

LISTE DES ABREVIATIONS

AAS	Acide Acétylsalicylique
ACTH	Adeno Corticotrope Hormone
ADN	Acide Désoxyriboucléique
Ag	Antigène
AHPT	hydroxypentacyclique triterpenoïque
AINS	Anti-inflamatoire non stéroïdien
AIS	Anti-inflammatoire Stéroïdien
CC	Chimiokine
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CD	Cellules Dendritiques
CNK	Cellules Natural Killers
COX 1,2	Cyclo-oxygénase 1 et 2
CPA	Cellules Présentatrices d'Antigènes
CRF	Corticotropin releasing facteur
DAO	Dérivés Actifs de l'Oxygène
ET	Endothéline
FDP	Farnésyl diphosphate
FMPOS	Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.
GM-CSF	Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor
GRE	Glucocorticoid response element
IASP	Intenational Association for Study of pain
IFN- γ	Interferon gamma
IgA et IgE	Immunoglobulines A et B
IL	Interleukine
iNOS	NO synthase inductible
ISSMV	Institut Supérieur des Sciences et de Médecine Vétérinaire
LB	Lymphocytes B
LBP	Phospholipase Binding Protein
LPS	Lipopolysaccharide
LT	Lymphocytes T
MBL	Mannose-binding lectin
MCP-1	Monocyte Chémoattractant protein-1

MIP	Macrophage Inflammatory Protein
N	Nitrite
NF-Kb	Necrosis Factor- kappa b
NO	Monoxide d'azote
PAF	Platelet Activating Factor
PG	Prostaglandines
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
TACE	TNF-alpha converting enzyme
TGF-β	Transforming Growth Factor bêta
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-α
TTX-R	Térodotoxine-Résistante
TTX-S	Térodotoxine-Sensible
TXA2	Thromboxane 2

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Réaction inflammatoire : origine et séquences d'évènements.....	4
Figure 2 : Protocole analgésique en fonction de l'intensité douloureuse.....	22
Figure 3 : Principales classes de triterpènes.....	24
Figure 4 : Structures chimiques des triterpénoides	27
Figure 5 : Pied à coulisses Digital Caliper (150 mm)	29
Figure 6 : Activité anti-inflammatoire de DDQ2.....	38
Figure 7 : Activité anti-inflammatoire de DDQ3	42
Figure 8 : Activité anti-inflammatoire de DDQ4	46
Figure 9 : Activité anti-inflammatoire de DDQ5	49
Figure 10 : Activité anti-inflammatoire de DDQ6	52
Figure 11 : Activité analgésique de DDQ2 ; DDQ3 et DDQ4.....	58
Figure 12 : Effet analgésique d'origine centrale de DDQ2.....	59
Figure 13 : Effet analgésique d'origine centrale de DDQ4, identique à la morphine.....	59
Figure 14 : Absence d'effet analgésique d'origine centrale de l'AAS sur le test de douleur thermique.....	60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Résumé des principaux médiateurs et leurs fonctions.....	16
Tableau II : Quelques composés triterpéniques d'origine végétale à activité analgésique et anti-inflammatoire.	25
Tableau III : Principaux triterpènes d'intérêt thérapeutique	26
Tableau IV : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de l'eau physiologique (10 ml/kg, <i>per os</i>).....	33
Tableau V : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de l'AAS (10 mg/kg, <i>per os</i>).....	34
Tableau VI : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ2 (1 mg/kg, <i>per os</i>).....	35
Tableau VII : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ2 (3 mg/kg, <i>per os</i>).....	36
Tableau VIII : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ2 (10 mg/kg, <i>per os</i>)	37
Tableau IX : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ3 (1 mg/kg, <i>per os</i>).....	39
Tableau X : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ3 (3 mg/kg, <i>per os</i>).....	40
Tableau XI : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ3 (10 mg/kg, <i>per os</i>).....	41
Tableau XII : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ4 (1 mg/kg, <i>per os</i>).....	43
Tableau XIII : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ4 (3 mg/kg, <i>per os</i>)	44
Tableau XIV : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ4 (10 mg/kg, <i>per os</i>)	45
Tableau XV : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ5 (1 mg/kg, <i>per os</i>).....	47
Tableau XVI : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ5 (3 mg/kg, <i>per os</i>)	48
Tableau XVII : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ6 (1 mg/kg, <i>per os</i>)	50

Tableau XVIII : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ6 (3 mg/kg, <i>per os</i>)	51
Tableau XIX : Contorsions chez la souris après administration de l'eau physiologique (10 ml/kg, <i>per os</i>).....	54
Tableau XX: Effet analgésique chez la souris de l'AAS (100 mg/kg, <i>per os</i>)	55
Tableau XXI : Effet analgésique chez la souris de DDQ2 (1 mg/kg, <i>per os</i>)	55
Tableau XXII : Effet analgésique chez la souris de DDQ2 (3 mg/kg, <i>per os</i>).....	56
Tableau XXIII : Effet analgésique chez la souris de DDQ2 (10 mg/kg, <i>per os</i>)	56
Tableau XXIV : Effet analgésique chez la souris de DDQ3 (1 mg/kg, <i>per os</i>)	56
Tableau XXV : Effet analgésique chez la souris de DDQ3 (3 mg/kg, <i>per os</i>).	57
Tableau XXVI : Effet analgésique chez la souris de DDQ4 (300 µg/kg, <i>per os</i>)	57
Tableau XXVII : Effet analgésique chez la souris de DDQ4 (1 mg/kg, <i>per os</i>).....	57

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

I. GENERALITES SUR L'INFLAMMATION ET LA DOULEUR.....	3
I.1. Définition de l'inflammation	3
I.2. Etiologie.....	3
I.3. Types d'inflammation	4
I.3.1. Inflammations aiguës	4
I.3.1.1. Inflammation congestive et œdémateuse	5
I.3.1.2. Inflammation hémorragique.....	5
I.3.1.3. Inflammation fibrineuse	5
I.3.1.4. Inflammation thrombosante	6
I.3.1.5. Inflammation purulente ou suppurée	6
I.3.1.6. Inflammation gangréneuse.....	7
I.3.2. Inflammations chroniques	7
I.3.3. Physiopathologie de l'inflammation	8
I.3.4. Les différentes étapes de la réaction inflammatoire.....	11
I.3.4.1. Réaction vasculo-exsudative.....	11
I.3.4.2. Congestion active.....	11
I.3.4.3. Œdème inflammatoire.....	11
I.3.4.4. Diapédèse leucocytaire	12
I.3.4.5. La réaction cellulaire.....	12
I.3.4.6. La détersion.....	12
I.3.4.7. La résolution de l'inflammation et la réparation tissulaire	13
I.4. Les Médiateurs du processus inflammatoire.....	13
I.4.1. Les cytokines.....	13
I.4.2. Médiateurs lipidiques de l'inflammation	14
I.4.3. Les radicaux libres	14
I.4.4. Cytokines chimiotactiques (chimiokines)	16
I.5. Pharmacodynamie des anti-inflammatoires	17
I.5.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	17
I.6. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	17

II. RAPPEL SUR LA DOULEUR	19
II.1. Définition de la douleur	19
II.2. Principaux types de douleur	19
II.2.1. Douleur aiguë	19
II.2.2. Douleur chronique	19
II.3. Mécanismes et structures impliqués dans le processus de nociception	19
II.4. Modèle d'étude de la douleur et de l'inflammation	20
II.4.1. Evaluation de la douleur aiguë	20
II.4.2. Evaluation de la douleur chronique	21
II.5. Douleurs inflammatoires	21
II.6. Les paliers de la douleur et le choix de l'analgésique	22
III. GENERALITES SUR LES TRITERPENES	23
III.1. Définition et nomenclature	23
III.2. Origine, classification, structure chimique et rôle des triterpènes	23
III.2.1. Origine	23
III.2.2. Classification des triterpènes et stéroïdes	24
III.2.3. Propriétés pharmacologiques des triterpènes	25
DEUXIEME PARTIE : ESSAIS PHARMACOLOGIQUES DE TRITERPENOIDES	
DES TUBERCULES DE <i>RAPHIONACME VIGNEI</i>	3
I. MATÉRIEL ET MÉTHODES	27
I.1. Matériel	27
I.1.1. Outils pharmacologiques	27
I.1.2. Matériel et Réactifs de laboratoire	28
I.1.3. Matériel Animal	28
I.2. Méthodes	28
I.2.1. Etudes pharmacologiques	28
I.2.1.1. Œdème de la patte de rat induit par la carraghénine	28
I.2.1.2. Test de Douleur à l'acide acétique	30
I.2.1.3. Test de la plaque chauffante "Hot plate test"	30
I.2.1.4. Analyses statistiques	30

II. RÉSULTATS	31
II.1. Résultats de l'activité anti-inflammatoire.....	31
II.1.1. Administration de l'eau physiologique (10 ml / kg, <i>per os</i>) et de l'acide acétylsalicylique (AAS) (10 mg/kg, <i>per os</i>).....	31
II.1.2. Activité anti-inflammatoire des molécules de structures triterpénoïdes	31
II.2. Résultats de l'activité analgésique	53
II.2.1. Administration de l'eau physiologique et de l'acide acétyl-salicylique (AAS). 53	
II.2.2. Activité analgésique chez la souris de molécules triterpéniques de <i>R. vignei</i> ..	53
DISCUSSION	61
CONCLUSION.....	63
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	64

INTRODUCTION

Le processus inflammatoire est une réaction de défense de l'organisme à divers stimuli qui peuvent être d'origine physique, chimique ou biologique. Elle peut résulter donc d'une pénétration d'agents pathogènes dans l'organisme (bactérie, virus, parasite). Le mécanisme de la réaction inflammatoire met en jeu des médiateurs qui exercent par ailleurs, des réactions délétères sur les tissus de l'organisme (Benson et al., 2009 ; Lee et al., 2013 ; Abd-allah et al., 2018). Au plan thérapeutique, l'inflammation fait appel à l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont le chef de file est l'acide acétylsalicylique (AAS), mais également des glucocorticoïdes anti-inflammatoires dont l'usage est limité par les nombreux effets indésirables qu'ils entraînent, comme l'ulcère gastroduodénal, la rétention hydro-sodée, l'obésité, l'ostéoporose, etc. (Croxtall et al., 2000 ; Almawi et Melewedjian 2002 ; Abbate et al., 2016 ; Tsutsumi et al., 2004 ; Al-Wajeeh et al., 2017).

La douleur est une affection commune à plusieurs pathologies, lorsqu'elle gagne en intensité, affecte la qualité de vie du patient (Gureje et al., 1998 ; Rustoen et al., 2008).

Les analgésiques généralement utilisés appartiennent soit à la classe des AINS, interagissant avec la transmission nociceptive par un mécanisme périphérique, soit aux opioïdes communément appelés morphiniques, qui sont des analgésiques à action centrale (Williams et al., 1999 ; Levine, 1998 ; McQuay et al., 1998). Ces analgésiques induisent des effets indésirables (troubles gastrointestinaux, toxicité rénale, sédation, dépression respiratoire), limitant ainsi leur efficacité et leur utilisation à long terme en thérapeutique (Walsh, 1990 ; Allison et al., 1992).

Raphionacme vignei E. A. Bruce (Apocynaceae) est une plante largement répandue en Afrique tropicale occidentale (Bénin, Burkina, Cameroun, République centrafricaine, Ghana, Guinée, Côte d'Ivoire, Mali). C'est une plante herbacée qui pousse à des altitudes allant de 0 à 1500 m, dans un habitat d'affleurements sableux à rocheux ou en savane. Les tubercules de *R. vignei* sont dégustés crus par les populations locales des régions africaines (Venter, 2009).

Des travaux antérieurs avaient mis en évidence l'intérêt des molécules triterpénoïdes dans la prévention du processus inflammatoire et dans la régulation de la douleur par un mécanisme central et/ou périphérique (Khan et al., 2018 ; Ou et al., 2019 ; Wu et al., 2019).

La présente étude avait pour objet d'évaluer l'action analgésique et anti-inflammatoire de triterpénoïdes isolés des tubercules de *R. vignei*.

Ce mémoire est subdivisé en deux parties :

- Une première partie, consacrée à la revue de la littérature sur la douleur, l'inflammation et les propriétés pharmacologiques des triterpénoïdes,
- Une deuxième partie qui correspond aux essais pharmacologiques de triterpénoïdes des tubercules de *R. vignei*.

**PREMIERE PARTIE : REVUE
DE LA LITTERATURE**

I. GENERALITES SUR L'INFLAMMATION ET LA DOULEUR

I.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation est un processus naturel et protecteur résultant d'une agression (allergie, infection, blessure...) et qui peut, parfois devenir délétère et entraîner des dysfonctionnements chez le patient malade. L'inflammation est un terme générique désignant diverses réactions de défense contre des substances endogènes ou exogènes, survenant après une blessure tissulaire, une infection ou une stimulation cellulaire excessive et anormale (Levoine, 2002 ; Rousselet, 2005 ; Gaubert, 2018).

