact of non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin use on the prevalence of dyspepsia and uncomplicated peptic ulcer disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. **36**(8):817-21.

Waterman C., Cheng D. M., Rojas-Silva P., Poulev A., Dreifus J., Lila M. A., Raskin I. (2014). Stable, water extractable isothiocyanates from *Moringa oleifera* leaves attenuate inflammation in vitro. *Phytochemistry* **103**: 114–122.

Welton A. T., Tobias L. D., Fiedler-Nagy C., Anderson W., Hope W., Meyers K., Coffey J. W. (1985). The effect of flavonoids on arachidonic acid metabolism. In: Cody V., Middleton E., Harborne J. B. (Eds.), *Plant flavonoids in biology and medicine: biochemical, pharmacological, and structure-activity relationships: proceedings of a symposium held in Buffalo, New York*, pp. 231-242.

Winter C. A., Risley E. A., Nussg W. (1962). Carrageenin induced oedema in hand paw of the rat as assays for anti-inflammatory drugs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **111**: 544-547.

Woolf C. J. (2004). Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of Internal Medicine* **140**(6): 441-451.

Ziltener J. L., Leal S., Fournier P. E. (2010). Non-steroidal anti-inflammatory drugs for athletes: An update. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* **53**: 278-288.

Résumé

Moringa oleifera Lam (*Moringaceae*) et *Acacia nilotica* (*Mimosaceae*) sont des plantes très utilisées en médecine traditionnelle sénégalaise dans diverses pathologies qui peuvent être liées à l'inflammation et à la douleur.

L'extrait hydroalcoolique des feuilles de *Moringa oleifera*, (EHAMO), les fractions méthanoliques (FM), acétoniques (FA) et les sous fractions méthanoliques F1, F2, F3 entraînent une inhibition significative de l'œdème aigu de la patte des rats induit par injection de la solution de carraghénine. L'effet anti-inflammatoire est non dose-dépendante pour tous les extraits testés et il se maintient à toutes les phases de l'inflammation. L'étude montre une superposition des profils d'inhibition de l'œdème entre l'EHAMO (150 mg/kg), la FM (100 mg/kg), la F3 (15 mg/kg) et l'aspirine (30 mg/kg). La recherche de l'effet de l'EHAMO ne montre aucun point ou sillon hémorragique caractéristique d'une ulcération sur la muqueuse digestive des rats.

Avec *Acacia nilotica*, le screening phytochimique a montré la présence de tanins, de saponosides et de flavonoïdes au niveau des fruits. L'extrait hydroalcoolique des fruits de *Acacia nilotica* (EHAN), les fractions aqueuses (FAAN), d'acétate éthylique (FAEAN) et chloroformiques (FCAN) exercent une activité anti-inflammatoire significative. L'effet est non dose-dépendante pour l'EHAN et la FAEAN contrairement pour la FAAN et la FCAN. Les profils d'inhibition de l'œdème de l'EHAN (75 mg/kg), de la FAEAN (10 mg/kg) et de la FCAN (30 mg/kg) se rapprochent le plus de celui de l'indométacine que de celui de la dexaméthasone. L'EHAN et ses trois fractions préviennent également de manière significative les contorsions induites par l'acide acétique chez la souris. L'effet analgésique est non dose-dépendante pour l'EHAN et est dose-dépendante pour les FAAN, FAEAN et FCAN. Le profil analgésique de l'EHAN est similaire à celui de l'aspirine et celui de ses fractions se rapproche le plus de celui de la morphine.

Ce travail a permis de montrer d'une part que les extraits des feuilles de *Moringa oleifera* entraînent une activité anti-inflammatoire et sont dépourvus de toxicité au niveau de la muqueuse gastrique chez le rat et, d'autre part les activités anti-inflammatoire et analgésique des extraits des fruits de *Acacia nilotica*.

Mots clés : *Moringa oleifera*, *Acacia nilotica*, feuilles, fruits, activités pharmacologiques, chimie, rats, souris.

CONTRIBUTION TO THE PHARMACOLOGICAL STUDY OF TWO TRADITIONAL MEDICINAL PLANTS OF SENEGALESE PHARMAKOPOIEA: *MORINGA OLEIFERA* LAM. (*MORINGACEAE*) AND *ACACIA NILOTICA* (*MIMOSACEAE*)

Summary

Moringa oleifera Lam (*Moringaceae*) and *Acacia nilotica* (*Mimosaceae*) are very used plants in Senegalese traditional medicine to treat various pathologies related to inflammation or pain.

The hydro-alcoholic extract of the *Moringa oleifera* leaves (EHAMO), the methanolic fractions (FM) and acetone fractions (FA) and the methanolic sub-fractions F1, F2, F3 cause a significant inhibition of the carrageenan-induced acute paw oedema in rats. The anti-inflammatory effect is not dose-dependent for all tested extracts and is maintained in all the phases of the inflammation. Inhibition profiles of oedema are approximately similar between the EHAMO (150 mg/kg), FM (100 mg/kg), F3 (15 mg/kg) and aspirin (30 mg/kg). The EHAMO has no ulceration effect on the gastrointestinal mucosa of the rats such as hemorrhagic furrow.

With *Acacia nilotica*, the phytochemical screening shows the presence of tannins, saponins and flavonoids in fruits. The hydro-alcoholic extract (EHAN), the aqueous fractions (FAAN), the ethyl acetate fractions (FAEAN) and the chloroform fractions (FCAN) have a significant anti-inflammatory activity. Contrary to the FAAN and FCAN, the effect of the EHAN and the FAEAN is not dose-dependent. The profiles of inhibiting the oedema of the EHAN (75 mg/kg), FAEAN (10 mg/kg) and FCAN (30 mg/kg) are closer to the indomethacin profile than to the dexamethasone. The EHAN and its three fractions also prevent significantly from the acid-induced contortions in mice. The analgesic effect is dose-dependent for the FAAN, FAEAN and FCAN and not for the EHAN. The analgesic profile of the EHAN is similar to that of aspirin while its fractions are close to that of morphine.

This study shows one part an anti-inflammatory activity of the leaves extracts of *Moringa oleifera* and their lack of toxicity in the gastric mucosa of the rat and on the other the anti-inflammatory and analgesic activities of the fruits extracts of *Acacia nilotica*.

Keywords : *Moringa oleifera*, *Acacia nilotica*, leaves, fruits, pharmacological activities, chemical, rats, mice.

Discipline : Pharmacologie

Laboratoire de Pharmacologie et Pharmacodynamie, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, BP 5005 Dakar-Fann.