La réaction inflammatoire peut être définie également, comme une réaction de défense de l'organisme non spécifique dirigée contre des agents agresseurs de nature infectieuse, chimique, physique ou encore auto-immune (Watterlot, 2010).

I.2. Etiologie

Les causes de la réaction inflammatoire sont multiples. Elles déterminent des lésions cellulaires et tissulaires qui vont déclencher l'inflammation. Il peut s'agir de :

- agents infectieux : contamination par des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons) ;
- agents physiques : traumatisme, chaleur, froid, radiation ;
- agents chimiques : caustiques, toxines, venins ;
- corps étrangers : endogènes ou exogènes ;
- défaut de vascularisation (réaction inflammatoire secondaire à une nécrose par ischémie) ;
- agression dysimmunitaire (anomalie de la réponse immunitaire, allergie, auto-immunité...), avec des signes locaux (douleur, rougeur, chaleur et œdème) et/ou généraux comme la fièvre, l'amaigrissement, l'asthénie, l'insuffisance circulatoire (Rousselet et al., 2005 ; Prin, 2006 ; Anonyme, 2011). **(Figure 1)**

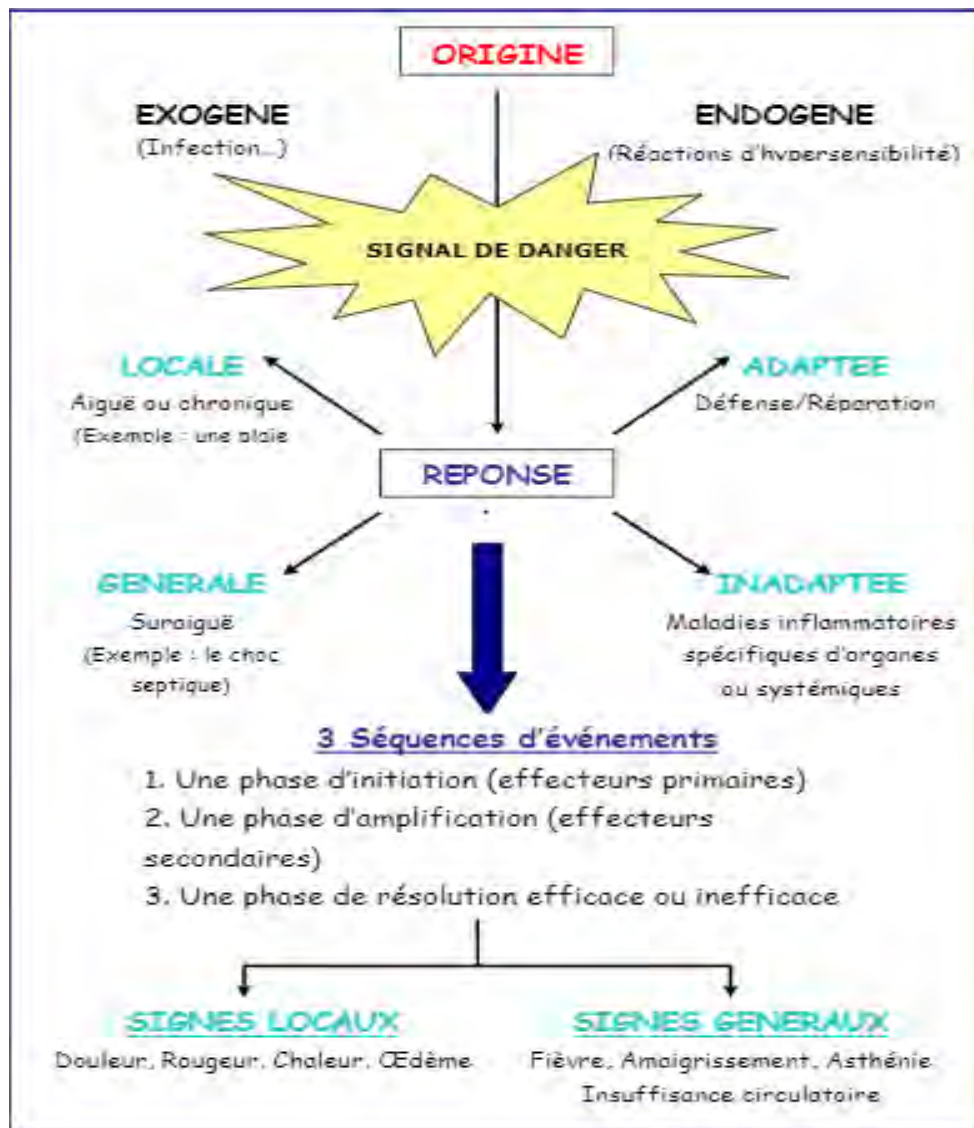


Figure 1 : Réaction inflammatoire : origine et séquences d'évènements (Anonyme, 2011)

I.3. Types d'inflammation

I.3.1. Inflammations aiguës

Il s'agit de la réponse immunitaire à un agent agresseur, de courte durée, d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante. Peu ou pas de phénomènes exsudatifs sauf en cas de poussée inflammatoire aiguë émaillant une évolution chronique. C'est l'exemple d'une synovite de la polyarthrite rhumatoïde présentant lors des poussées actives de la maladie, un abondant exsudat fibrineux intra-articulaire, des ulcérations du revêtement synovial et un afflux de polynucléaires (Abadjian, 2014 ; Rousselet et al., 2005).

I.3.1.1. Inflammation congestive et œdémateuse

L'inflammation congestive et œdémateuse est dominée par une vasodilatation intense et un exsudat particulièrement abondant. Au microscope, les petits vaisseaux très dilatés sont remplis de sang et la matrice extracellulaire paraît distendue et pâle.

Exemples :

- " Coup de soleil " avec formation de vésicules par accumulation de l'œdème sous l'épiderme ;
- Réaction allergique au niveau de la muqueuse nasale ou du larynx (hypersensibilité de type I anaphylactique) ;
- Œdème aigu du poumon au cours d'une infection virale. La gravité est fonction de l'organe touché, l'évolution est habituellement résolutive sans séquelle.

I.3.1.2. Inflammation hémorragique

C'est une extravasation de globules rouges (érythrodiapédèse) par augmentation exagérée de la perméabilité capillaire et altération des cellules endothéliales. Il s'agit souvent de lésions graves mettant en jeu le pronostic vital. Exemples : infections virales (pneumonies, encéphalite...) ; purpura d'une septicémie à méningocoque (Rousselet et al., 2005).

I.3.1.3. Inflammation fibrineuse

Elle est caractérisée par un exsudat très riche en fibrinogène qui se coagule en un réseau de fibrine. Au microscope, on note un dépôt de filaments blanchâtres très fins ou épais, appelés aussi « fausses membranes ».

Exemples :

- Dépôt de fibrine dans les alvéoles pulmonaires, formant les "membranes hyalines" tapissant l'intérieur des parois alvéolaires dans diverses pneumonies aiguës ;
- Dépôt de fibrine à la surface d'une séreuse (péritonite ou péricardite ou pleurésie).

L'évolution se fait soit :

- o en lyse complète de la fibrine par les enzymes des polynucléaires et guérison sans séquelle ;
- o par détersion incomplète de la fibrine. Il va progressivement se constituer un tissu fibreux en lieu et place de la fibrine. Ce phénomène aussi appelé « organisation », conduit à des adhérences fibreuses locales des séreuses, les brides, ou une adhérence diffuse des feuillets séreux appelée symphyse pleurale ou péricardique.

Dans les poumons, l'organisation fibreuse de membranes hyalines peut conduire à un épaississement fibreux des parois alvéolaires (fibrose systématisée) ou un comblement fibreux des alvéoles (fibrose mutilante) (Rousselet et al., 2005).

I.3.1.4. Inflammation thrombosante

Il s'agit de caillots sanguins oblitérant les petites veines et artères dans le foyer inflammatoire et tout particulièrement quand il existe une lésion directe des parois vasculaires ou de l'endocarde. Exemples :

- Vascularite systémique, atteinte vasculaire des rejets aigus de greffe rénale
- Endocardites infectieuses : les valves cardiaques sont ulcérées et recouvertes de thrombi friables et septiques appelés végétation (Rousselet et al., 2005).

I.3.1.5. Inflammation purulente ou suppurée

Elle est caractérisée par la présence massive de pyocytes (polynucléaires altérés). Le pus est un mélange de pyocytes, de fibrine et de nécrose tissulaire. L'inflammation suppurée est le plus souvent due à des bactéries dites pyogènes (staphylocoques, streptocoques, pneumocoques,...). Elle peut être aseptique, après l'arrivée massive de polynucléaires dans un site inflammatoire et la libération massive de leurs enzymes. L'inflammation suppurée peut se rencontrer sous plusieurs formes :

- **Pustule** : accumulation de pus dans l'épaisseur de l'épiderme ou sous l'épiderme décollé.
- **Abcès** : inflammation suppurée localisée, creusant une cavité dans un organe plein. La cavité se forme par nécrose tissulaire de liquéfaction, aux enzymes protéolytiques des polynucléaires : élastases et collagénases.
- **Phlegmon** : suppuration diffuse non circonscrite, le long des gaines tendineuses, ou dans le tissu conjonctif entre les aponévroses ou entre les faisceaux musculaires des membres. Il s'observe lors d'infections par des bactéries sécrétant en grande quantité des enzymes dégradant le tissu conjonctif (hyaluronidase du streptocoque β -hémolytique). L'inflammation s'étend sans se collecter et a peu de chance d'être détergée. Le phlegmon évolue donc fréquemment vers la chronicité avec formation d'une fibrose.
- **Emphysème** : suppuration collectée dans une cavité naturelle préexistante : plèvre (plèvríte) ; péritoine (péritonite) ; péricarde (péricardite) ; articulations (arthrite) ; sinus (sinusite) ; trompe (pyo-salpinx) ; vésicule biliaire (pyo-cholecystite) ; appendice (pyo-appendicite) ; espace limité par les méninges (emphysème sous-dural) (Rousselet et al., 2005).

I.3.1.6. Inflammation gangréneuse

La gangrène est caractérisée par une nécrose tissulaire extensive due à des bactéries anaérobies (libération de toxines, de collagénases) et/ou à des thromboses dans le foyer inflammatoire (source de nécrose ischémique), les deux mécanismes étant souvent étroitement intriqués. Généralement, l'altération de l'état général est sévère.

Exemples : cholécystite ou appendicite gangreneuse, avec un risque important de perforation de ces organes et de péritonite. Gangrène gazeuse par infection d'une plaie (Rousselet et al., 2005).

I.3.2. Inflammations chroniques

Il s'agit d'une inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années. On distingue deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques :

- les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus (détersion incomplète) ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées.
- les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme apparemment chronique. La phase aiguë vasco-exsudative est passée inaperçue car brève ou asymptomatique. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes, ou d'affections où les mécanismes dysimmunitaires sont prépondérants.

Exemple : hépatite chronique active secondaire à une infection par le virus de l'hépatite B ou C. Les macrophages sont au centre de la réaction inflammatoire chronique, alors que dans l'inflammation aiguë, ce sont les polynucléaires qui sont au premier plan (Jérôme, 2003 ; Rousselet et al., 2005).

Le granulome inflammatoire contient peu ou pas de polynucléaires neutrophiles et est constitué principalement de cellules mononucléées : lymphocytes, plasmocytes, monocytes macrophages, fibroblastes, parfois avec des polynucléaires éosinophiles ou basophiles et des mastocytes. La proportion de ces différentes cellules est variable selon l'étiologie de l'inflammation : prédominance de lymphocytes et plasmocytes dans certaines maladies auto-immunes (thyroïdite lymphocytaire) ou dans des pathologies virales (hépatite chronique liée au virus C) ; prédominance de monocytes-macrophages dans certaines infections chroniques et

dans les réactions à corps étrangers. Les monocytes-macrophages peuvent prendre des aspects morphologiques particuliers :

- Granulomes épithélioïdes et géantocellulaires ;
- Nappes extensives de macrophages surchargés de phagolysosomes et bactéries mal dégradées dans les infections extensives de macrophages surchargés de phagolysosomes et bactéries mal dégradées dans les infections s'accompagnant de troubles de la bactéricidie.
- Inflammation xanthogranulomateuse : variété d'inflammation chronique où le foyer inflammatoire est macroscopiquement jaunâtre et en microscopie riche en macrophages ayant phagocyté des lipides (macrophages à large cytoplasme clair "spumeux"), se rencontre en particulier dans le rein, la vésicule biliaire, le sein (Rousselet et al., 2005 ; Abadjian, 2014).

I.3.3. Physiopathologie de l'inflammation

Les cellules monocytaires, macrophagiques et dendritiques participent aux défenses immunitaires innées et adaptatives en réalisant au moins quatre fonctions : (1) alerter le système immunitaire de la présence d'éléments indésirables, (2) capturer et présenter aux lymphocytes T les oligopeptides issus des éléments étrangers, (3) participer à l'élimination de ces éléments étrangers, (4) participer à la réparation des lésions occasionnées par les réponses immunitaires. On distingue principalement l'immunité innée qui correspond à la première ligne de défense de l'organisme face à une agression, de l'immunité adaptative qui correspond à une immunité acquise, spécifique envers un antigène (Ag) donné et qui fait intervenir des notions de mémoire (Watterlot, 2010 ; Bongrand, 2014).

❖ Immunité innée

Il s'agit d'une immunité non spécifique, immédiate qui constitue la première ligne de défense de l'organisme face à une infection, elle ne fait pas intervenir de notion de mémoire mais elle fait appel à plusieurs processus.

❖ L'effet barrière

La peau et les membranes des muqueuses constituent les toutes premières barrières anatomiques. Au niveau du tractus digestif par exemple, la présence de l'épithélium a un rôle de barrière essentiel afin de séparer les micro-organismes composant le microbiote et présent

dans la lumière de la *Lumina propria*. L'effet barrière se compose également d'actions mécaniques induites par les mouvements péristaltiques de l'intestin et du côlon, d'action chimique (pH acide, enzymes, peptides anti-microbiens...). Enfin, la présence du microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la prévention d'une infection en créant une compétition vis-à-vis des nutriments, des sites de fixation à la muqueuse ou encore, en produisant des peptides antimicrobiens.

❖ La phagocytose

Les cellules phagocytaires sont les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, les macrophages (monocytes différenciés) et les cellules dendritiques (CD). Leur fonction principale est de phagocyter les organismes étrangers et induire une réaction inflammatoire. La phagocytose fait intervenir différents mécanismes pour éliminer les cellules bactériennes potentiellement pathogènes tels que la production de dérivés actifs de l'oxygène (DAO), de peptides antimicrobiens (défensine), d'enzymes (lysozymes) ou encore de compétiteurs tels que la lactoferrine.

❖ Complément

Le complément est constitué d'un groupe de protéines sériques, son rôle majeur est la reconnaissance puis la destruction des pathogènes. Le complément est activé par des médiateurs solubles tels que les lectines spécifiques du mannose (MBL "mannose-binding lectin") et la protéine C réactive. Les différents composants du complément interagissent afin d'induire :

- La lyse des cellules, des bactéries et des virus ;
- L'opsonisation ou capture d'antigène (Ag) particulaire favorisant la phagocytose ;
- L'activation de la réponse inflammatoire ;
- L'élimination des complexes immuns (complexe anticorps (Ac) des phagocytes / Ag des bactéries) vers le foie et la rate. Enfin, l'interaction des protéines du complément avec les récepteurs de surface des cellules du système immunitaire permet de participer au contrôle de la réponse innée et adaptative.

❖ Les cellules « natural killers » (CNK)

Les CNK sont spécialisées dans la lyse des cellules tumorales et des cellules infectées par des virus, et ce sont des acteurs majeurs de la réponse immunitaire innée. En effet, elles sont capables de cibler puis tuer les cellules envahies, de produire des cytokines telles que le facteur nécrotique tumoral alpha (TNF- α "tumor necrosis factor") et l'interféron-gamma (IFN- γ)

permettant ainsi de stimuler la maturation des CD, d'activer les macrophages et d'induire une réponse de type th1 (Watterlot, 2010).

❖ Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)

Les CPA permettent d'établir le lien entre la réponse innée et celle adaptative. Il s'agit principalement des monocytes, macrophages et CD. Après reconnaissance des pathogènes et capture de leur Ag, les CPA migrent vers les tissus lymphoïdes et présentent alors les Ag dégradés en peptides aux lymphocytes T (LT) permettant d'activer ainsi la réponse immunitaire adaptative (Watterlot, 2010).

❖ Immunité adaptative

La réponse innée permet d'éliminer 99,9 % des infections dont 99 % *via* les barrières de la peau et des muqueuses, mais pour les 0,1 % restant, l'immunité adaptative est nécessaire. La mise en place de cette réponse peut prendre quelques jours. Elle est soit humorale (intervention de LB), soit cellulaire (intervention des LT CD8⁺ et LT CD4⁺).

Les principaux types cellulaires intervenant dans la réponse immunitaire adaptative sont les LT, les LB et les CPA. Suite à une interaction entre un Ag et un LB, ce dernier va se différencier en cellules filles B mémoires et plasmocytes de complexe anticorps (Ac). Les Ac peuvent : i) neutraliser la capacité des pathogènes à infecter les cellules cibles ; ii) augmenter la probabilité à l'agent étranger d'être phagocyté, et iii) collaborer avec le complément afin de faciliter la lyse des pathogènes.

Concernant les LT, ils reconnaissent les Ag uniquement s'ils sont associés au complexe majeur d'histocompatibilité présent à la surface des CPA. Ainsi activés, ils vont se différencier en LT CD4⁺ mémoires et LT CD8⁺ cytotoxiques qui détectent et détruisent les agents pathogènes présents dans les cellules de l'hôte. Les cellules B et T mémoires vont permettre l'induction d'une réponse plus rapide lors d'une nouvelle attaque. La réponse immunitaire adaptative ainsi activée va induire par la libération de médiateurs chimiques, une réponse immunitaire de type Th1, Th2, Th17 ou lymphocyte T régulateur (Treg).

La réponse Th1 est définie comme étant pro-inflammatoire. Elle va engendrer la production de cytokines telles que l'IFN- γ . Quant à la réponse Th2, elle est considérée comme étant anti-inflammatoire, elle va induire la production de cytokines interleukine-4 (IL-4), IL-5, IL-10 ainsi que la production importante d'IgG, IgA et IgE. La réponse Th17 va réguler la production de cytokines IL-17 et IL-23 qui vont activer plus spécifiquement les neutrophiles, enfin la réponse

treg va induire la production de cytokines anti-inflammatoires IL-10 et « transforming growth factor » bêta (TGF- β) (Watterlot, 2010).

L'inflammation est à la base d'une grande variété de processus physiologiques et pathologiques. Bien que les aspects pathologiques de nombreux types d'inflammation soient bien compris, leurs fonctions physiologiques sont pour la plupart inconnues.

I.3.4. Les différentes étapes de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs étapes successives : la réaction vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la détersion, la phase terminale de réparation ou cicatrisation (Rousselet et al., 2005).

I.3.4.1. Réaction vasculo-exsudative

Elle se traduit cliniquement par les signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë : *rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur*. Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire (exsudat), une diapédèse leucocytaire (Anonyme, 2011).

I.3.4.2. Congestion active

Il s'agit d'une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement, après une brève vasoconstriction, et consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte. Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. Les petits vaisseaux sont dilatés et gorgés d'hématies, bordés d'un endothélium turgescent. La congestion est déclenchée par un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) et l'action de médiateurs chimiques.

I.3.4.3. Œdème inflammatoire

Il s'agit du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé "**exsudat**" fait d'eau et de protéines plasmatiques. Sa traduction clinique est un gonflement des tissus qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, est responsable de la douleur également provoquée par certains médiateurs chimiques. Sa traduction microscopique est un aspect pâle, peu colorable et distendu du tissu conjonctif.

L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, dont l'histamine (Cavaillon, 1993 ; Rousselet et al., 2005; Bene, 2005).

Rôle et conséquences de l'œdème :

- Apport local de médiateurs chimiques et de moyens de défense (immunoglobulines, facteurs de la coagulation, facteurs du complément) ;
- Dilution des toxines accumulées dans la lésion ;
- Limitation du foyer inflammatoire par une barrière de fibrine, à partir du fibrinogène plasmatique, ce qui évite la diffusion de micro-organismes infectieux ;
- Ralentissement du courant circulatoire par hémococoncentration, ce qui favorise le phénomène suivant, la diapédèse leucocytaire (Rousselet et al., 2005).

I.3.4.4. Diapédèse leucocytaire

C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires pendant les 6 à 24 premières heures, puis un peu plus tard environ 24 à 48 heures, les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte plusieurs étapes :

- Marginalisation des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire ;
- Adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales, par la mise en jeu de molécules d'adhésion présentes sur la membrane des leucocytes et sur l'endothélium ;
- Passage trans-endothélial des leucocytes. Ils émettent des pseudopodes qui s'insinuent entre les jonctions intercellulaires des cellules endothéliales puis les leucocytes traversent la membrane basale grâce à une dépolymérisation transitoire provoquée par leurs enzymes.

I.3.4.5. La réaction cellulaire

La réaction inflammatoire se développe avec la migration et la domiciliation (mobilisation, margination, diapédèse) de différents types de cellules au sein du foyer inflammatoire. Ce phénomène est lié à l'action coordonnée d'une part de facteurs chimiotactiques, d'autre part de molécules d'adhérence exprimées à la surface des cellules sanguines circulantes et sur les autres surfaces de contact (endothélium, matrice extracellulaire) (Rousselet et al., 2005 ; Prin, 2006).

I.3.4.6. La détersion

C'est une sorte de nettoyage du foyer lésionnel. Elle succède progressivement à la phase vasculo-exsudative, et est contemporaine de la phase cellulaire. C'est l'élimination des tissus

nécrosés, issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire lui-même, des agents pathogènes et du liquide de l'exsudat. La détersion prépare sûrement la phase terminale de réparation-cicatrisation. Si la détersion est incomplète, l'inflammation aiguë va évoluer en inflammation chronique (Rousselet et al., 2005).

I.3.4.7. La résolution de l'inflammation et la réparation tissulaire

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut pas régénérer (neurones ou cellules musculaires myocardiques) ; ou lorsque la destruction tissulaire a été importante et/ou prolongée (Rousselet et al., 2005).

I.4. Les Médiateurs du processus inflammatoire

Les phagocytes mononucléés ont la capacité de synthétiser de très nombreux médiateurs jouant un rôle important dans le développement du système immunitaire et l'homéostasie de l'organisme (Pierre, 2017 ; Bongrand, 2014)

I.4.1. Les cytokines

Le terme cytokine désigne divers peptides et protéines solubles, agissant comme des régulateurs hormonaux. Elles ressemblent aux hormones classiques avec des actions auto-para-juxta ou rétrocrines et certaines sont actives au niveau systémique sur un spectre de cellules larges et ne sont pas sécrétées par des cellules spécialisées. D'autres ont en outre une activité enzymatique (neuroleukine). En dehors de son action activatrice des lymphocytes T, l'IL-1 induit l'expression de molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales, ce qui favorise le déclenchement de réactions inflammatoires. Par ailleurs cette substance est pyrogène. Le TNF est également une cytokine inflammatoire très active, qui peut induire l'expression de molécules d'adhésion, activer les cellules phagocytaires, présenter une cytotoxicité directe vis-à-vis de certaines espèces cellulaires, et exercer des actions métaboliques (activation d'une lipoprotéine lipase) ce qui, en particulier, lui a valu la dénomination de **cachectine** (Levoine, 2002 ; Bongrand, 2014).

L'IL-1 et le TNF contribuent à entretenir leurs propres productions et sont à l'origine de la production d'un grand nombre d'autres cytokines. Sous leur action, les différents types cellulaires produisent des médiateurs lipidiques, des enzymes protéolytiques, des radicaux libres, des chémokines, autant de facteurs directement impliqués dans l'entretien du processus inflammatoire. L'IL-1 et le TNF sont responsables de nombreux effets systémiques :

hypotension, hypoglycémie, dépression du fer et du zinc plasmatiques (Feryel et Chahrazade, 2017).

I.4.2. Médiateurs lipidiques de l'inflammation

❖ Eicosanoïdes

Les leucotriènes, les prostaglandines et les thromboxanes font partie du groupe des eicosanoïdes. En réponse à l'IL-1 ou au TNF, de très nombreuses cellules néo-synthétisent la phospholipase A₂, une enzyme qui transforme les acides gras membranaires en acide arachidonique. La transformation de ce dernier en prostaglandines (PGE₂) et en thromboxane (TXA₂) est assurée suite à la néo-synthèse de la cyclo-oxygénase inducible de type 2 (COX2). Les PGE₂ sont responsables de la vasodilatation et de l'augmentation du flux sanguin. La TXA₂ est vasoconstrictrice, responsable de l'agrégation plaquettaire et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire. La transformation de l'acide arachidonique par la lipo-oxygénase aboutit à la génération de leucotriènes (LTC₄ vasoconstricteur, LTB₄ chimiotactique, LTD₄ amplificateur de la perméabilité vasculaire) et à une augmentation par les cellules endothéliales de la production des médiateurs (vasodilatateurs et désagrégants plaquettaires) (Cavaillon et al., 2003 ; Pierre, 2017).

❖ Facteur d'activation plaquettaire (PAF)

La phospholipase A₂ transforme les phospholipides membranaires en acide arachidonique ainsi qu'en lyso-PAF. Ce dernier est transformé en PAF sous l'action d'une acétyltransférase. Le PAF favorise l'agrégation plaquettaire et est à l'origine de l'hypotension, de l'hyperactivité bronchique et de l'hypertension pulmonaire. Le PAF n'est pas présent dans les cellules endothéliales au repos, il se forme dans les minutes qui suivent une stimulation des cellules par la thrombine, l'histamine ou les leucotriènes C₄. Il reste présent à la surface des cellules endothéliales et sert de co-stimulateur des neutrophiles qui adhèrent à la paroi endothéliale. Le PAF est également produit par les monocytes et les cellules endothéliales activés par l'IL-1 et le TNF (Cavaillon, 1993 ; Pierre, 2017).

I.4.3. Les radicaux libres

❖ Anion superoxyde

La production de radicaux libres toxiques au cours du stress oxydatif, par les polynucléaires, les monocytes/macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes stimulés par les cytokines, contribue à l'activité microbicide des cellules. La production d'anion superoxyde

peut oxyder les acides aminés, entraînant une altération des protéines. La peroxydation par l'anion superoxyde des acides gras insaturés des phospholipides provoque une altération de la fluidité de la membrane et l'augmentation de la perméabilité s'accompagne d'une libération des constituants cytoplasmiques. Néanmoins, il apparaît que certains phospholipides oxydés inhibent le processus inflammatoire induit par l'endotoxine, en bloquant l'interaction du lipopolysaccharide (LPS) avec les LPS-binding protein (LBP) et le CD14. Par ailleurs, la génération de radicaux libres dérivés de l'oxygène est également impliquée dans certaines voies de signalisation en activant certaines protéines kinases et en inhibant la protéine tyrosine phosphatase. L'O₂ a une demi-vie très courte, l'IL-1, l'IL-6 et le TNF activent la manganèse-superoxyde dismutase qui convertit l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂).

❖ Monoxyde d'azote

La production de monoxyde d'azote (NO) est le reflet de l'induction de la NO-synthase inducible (iNOS ou NOS2) en réponse aux cytokines inflammatoires comme l'IFN, l'IL-1, le TNF et en réponse aux endotoxines.

Cette enzyme transforme la L-arginine en NO et L-citrulline. Le NO, gaz instable, est ensuite rapidement oxydé en nitrite (NO₂) en présence d'eau ; ou en nitrate (NO₃) en présence d'oxyhémoglobine. La cytotoxicité du NO est la conséquence de sa capacité d'inhiber la glycolyse, le cycle de Krebs, la respiration mitochondriale et la synthèse d'ADN (Cavaillon, 1993 ; Pierre, 2017).

❖ Endothéline

Il existe quatre (4) isoformes d'endothéline (ET). La forme majeure, l'ET-1, produite par les cellules endothéliales, les cellules épithéliales ou les cellules du muscle lisse, sont de puissantes vasoconstrictrices. Les taux plasmatiques d'endothéline sont accrus *in vivo* en réponse à l'injection de LPS et au cours du sepsis naturel ou expérimental. Une fraction est produite en réponse au TNF et à l'IL-1, mais aussi en réponse à l'angiotensine II, la norépinephrine, la vasopressine et la bradykinine. Les taux élevés peuvent compromettre le flux sanguin approprié au niveau tissulaire et c'est ainsi que l'endothéline peut contribuer au processus physiopathologique incluant l'hypertension sévère, la défaillance cardiaque, l'athérosclérose et l'hypertension pulmonaire. Outre ses propriétés sur l'endothélium, l'endothéline peut également activer les leucocytes et induire une production de cytokines inflammatoires, et favoriser la prolifération des cellules musculaires lisses (Cavaillon, 1993 ; Pierre, 2017).

❖ Interleukine 6

L'action pro-inflammatoire de cette interleukine est plus discutable que celle des molécules précédentes. L'IL-6 induit la synthèse de la quasi-totalité des protéines de la phase aiguë à l'exception des cellules hépatiques.

I.4.4. Cytokines chimiotactiques (chimiokines)

Les phagocytes mononucléés libèrent de nombreuses chimiokines leur permettant de recruter d'autres cellules immunitaires sur les lieux de leur activation. On peut citer entre autres :

- Des chimiokines CXC dont l'IL-8 qui recrute les granulocytes, et MIP-2 (*macrophage inflammatory protein 2*) ;
- Des chimiokines CC comme MCP-1 (monocyte chemo-attractant protein 1).

❖ Interleukine 18

l'IL-18 a été initialement caractérisée par sa capacité de potentialiser la production d'interféron gamma (une cytokine Th1 typique) par les lymphocytes T stimulés par l'IL-12. Cependant, en l'absence d'IL-12, l'IL-18 semble capable de stimuler une réponse Th2.

Tableau I : Résumé des principaux médiateurs et leurs fonctions

Médiateurs	Origine	Fonction
Histamine	Mastocytes	Perméabilité capillaire
Bradykinine	Plasma	
Leucotriène C4 D4 E4	Mastocytes et macrophages	
Substance P	Terminaisons nerveuses	
PAF	Leucocytes et endothélium	Vasodilatation
Histamine	Mastocytes	
NO ; PG	Mastocytes et macrophages	
Bradykinines	Plasma	
CGRP (calcitonine gene related peptide)	Terminaisons nerveuses	Diapédèse
LPS (lipopolysaccharide)	Bactéries	
IL-1 β ; TNF α	Mastocytes et macrophages	
Thrombine	plasma	
Bradykinine	Plasma	Douleur
PG ; NO	Mastocytes et macrophages	

I.5. Pharmacodynamie des anti-inflammatoires

I.5.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont des dérivés synthétiques de la cortisone qui sont de puissants anti-inflammatoires doués également de propriétés immuno-modulatrices et anti-allergiques. Empêchant l'activation de la phospholipase A2, ils bloquent à la fois la voie des prostaglandines et celles des leucotriènes (Mazoyer, 2016).

❖ Mécanisme d'action des AIS

Les glucocorticoïdes sont véhiculés par les protéines de transport que sont la transcortine et l'albumine. Ils traversent les membranes cellulaires par diffusion. Dans le cytoplasme, ils se fixent sur un récepteur spécifique qui appartient à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes, le complexe glucocorticoïde-récepteur migre vers le noyau et va agir directement sur l'ADN en se fixant sur les séquences spécifiques appelées GRE (*glucocorticoid response element*), intervenant ainsi dans la régulation (activation ou inhibition) de la transcription des gènes cibles. C'est ainsi que sera stimulée la synthèse d'une protéine, la lipocortine, qui inhibe la phospholipase A2, réduisant ainsi la libération d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires et donc la formation des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines et leucotriènes). Le complexe glucocorticoïde-récepteur agit également en inhibant l'action de certaines protéines nucléaires transactivatrices : NF-kB et AP-1 en particulier. C'est par ce dernier mécanisme que les glucocorticoïdes inhiberaient la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires comme IL-1, IL-6 et TNF- α (Mazoyer, 2016).

I.6. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Plus de 300 millions de personnes dans le monde prennent des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), 30 millions en prennent tous les jours et 40 % des consommateurs ont plus de 60 ans. Ces chiffres évoluent à la hausse, tant pour des raisons démographiques que par suite de l'extension de l'éventail des indications. Une zone grise existe du fait que les AINS sont souvent disponibles en vente libre (Mazoyer, 2016).

❖ Mécanisme d'action

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens constituent une classe médicamenteuse majeure, prescrite pour ses propriétés antiphlogistiques, antalgiques, antipyrétiques et anti-agrégantes plaquettaires. En dépit d'une diversité structurale, leur principal mécanisme est commun et

consiste en l'inhibition des COX, enzymes majeures de la voie de synthèse des prostaglandines (PG) avec toutefois des actions différentes sur les isozymes constitutive (COX-1) et inductible (COX-2). On distingue plusieurs classes chimiques d'AINS : les dérivés salicylés, acide acétylsalicylique (AAS), les pyrazolés (phénylbutazone), les propioniques (ibuprofène, kétoprofène), les oxicam (piroxicam), les indoliques (indométacine), les fénamates (acide niflumique) et les coxibs (Célécoxib) (Levain, 2002 ; Mazoyer, 2016).

Les AINS inhibent l'enzyme COX et par là même, la synthèse des PG. La COX existe sous deux isoformes : COX-1 (forme constitutive), exprimée dans la plupart des tissus en tant qu'enzyme « de ménage » et la COX-2, inductible et non constitutive qui est induite par exemple lors de processus inflammatoires. Si l'inhibition de la COX par les AINS est compétitive, son acétylation par l'AAS est en revanche irréversible. Contrairement à la COX-1, l'acétylation de la COX-2 n'inactive pas complètement cette isoforme, si bien que l'effet inhibiteur de l'AAS est largement sélectif pour la COX-1. La plupart des AINS inhibent de manière non sélective la COX-1 et la COX-2. Alors que l'inhibition de la COX-1 produit un grand nombre d'effets indésirables (gastro-intestinaux et rénaux), celle de la COX-2 est associée à des effets qui sont pour la plupart, souhaités. Le concept d'une inhibition COX-2-sélective est attrayant dans la mesure où il permettrait de séparer les effets indésirables des effets recherchés. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) mise à part, les AINS ont d'autres effets indépendants des PG dont certains sont encore inconnus (Hans-Peter et al., 2006).

II. RAPPEL SUR LA DOULEUR

II.1. Définition de la douleur

L'Association Internationale d'étude de la douleur (IASP), définit la douleur comme « Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes évoquant une telle lésion » (Picard, 2018).

En définissant la douleur comme étant une expérience désagréable (sensorielle et émotionnelle), l'IASP reconnaît cette double composante. Il est alors admis que des émotions accompagnent la douleur de façon systématique. Concernant le dommage tissulaire, l'IASP précise qu'il peut être « réel » ou « potentiel ». Cela veut dire que la douleur peut être causée par une lésion objectivable : fracture, plaie, tumeur, brûlure (dommage tissulaire réel), mais que ces lésions ne sont pas toujours visibles (dommage tissulaire potentiel) (Hans-Peter et al., 2006).

II.2. Principaux types de douleur

II.2.1. Douleur aiguë

La douleur aiguë fait suite à un traumatisme, une chirurgie ou une maladie infectieuse aiguë, le siège de la sensation douloureuse est généralement bien identifié. Elle est de durée limitée, inférieure à 3 mois et induit un état de stress physiologique à l'origine de modifications comportementales et physiologiques protectrices. Elle ne persiste pas après la résolution de sa cause et répond généralement bien au traitement analgésique conventionnel (Jean-Christophe et al., 2000 ; Faure, 2019).

II.2.2. Douleur chronique

Elle est d'une durée supérieure à trois ou six mois, selon les auteurs. La douleur chronique est consécutive à la persistance d'une douleur initialement qualifiée de signal d'alarme qui se modifie pour devenir un syndrome à part entière (Mazoyer, 2016).

II.3. Mécanismes et structures impliqués dans le processus de nociception

Le terme nociception, du latin *nocere* qui veut dire nuire, a été introduit au début du 20^{ème} siècle pour caractériser la capacité de détecter spécifiquement des stimuli nociceptifs ayant en commun de menacer l'intégrité des tissus ou du corps et d'activer un ensemble d'organes sensoriels, les nocicepteurs. La nociception est considérée comme un système d'alarme qui protège l'organisme en déclenchant des réponses réflexes (somatiques et végétatives) et comportementales dont la finalité est d'en supprimer la cause afin d'en limiter les conséquences

négatives. Les nocicepteurs sont des récepteurs constitués d'une fibre nerveuse fine dépourvue de gaine isolant la myéline, non différenciée à son extrémité. Ils sont présents en densités variables selon les tissus innervés. Certains tissus constitutifs d'organes pleins, comme le cerveau ou le foie, en sont dépourvus. Les nocicepteurs sont les récepteurs préférentiellement sensibles aux stimuli nuisibles, nocicepteurs dits polymodaux répondant indifféremment à plusieurs types de stimuli qu'ils soient mécaniques, thermiques ou chimiques.

Les nocicepteurs envoient leurs messages directement à la moelle épinière pour le corps ou aux relais des nerfs crâniens pour la tête, en se rassemblant au sein de nerfs sensitifs.

Dès le relais médullaire, l'organisation des voies rend possible la reconnaissance des informations sur la base d'une architecture nerveuse spatialement ordonnée. Cette organisation constitue la base de la représentation du corps et le substrat du repérage spatial des stimulations nociceptives portées sur le corps ou issues des viscères (composante analytique de la sensation). Les nocicepteurs localisés dans les tissus périphériques (articulation, muscle, peau, viscère) et les fibres nerveuses associées envoient leurs informations *via* des nerfs sensitifs à la moelle épinière (entrée par les cornes dorsales de la substance grise). Les corps cellulaires des neurones sensoriels sont situés de part et d'autre de la moelle épinière, dans les ganglions de la racine dorsale. Le premier relais (synapse) est situé anatomiquement dans différentes couches cellulaires des cornes dorsales en fonction de l'origine tissulaire. Les couches superficielles (I et II) reçoivent les signaux des tissus cutanés alors que les signaux issus des organes viscéraux arrivent dans une couche cellulaire plus profonde (Hache, 2014).

II.4. Modèle d'étude de la douleur et de l'inflammation

La mise en évidence de l'activité pharmacologique des extraits de plantes à effet analgésique et/ou anti-inflammatoire passe nécessairement par l'utilisation des modèles *in vitro* et/ou *in vivo*.

II.4.1. Evaluation de la douleur aiguë

Ces modèles seront classés en deux groupes:

- les modèles permettant de mettre en évidence les analgésiques morphiniques à action centrale. Exemples :
 - test du retrait de la queue "hot-plate test" ;
 - test de retrait après immersion de la queue ;
 - test au formol. Ces tests s'opèrent généralement chez le rat.

- les modèles mettant en évidence les analgésiques non morphiniques à action périphérique.
- Exemples :
 - test de contorsions induites par l'acide acétique chez la souris ;
 - test de pression de la patte chez le rat ou Randall-sellitto test (Jean-Christophe et al., 2000 ; Fontanay, 2012).

II.4.2. Evaluation de la douleur chronique

Deux types de modèles sont principalement utilisés pour étudier la douleur chronique chez le petit animal. L'un de type inflammatoire chez le rat par déclenchement d'une arthrite chronique. C'est le cas de l'arthrite chronique induite par l'adjuvant de Freund chez le rat. Le deuxième se rapproche des douleurs neuropathiques. Exemples :

- modèle de diabète expérimental induit par la streptozotocine chez le rat ;
- le modèle de douleur neuropathique induit par traitement antirétroviral ;
- le modèle de douleur neuropathique induit par la vincristine.

II.5. Douleurs inflammatoires

Le processus inflammatoire implique une série d'événements pouvant être provoqués par de multiples stimuli tels que les agents infectieux, l'ischémie, des réactions antigène-anticorps, des lésions d'origine chimique, thermique ou mécanique. La réponse est accompagnée de signes cliniques comme l'érythème, phlyctènes ou œdèmes. Cette réponse est présente dans trois phases distinctes, médiées par des mécanismes différents.

- Une phase transitoire caractérisée par une vasodilatation locale, une perméabilité capillaire augmentée ;
- Une phase subaiguë avec infiltration de leucocytes et de cellules phagocytaires ;
- Une phase proliférative chronique montrant une dégénérescence tissulaire et une fibrose.

Tenant compte de ces différentes phases, plusieurs modèles de criblage des drogues ont été développés dont entre autres :

- Erythème cutané aux UV chez le cobaye ;
- Test de perméabilité vasculaire ;
- Test de l'œdème de l'oreille à l'huile de croton chez la souris ;
- Test de l'œdème de la patte de rat induit par la carraghénine,

- Granulome à la laine de coton (Jean-Christophe et al., 2000 ; Fontanay, 2012).

II.6. Les paliers de la douleur et le choix de l'analgésique

Chez l'homme comme chez les animaux de compagnie, les différentes douleurs rencontrées ont été classées en trois paliers (Boreve, 2010). Les protocoles médicamenteux sont ensuite adaptés à la définition préalable du palier de douleur. Ainsi, pour des douleurs de palier I, seuls des AINS sont préconisés comme par exemple dans des cas de boiteries. Pour des douleurs de palier II, l'anesthésie locale ou un AINS associé à un morphinique léger sont conseillés, c'est le cas de l'écorne. L'anesthésie locorégionale, la sédation et le butorphanol sont eux, recommandés pour des douleurs de palier III comme par exemple lors de torsions de caillette (Boreve, 2010). Cependant, ce classement par palier, chez les animaux de rente, n'a été proposé que pour certaines maladies (boiterie), chirurgie (castration, torsion de la caillette) (Jean François, 2002).

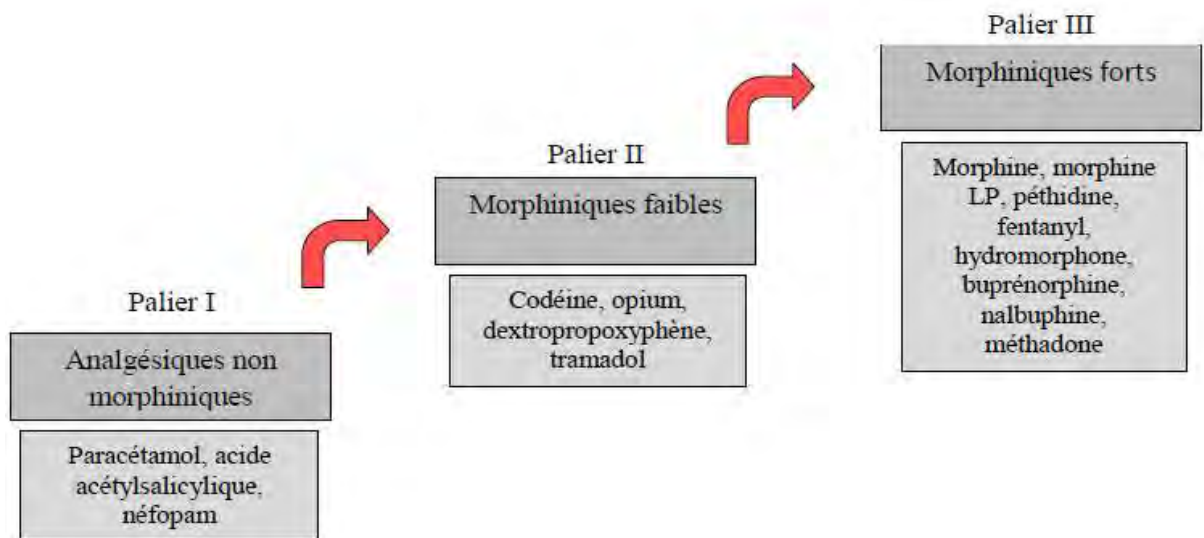


Figure 2 : Protocole analgésique en fonction de l'intensité douloureuse (Hans-Peter et al., 2006)

III. GENERALITES SUR LES TRITERPENES

III.1. Définition et nomenclature

Les triterpènes appartiennent à la grande famille des terpènes. Ces derniers forment un groupe de métabolites secondaires largement représentés dans le règne végétal, d'un intérêt chimique et biologique. Les triterpènes possèdent des propriétés anticancéreuses, anti-inflammatoires, anti-oxydantes, antivirales, antibactériennes et antifongiques. Les terpènes constituent le principe odoriférant des végétaux. Cette odeur est due à la libération de molécules très volatiles. Ils ont un caractère commun, formés d'unités isopréniques (C_5H_8). Ils sont formés de l'assemblage d'un nombre entier d'unités penta-carbonées, ramifiées, dérivées du 2-méthyle butadiène, appelées unités isopréniques $(C_5H_8)_n$. Ces squelettes peuvent être arrangés de façon linéaire ou bien former des anneaux. De ce fait, une classification rationnelle est possible (Bin-huan, 2018). La liaison des protéines à des terpénoïdes a pour effet d'augmenter leur attachement à la membrane cellulaire. Cette modification post-traductionnelle s'appelle isoprénylation (Walter, et al., 2017). On distingue ainsi les hémiterpènes (C_5), les monoterpènes (C_{10}), les sesquiterpènes (C_{15}), les diterpènes (C_{20}), les sesterpènes (C_{25}), les triterpènes (C_{30}), les tétraterpènes (C_{40}) et les polyterpènes (C_{5n}) (Walter, et al., 2017).

La plupart de ces composés ont des structures polycycliques qui diffèrent les uns des autres non seulement par les groupes fonctionnels, mais aussi par la structure basique de leur squelette hydrocarboné. L'isoprène peut être considéré comme l'un des éléments de construction préféré de la nature. Le squelette de carbone des terpènes est constitué d'unités isoprène reliées entre elles ; c'est la « règle isoprénique » énoncée en 1953 par Ruzicka et complétée par Lynen et Bloch (Walter, et al., 2017; Yu., 2014; Bassène, 2012).

III.2. Origine, classification, structure chimique et rôle des triterpènes

III.2.1. Origine

Les triterpènes sont des alcènes d'origine végétale, animale et fongique, classés dans un groupe étendu et structurellement divers de substances naturelles, dénommées « triterpénoïdes »

Leur structure comprend 30 atomes de carbone et ils sont constitués d'unités d'isoprène. En prenant en compte la structure, les triterpènes peuvent être divisés en linéaires ; principalement dérivés du squalène, tétracyclique et pentacyclique, contenant respectivement quatre et cinq cycles, ainsi qu'en deux et trois cycles (Yu. 2014; Samdane, 2009).

III.2.2. Classification des triterpènes et stéroïdes

Ce sont des composés en C_{30} , ils sont très répandus, notamment dans les résines, à l'état libre, estérifié ou sous forme hétérosidique. Ils peuvent être :

- Des composés aliphatiques : le squalène, surtout rencontré dans le règne animal, se trouve également dans l'insaponifiable des huiles végétales (olive, lin, arachide). C'est un intermédiaire dans la biosynthèse des triterpènes cycliques et des stéroïdes ;
- Composés tétracycliques tels les stéroïdes et les phytostérols ;
- Les composés pentacycliques très fréquents chez les plantes comme les α et β amyrines (Yu, 2014; Richard et Loumingou, 2015) (**Figure 2**).

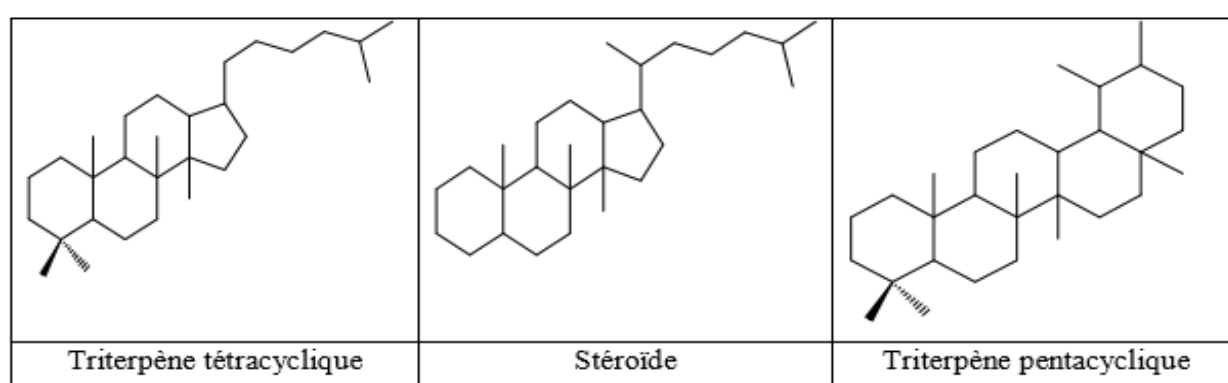


Figure 3 : Principales classes de triterpènes

Ces variétés de composés sont le résultat soit

- De l'agencement des cycles ;
- De la position de groupements méthyles de substitution ;
- De la présence et de la localisation d'insaturations ;
- De possibles isoméries (configuration chaise/bateau, R ou S, α ou β) ;
- De la présence de groupements fonctionnels (alcool, cétones, acides carboxyliques), voire d'autres entités moléculaires associées (sucres, phénols, etc.) ;
- De modifications postérieures à leur synthèse propre (Galon, 2003 ; Bassène, 2012 ; Ramesha, 2014).

Tableau II : Quelques composés triterpéniques d'origine végétale à activité analgésique et anti-inflammatoire.

Plantes	Parties utilisées	Modèles <i>in vivo/ in vitro</i>	Références
<i>Caulophyllum robustum</i> Maxim	Racines et rhizomes	<i>In vitro</i>	Beddos et al., 2013
<i>Annona senegalensis</i> Pers	Feuilles	<i>In vivo</i>	Sène et al, 2018
<i>Protium heptaphyllum</i>	Résine	<i>In vitro</i>	Watterlot, 2009
<i>Phellinus baumii</i>	Plante entière	<i>In vitro</i>	Walter, 2017
<i>Melia toosendant</i>	Ecorces	<i>In vitro</i>	Yalin et al., 2018

III.2.3. Propriétés pharmacologiques des triterpènes

Les triterpénoïdes sont étudiés pour leurs propriétés anti-inflammatoires, hépatoprotectrice, analgésique, antimicrobienne, antimycotique, virostatique, immun modulatrice et tonique. Du point de vue biologique, les triterpénoïdes les plus importants sont : oléanane, ursane, lupane et dammarane-euphane (Lee et al., 2017).

Deux saponines triterpéniques nommées cussonosides A et B 21 et 48, isolées de *Cussonia barteri*, possèdent des propriétés sédatives. Celles de l'espèce *Cussonia bancoensis*, ont conduit à l'obtention de deux nouvelles saponines. Ces composés ont été testés pour leurs effets inhibiteurs de la production de NO sur les cellules stimulées par LPS (cellules Raw 264.7). L'activité anti-nociceptive *in vivo* et anti-inflammatoire de deux triterpènes, l'acide ursolique et l'acide 23-hydroxyursolique, obtenus ensemble avec les saponines de *C. bancoensis* ont été évaluées (Beddos, 2013)

Deux nouvelles saponines furent isolées par Moharram et al., (2007), à partir de feuilles de *Dammarane ombet*. A une dose de 30 mg/kg, la fraction riche en saponines de ces feuilles a montré des activités analgésique et anti-inflammatoire significatives, tandis qu'à la même dose, aucune activité antiulcéreuse n'a été notée. Liu et al. (2004) ont observé que la résine de *Dammarane cochinchinensis* et loureirin B pouvaient réduire les seuils de tension des courants tétrodontoxine sensible (TTX-S) sodiques selon la dose, ce qui expliquerait l'effet analgésique. Plus tard, Liu et al. (2005) ont étudié les effets de la résine de sang de dragon et sa composante, loreirin B sur la tétrodontoxine sensible (TTX-S) et résistante (TTX-R) des courants sodium dans le ganglion trijumeau (TG) des neurones, en utilisant la technique de patch-clamp de la cellule entière et ont constaté que le sang-dragon et loureirin B supprimaient deux types de pics de courants de sodium en fonction de la dose (Chudzik et al., 2015).

Tableau III : Principaux triterpènes d'intérêt thérapeutique

Dénomination	Sources	Indications
Acide ursolique	<i>Arctostaphylos uva ursi</i> (Ericacée)	Anti-tumoral
		Hépatoprotecteur
		Anti-ulcéreux
		Anti-hypertenseur
		Anti-diabétique
		Anti-inflammatoire
Acide oléanolique	<i>Syzygium aromaticum</i> (Mirtacée)	Anti-tumoral
		Hépatoprotecteur
		antioxydant
		Anti-diabétique
		Anti-inflammatoire
		Antipaludéen
		Antibactérien
		Anti-tumoral
Acide bétulinique	<i>Cornus florida</i>	Hépatoprotecteur
		Anti-diabétique
		Anti-inflammatoire
		Antipaludéen
		Immunomodulateur

De nombreuses autres propriétés de composés triterpéniques ont été décrites. Il s'agit essentiellement de leur activité anticancéreuse, anti-oxydante, antivirale, antibactérienne et antifongique. Pour le cas particulier du cancer, il a été mis en évidence la capacité des triterpènes à induire une apoptose des cellules cancéreuses, de façon plus ou moins sélective. Ainsi, ils pourront servir de traitement alternatif et de prévention de nombreuses formes de tumeurs (Dioum et al., 2013).

**DEUXIEME PARTIE : ESSAIS
PHARMACOLOGIQUES DE TRITERPENOIDES
DES TUBERCULES DE *RAPHIONACME VIGNEI*.**

I. MATÉRIEL ET MÉTHODES

I.1. Matériel

I.1.1. Outils pharmacologiques

Ce sont des molécules de structures triterpéniques codées sous l'appellation DDQ2 ; DDQ3 ; DDQ4 ; DDQ5 et DDQ6. Ces molécules proviennent du Laboratoire de Chimie et Physique des matériaux de l'Université Assane SECK de Ziguinchor. **(Figure 4).**

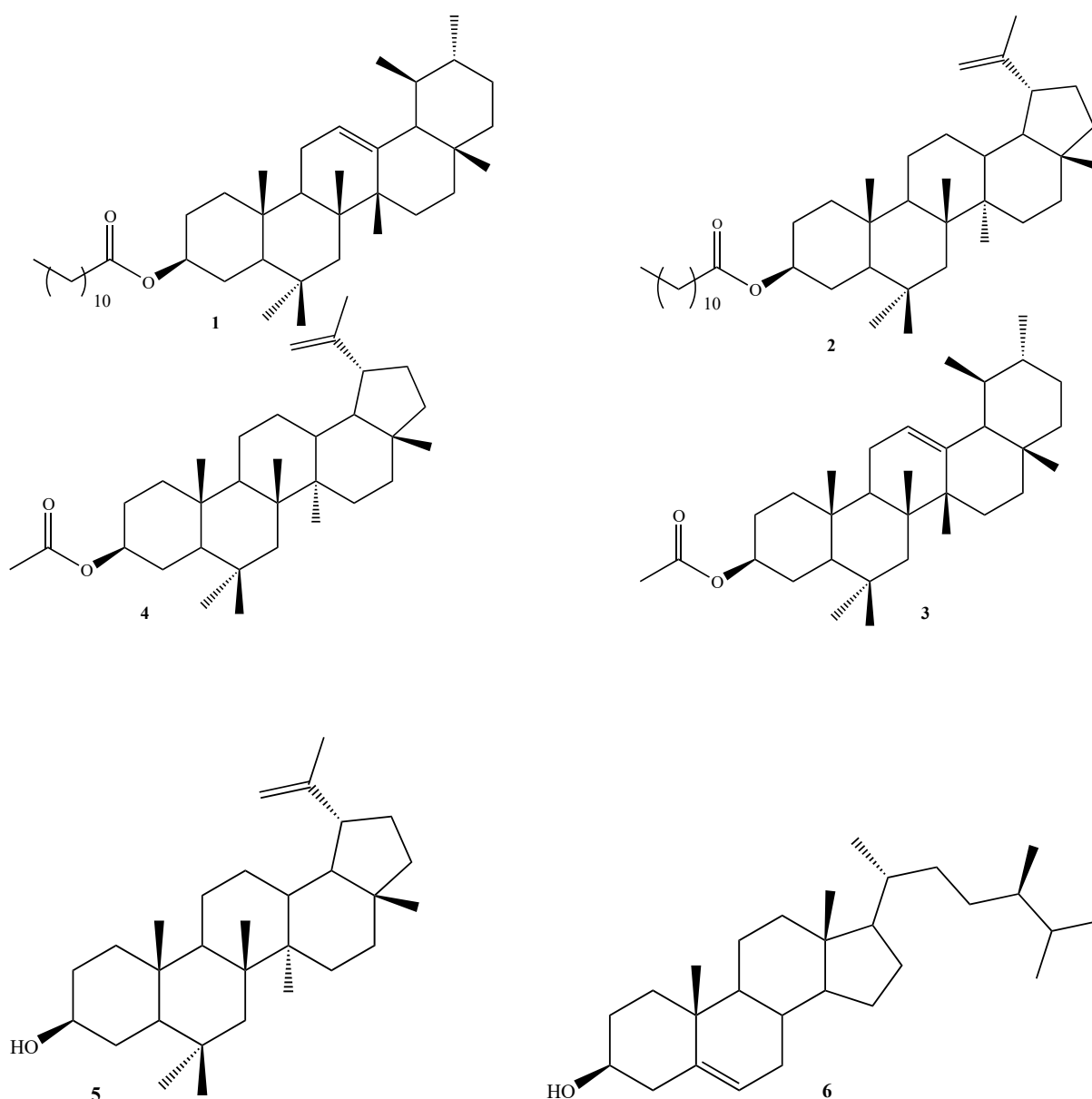


Figure 4 : Structures chimiques des triterpénoides : 1 (DDQ1) ; 2 (DDQ2) ; 3 (DDQ3) ; 4 (DDQ4) ; 5 (DDQ5) ; 6 (DDQ6)

I.1.2. Matériel et Réactifs de laboratoire

Matériel

Le matériel utilisé comprend :

- Balance électronique de précision, type ORMA model bc (poids maximal : 100 g)
- Balance monoplateau de type Mettler model 2476 (poids maximal : 2000 g)
- Eprouvettes (10 ; 1000 ml), bécher (100 et 400 ml)
- Pinces et spatules
- Pied à coulisses – digital (0 à 150 mm)
- Mortiers et pilons.

❖ Réactifs de laboratoire

- Acide acétique à 3 % dans l'eau physiologique
- Solution de carraghénine à 1 % dans l'eau physiologique
- Eau distillée
- Tween 80

I.1.3. Matériel Animal

Le matériel animal utilisé pour les activités anti-inflammatoire et analgésique, est constitué de rats de souche Wistar de poids moyen compris entre 120 – 200 g. L'étude de l'activité analgésique a été réalisée chez des souris albinos mâles et femelles de poids moyen de 41,06 g. Les rats sont issus de l'élevage de l'animalerie du Service de Pharmacologie de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie (FMPO). Les souris proviennent de l'Institut Pasteur de Dakar.

I.2. Méthodes

I.2.1. Etudes pharmacologiques

I.2.1.1. Œdème de la patte de rat induit par la carraghénine

L'activité anti-inflammatoire a été évaluée *in vivo*, par la méthode de l'œdème de la patte de rat induit par la carraghénine 1 % (Winter CA., 1962). Les rats ont été repartis en lots de 5 ; à raison d'un lot par dose administrée. Ils ont été ensuite mis à jeun 15 heures avant l'expérimentation.

- Contrôle : Eau physiologique (10 ml/kg, *per os*)
- Acide acétylsalicylique (1 mg/kg, *per os* et 10 mg/kg, *per os*)
- DDQ2 (1 mg/kg, 3 mg/kg et 10 mg/kg, *per os*)

- DDQ3 (1 mg/kg, 3 mg/kg et 10 mg/kg, *per os*)
- DDQ4 (1 mg/kg, 3 mg/kg et 10 mg/kg, *per os*)
- DDQ5 (1 mg/kg, 3 mg/kg, *per os*)
- DDQ6 (1 mg/kg, 3 mg/kg, *per os*)

Pour chaque rat, l'épaisseur de la patte postérieure gauche a été mesurée à l'aide d'un pied à coulisses digital, avant l'administration des différents traitements par gavage (**Figure 5**).



Figure 5 : Pied à coulisses Digital Caliper (150 mm)

Une injection de 100 µl d'une solution de carraghénine à 1 % dans le coussinet plantaire de la patte postérieure gauche du rat a été effectuée 1h après gavage du produit à tester. Les épaisseurs obtenues, ont été mesurées toutes les heures pendant 5 heures à l'aide d'un pied à coulisses (**Figure 6**).

L'importance de l'œdème a été appréciée par la détermination de la moyenne du pourcentage d'augmentation (% AUG) de l'épaisseur de la patte de rat suivant la formule :

$$AUG \% = \frac{EP_h - EP_0}{EP_0} \times 100$$

Avec : **EP_h** = épaisseur de la patte de rat au temps T.

EP₀ = épaisseur initiale de la patte de rat

❖ Description du pied à coulisses digital

Le pied à coulisses est un appareil qui permet de mesurer l'épaisseur de la patte de rat. Il est composé essentiellement d'une règle fixe graduée, munie d'une tête comportant une face plate correspondant à la position de référence 0, et un curseur, muni d'une tête présentant une surface plate en opposition avec la face de référence.

La lecture dimensionnelle s'effectue à l'aide d'un afficheur à cristaux liquides, monté sur la partie coulissante des pieds à coulisses numériques. Ce type de technologie permet une mise à

zéro (référence) du curseur pour n'importe quelle localisation des becs mobiles, et permet un enregistrement informatique *via* une prise RS-232 pour la réalisation éventuelle de contrôle statistique.

I.2.1.2. Test de Douleur à l'acide acétique

L'activité analgésique a été évaluée *in vivo* chez la souris, avec le modèle de douleur à l'acide acétique à 3 % (Koster, 1959). Les souris ont été réparties en lots. Elles ont été ensuite mises à jeun 15 heures avant l'expérimentation. Les différentes solutions ont été administrées (n= 4).

- Contrôle : Eau physiologique (10 ml/kg, *per os*)
- Acide acétylsalicylique (1mg/kg, 3 mg/kg et 10 mg/kg, *per os*)
- DDQ2 (1mg/kg et 3 mg/kg, *per os*)
- DDQ3 (1 mg/kg et 3 mg/kg, *per os*)
- DDQ4 (1mg/kg, 3 mg/kg et 10 mg/kg, *per os*)

Une injection intrapéritonéale d'une solution d'acide acétique à 3 % à la dose de 10 ml/kg a été effectuée une heure après gavage du produit à tester. La sensibilité à la douleur a été évaluée par le nombre de contorsions décompté pendant 30 min après l'apparition de la première réaction.

I.2.1.3. Test de la plaque chauffante "Hot plate test"

L'activité analgésique d'origine central a été évaluée chez le rat, avec le test de stimulation thermique de la queue, décrit par Zakaria et al.,(2007). Les rats ont été répartis en lots et mis à jeun 12 heures avant l'expérimentation. Les traitements ont été administrés par voie intrapéritonéale:

- Lot 1 : Contrôle physiologique, (1 ml/kg, ip);
- Lot 2 : Morphine (1 mg/kg, ip);
- Lot 3 : AAS (100 mg/kg, ip);
- Lots 4 et 5 : DDQ2 (1 mg/kg, ip) et DDQ4 (1 mg/kg, ip)

La sensibilité à la douleur a été évaluée par la mesure du temps de latence, du retrait de la queue du rat. Les mesures ont été effectuées à T0; T30 min et T60 min.

I.2.1.4. Analyses statistiques

Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm erreur standard à la moyenne (ESM). Le test de Student a été utilisé pour mettre en évidence l'existence d'une différence significative avec un seuil de significativité $p < 0,05$. n=5 ou n= 4 est le nombre d'expériences dans chaque groupe.

II. RÉSULTATS

II.1. Résultats de l'activité anti-inflammatoire

II.1.1. Administration de l'eau physiologique (10 ml / kg, *per os*) et de l'acide acétylsalicylique (AAS) (10 mg/kg, *per os*)

L'administration de 100 μ l d'une solution de carraghénine à 1 % dans le coussinet plantaire de la patte gauche du rat, induit un œdème inflammatoire, qui se traduit par une augmentation de l'épaisseur de la patte. Le pourcentage de variations de l'épaisseur de la patte est de $34,39 \pm 8,81$; $67,77 \pm 6,79$ et $92,72 \pm 6,05$ (n= 5), respectivement aux temps T1h, T3h et T5h après administration de la carraghénine (**Tableau IV**).

Une administration de 10 mg/kg *per os* de l'AAS prévient de façon significative le développement de l'œdème inflammatoire induit par la carraghénine. La variation de l'œdème inflammatoire de la patte est $21,79 \pm 2,27$; $33,77 \pm 7,08$; $30,96 \pm 7,25$, respectivement aux temps T1h, T3h et T5h (**Tableau V**).

II.1.2. Activité anti-inflammatoire des molécules de structures triterpénoïdes

❖ Administration *per os* de DDQ2 (1, 3 et 10 mg/kg).

A la dose de 1 mg/kg *per os*, DDQ2 prévient de façon significative l'œdème inflammatoire à la carraghénine. En effet, les variations de l'épaisseur de la patte sont $30,62 \pm 3,80$ % ; $33,68 \pm 3,38$ % et $45,02 \pm 4,87$ % respectivement aux temps T1h, T3h et T5h. Entre 1 et 3 mg/kg, la prévention de l'œdème inflammatoire est dépendante de la dose. Toutefois, à la dose de 10 mg/kg, on note une tendance vers une baisse de l'activité antiinflammatoire. (**Tableau VI, VII et VIII, Figure 6**).

❖ Administration *per os* de DDQ3 (1, 3 et 10 mg/kg, *per os*)

DDQ3 prévient de façon dépendante de la dose l'œdème inflammatoire à la carraghénine, entre 1 et 3 mg/kg, *per os*. Au bout de 5 heures, les variations de l'œdème sont respectivement, $55,87 \pm 6,62$ % et $35,73 \pm 3,59$ % vs $92,72 \pm 6,62$ % dans le groupe contrôle. Toutefois, la prévention de l'œdème inflammatoire est moins importante à la dose de 10 mg/kg, *per os*. A cette dose, la variation de l'œdème inflammatoire est de $50,47 \pm 4,74$ % (**Tableau IX, X et XI, Figure 7**).

❖ **Administration *per os* de DDQ4 (1, 3 et 10 mg/kg)**

DDQ4 induit une prévention de l'œdème inflammatoire de façon dépendante de la dose. En effet, aux doses de 1, 3 et 10 mg/kg *per os*, les variations de l'œdème inflammatoire sont respectivement $70,74 \pm 9,14 \%$, $39,91 \pm 3,15 \%$ et $35,30 \pm 4,71 \%$ vs $92,72 \pm 6,05$ dans le groupe contrôle (**Tableau XII, XIII et XIV, Figure 8**).

❖ **Administration *per os* de DDQ5 (1 et 3 mg/kg, *per os*)**

L'activité anti-inflammatoire de DDQ5 *per os*, est moins importante que celles précédemment observées précédemment avec DDQ2, DDQ3 et DDQ4. A 1 et 3 mg/kg, les variations de l'œdème inflammatoire sont respectivement $52,35 \pm 6,22 \%$ et $42,18 \pm 3,41 \%$ (**Tableau XV et XVI, Figure 9**).

❖ **Administration *per os* de DDQ6 (1 et 3 mg/kg)**

Des résultats similaires à ceux de DDQ5 ont été observés avec DDQ6. Les variations de l'œdème inflammatoire à 1 et 3 mg/kg sont respectivement $43,22 \pm 5,73 \%$ et $41,96 \pm 4,64 \%$ (**Tableau XVII et XVIII, Figure 10**).

Tableau IV : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de l'eau physiologique (10 ml/kg, *per os*)

N° Rat	Poids (g)	E ₀ (mm)	E _{1h} (mm)	%AUG ₁	E _{2h} (mm)	%AUG ₂	E _{3h} (mm)	%AUG ₃	E _{4h} (mm)	%AUG ₄	E _{5h} (mm)	%AUG ₅
R1	236	4,54	5,38	18,50	6,74	48,46	7,3	60,79	7,99	75,99	8,48	86,78
R2	190	4,23	6,7	58,39	7,13	68,56	7,37	74,23	8,58	102,84	8,52	101,42
R3	222	4,27	5,87	37,47	6,29	47,31	7,13	66,98	8,21	92,27	8,37	96,02
R4	245	4,83	5,35	10,77	6,59	36,44	7,15	48,03	8,24	70,60	8,33	72,46
R5	155	3,48	5,11	46,84	5,66	62,64	6,57	88,79	7,17	106,03	7,2	106,90
Moyenne (%)				34,39		52,68		67,77		89,55		92,72
ESM				8,81		5,75		6,79		7,07		6,05

Tableau V : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de l'AAS (10 mg/kg, *per os*)

N° Rat	Poids (g)	E ₀ (mm)	E _{1h} (mm)	%AUG ₁	E _{2h} (mm)	%AUG ₂	E _{3h} (mm)	%AUG ₃	E _{4h} (mm)	%AUG ₄	E _{5h} (mm)	%AUG ₅
R1	165	4,68	5,47	16,88	5,13	9,62	5,09	8,76	4,96	5,98	4,81	2,78
R2	199	4,28	5,07	18,46	5,23	22,20	6,16	43,93	5,84	36,45	5,98	39,72
R3	175	4,07	5,00	22,85	5,25	28,99	5,31	30,47	5,56	36,61	5,44	33,66
R4	160	4,13	4,99	20,82	5,49	32,93	5,61	35,84	5,78	39,95	5,59	35,35
R5	153	3,81	4,95	29,92	5,27	38,32	5,71	49,87	5,5	44,36	5,46	43,31
Moyenne (%)				21,79		26,41		33,77		32,67		30,96
ESM				2,27		4,95		7,08		6,82		7,25

Tableau VI : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ2 (1 mg/kg, *per os*)

N°	Poids (g)	D0 (mm)	D1h (mm)	%AUG1	D2h (mm)	%AUG2	D3h (mm)	%AUG3	D4h (mm)	%AUG4	D5h (mm)	%AUG5
R1	155	3,87	5,48	41,60	5,10	31,78	5,50	42,12	5,22	34,88	5,88	51,94
R2	170	4,01	5,44	35,66	5,09	26,93	5,19	29,43	5,72	42,64	5,74	43,14
R3	160	4,17	5,05	21,10	5,45	30,70	5,18	24,22	5,49	31,65	5,46	30,94
R4	130	3,93	4,85	23,41	5,14	30,79	5,19	32,06	5,49	39,69	5,50	39,95
R5	130	3,77	4,95	31,30	5,26	39,52	5,30	40,58	5,86	55,44	6,00	59,15
Moyenne (%)				30,62		31,94		33,68		40,86		45,02
ESM				3,80		2,07		3,38		4,11		4,87

Tableau VII : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ2 (3 mg/kg, *per os*)

N°	Poids (g)	D0 (mm)	D1h (mm)	%AUG1	D2h (mm)	%AUG2	D3h (mm)	%AUG3	D4h (mm)	%AUG4	D5h (mm)	%AUG5
R1	150	4,33	4,90	13,16	5,30	22,40	5,39	24,48	5,88	35,80	5,72	32,10
R2	143	4,14	4,94	19,32	5,33	28,74	5,32	28,50	5,42	30,92	5,76	39,13
R3	170	4,32	4,96	14,81	5,30	22,69	5,38	24,54	5,33	23,38	5,61	29,86
R4	154	4,51	4,63	2,66	5,41	19,96	5,47	21,29	5,93	31,49	6,81	51,00
R5	178	4,56	5,24	14,91	5,30	16,23	5,56	21,93	5,76	26,32	6,30	38,16
Moyenne (%)				12,98		22,00		24,15		29,58		38,05
ESM				2,77		2,04		1,27		2,16		3,68

Tableau VIII : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ2 (10 mg/kg, *per os*)

N°	Poids (g)	D0 (mm)	D1h (mm)	%AUG1	D2h (mm)	%AUG2	D3h (mm)	%AUG3	D4h (mm)	%AUG4	D5h (mm)	%AUG5
R1	125	4,08	5,08	24,51	4,55	11,52	4,60	12,75	4,72	15,69	5,19	27,21
R2	158	4,14	5,22	26,09	5,39	30,19	5,32	28,50	5,97	44,20	5,57	34,54
R3	170	4,01	6,08	51,62	6,57	63,84	6,75	68,33	7,09	76,81	7,03	75,31
R4	199	4,24	5,43	28,07	5,94	40,09	5,85	37,97	6,49	53,07	6,22	46,70
R5	125	3,65	4,45	21,92	5,61	53,70	5,49	50,41	6,21	70,14	5,39	47,67
Moyenne (%)				30,44		39,87		39,59		51,98		46,29
ESM				5,39		9,12		9,46		10,78		8,21

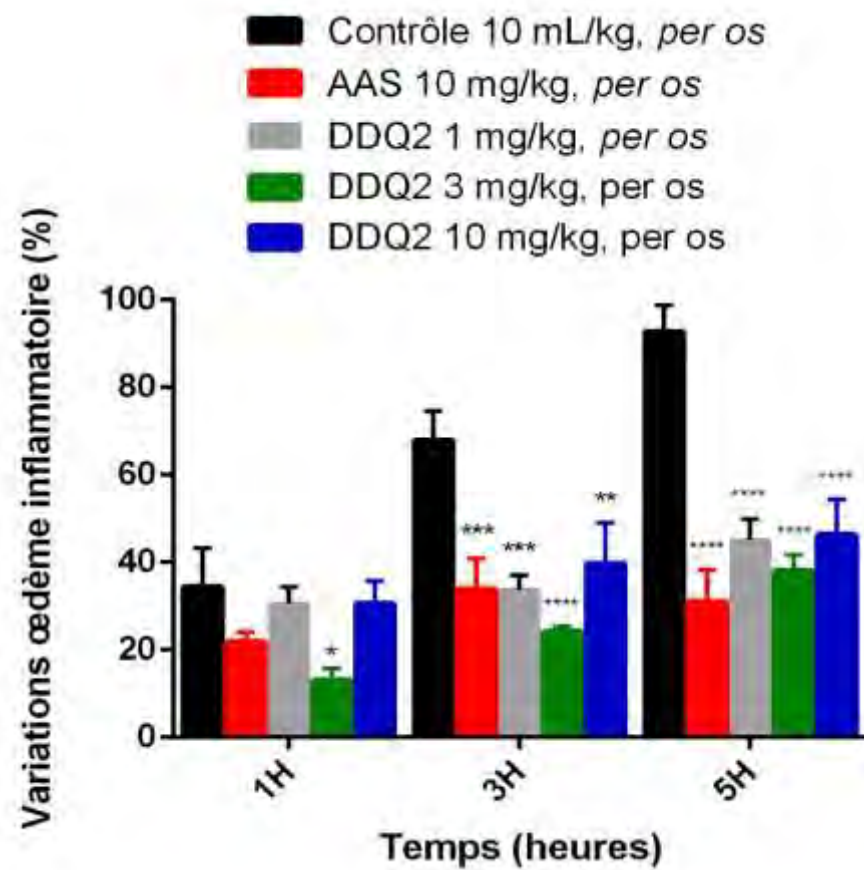


Figure 6 : Activité anti-inflammatoire de DDQ2. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$; **** $p < 0,00001$, *versus* contrôle ; $n=5$.

Tableau IX : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ3 (1 mg/kg, *per os*)

N°	Poids (g)	D0 (mm)	D1h (mm)	%AUG1	D2h (mm)	%AUG2	D3h (mm)	%AUG3	D4h (mm)	%AUG4	D5h (mm)	%AUG5
R1	135	3,72	4,97	33,60	5,34	43,55	5,24	40,86	5,55	49,19	5,55	49,19
R2	170	3,19	4,82	51,10	5,11	60,19	5,79	81,50	5,59	75,24	5,75	80,25
R3	135	3,82	4,51	18,06	4,18	9,42	5,02	31,41	5,32	39,27	5,46	42,93
R4	135	3,20	4,38	36,88	4,49	40,31	4,94	54,38	5,07	58,44	4,74	48,13
R5	150	3,45	4,69	35,94	4,65	34,78	5,16	49,57	5,66	64,06	5,48	58,84
Moyenne (%)				35,12		37,65		51,54		57,24		55,87
ESM				5,25		8,23		8,45		6,16		6,62

Tableau X : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ3 (3 mg/kg, *per os*)

N°	Poids (g)	D0 (mm)	D1h (mm)	%AUG1	D2h (mm)	%AUG2	D3h (mm)	%AUG3	D4h (mm)	%AUG4	D5h (mm)	%AUG5
R1	145	4,07	5,10	25,31	4,74	16,46	4,54	11,55	4,97	22,11	5,00	22,85
R2	152	4,44	4,67	5,18	5,00	12,61	4,90	10,36	5,40	21,62	5,98	34,68
R3	150	4,16	4,38	5,29	4,55	9,37	4,98	19,71	5,69	36,78	5,81	39,66
R4	163	4,36	4,83	10,78	5,43	24,54	4,83	10,78	5,61	28,67	6,29	44,27
R5	163	4,17	4,78	14,63	5,01	20,14	4,79	14,87	5,32	27,58	5,72	37,17
Moyenne (%)				12,24		16,63		13,45		27,35		35,73
ESM				3,72		2,68		1,75		2,75		3,59

Tableau XI : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ3 (10 mg/kg, *per os*)

N°	Poids (g)	D0 (mm)	D1h (mm)	%AUG1	D2h (mm)	%AUG2	D3h (mm)	%AUG3	D4h (mm)	%AUG4	D5h (mm)	%AUG5
R1	137	4,08	4,77	16,91	5,15	26,23	5,30	29,90	5,94	45,59	5,50	34,80
R2	145	4,18	5,11	22,25	6,14	46,89	6,19	48,09	6,42	53,59	6,61	58,13
R3	157	4,00	4,99	24,75	6,32	58,00	6,33	58,25	6,27	56,75	6,40	60,00
R4	146	4,19	5,2	24,11	5,94	41,77	5,87	40,10	6,02	43,68	6,49	54,89
R5	120	4,02	4,84	20,40	5,23	30,10	5,39	34,08	5,35	33,08	5,81	44,53
Moyenne (%)				21,68		40,60		42,08		46,54		50,47
ESM				1,41		5,75		5,07		4,15		4,74

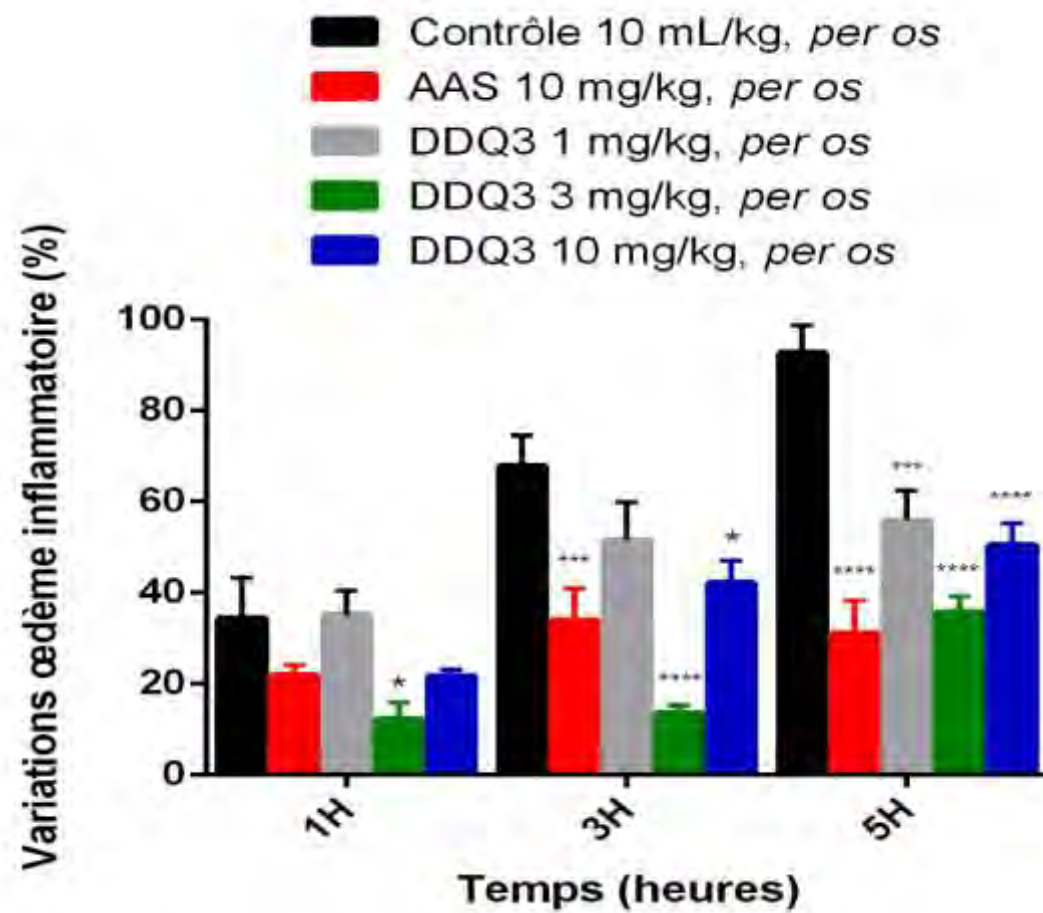


Figure 7 : Activité anti-inflammatoire de DDQ3 ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$; **** $p < 0,00001$, *versus* contrôle; $n=5$.

Tableau XII : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ4 (1 mg/kg, *per os*)

N°	Poids (g)	D0 (mm)	D1h (mm)	%AUG1	D2h (mm)	%AUG2	D3h (mm)	%AUG3	D4h (mm)	%AUG4	D5h (mm)	%AUG5
R1	120	3,33	4,76	42,94	5,08	52,55	4,77	43,24	4,99	49,85	4,95	48,65
R2	140	3,20	5,10	59,38	5,57	74,06	6,01	87,81	6,24	95,00	6,24	95,00
R3	195	4,87	5,20	6,78	5,88	20,74	6,64	36,34	6,84	40,45	7,43	52,57
R4	130	3,45	5,26	52,46	5,92	71,59	5,61	62,61	6,28	82,03	6,45	86,96
R5	135	3,26	5,16	58,28	5,41	65,95	5,44	66,87	5,43	66,56	5,56	70,55
Moyenne (%)				43,97		56,98		59,38		66,78		70,74
ESM				9,74		9,80		9,13		10,02		9,14

Tableau XIII : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ4 (3 mg/kg, *per os*)

N°	Poids (g)	D0 (mm)	D1h (mm)	%AUG1	D2h (mm)	%AUG2	D3h (mm)	%AUG3	D4h (mm)	%AUG4	D5h (mm)	%AUG5
R1	155	4,49	5,52	22,94	5,93	32,07	5,80	29,18	6,04	34,52	6,38	42,09
R2	195	4,52	5,48	21,24	5,25	16,15	5,90	30,53	5,83	28,98	5,87	29,87
R3	155	4,07	5,42	33,17	5,92	45,45	5,94	45,95	6,02	47,91	5,95	46,19
R4	175	4,15	5,55	33,73	5,68	36,87	6,02	45,06	6,52	57,11	6,05	45,78
R5	190	4,63	5,75	24,19	5,88	27,00	6,15	32,83	6,57	41,90	6,28	35,64
Moyenne (%)				27,05		31,51		36,71		42,08		39,91
ESM				2,65		4,90		3,64		4,94		3,15

Tableau XIV : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ4 (10 mg/kg, *per os*)

N°	Poids (g)	D0 (mm)	D1h (mm)	%AUG1	D2h (mm)	%AUG2	D3h (mm)	%AUG3	D4h (mm)	%AUG4	D5h (mm)	%AUG5
R1	146	4,24	5,46	28,77	5,22	23,11	5,49	29,48	6,21	46,46	6,23	46,93
R2	160	4,41	5,43	23,13	4,83	9,52	5,24	18,82	5,93	34,47	5,92	34,24
R3	159	4,11	5,15	25,30	4,84	17,76	4,86	18,25	5,04	22,63	5,00	21,65
R4	120	3,57	4,61	29,13	4,72	32,21	4,19	17,37	5,33	49,30	4,94	38,38
M %AUG				29,08		27,04		25,63		42,64		35,30
SEM				2,74		7,37		5,15		6,48		4,71

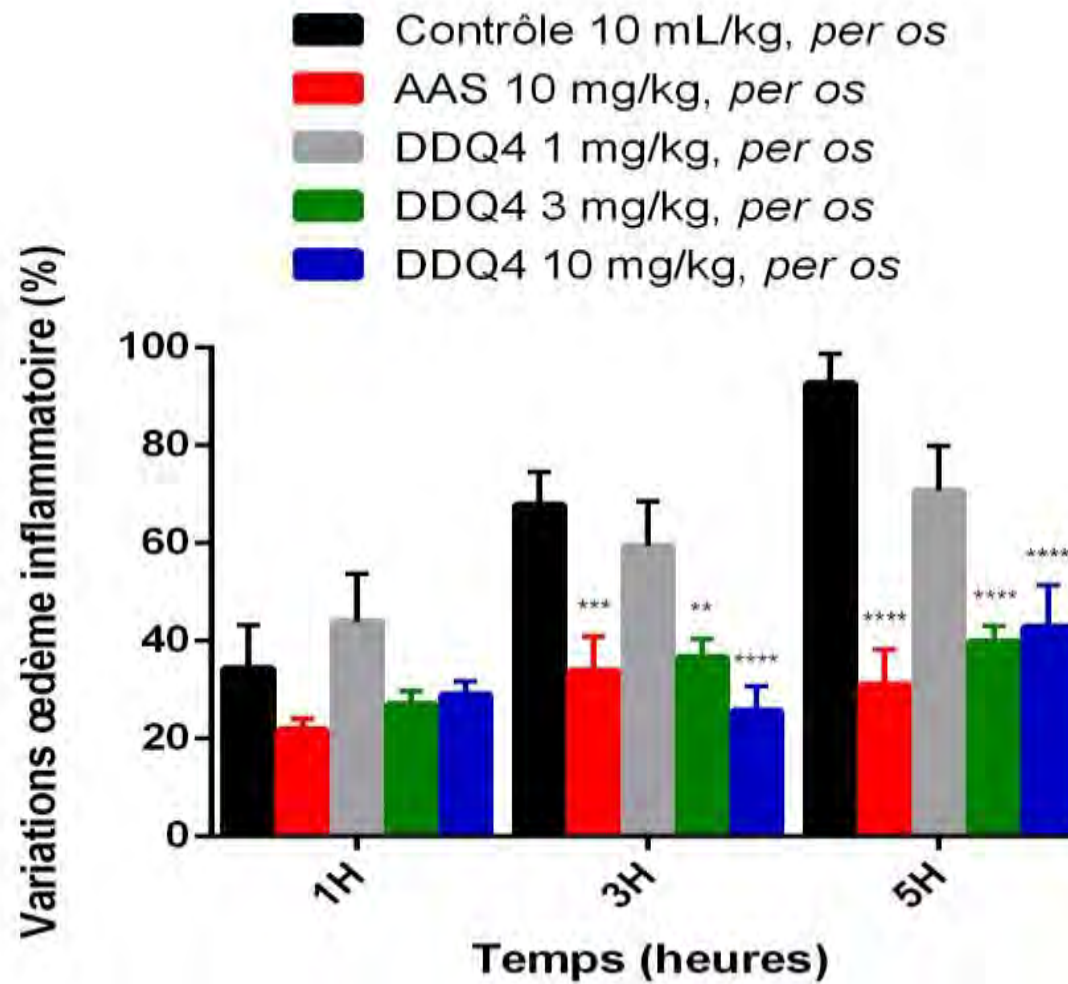


Figure 8 : Activité anti-inflammatoire de DDQ4 ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$; **** $p < 0,00001$, *versus* contrôle; $n=5$, $n=4$.

Tableau XV : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ5 (1 mg/kg, *per os*)

N°	Poids (g)	D0 (mm)	D1h (mm)	%AUG1	D2h (mm)	%AUG2	D3h (mm)	%AUG3	D4h (mm)	%AUG4	D5h (mm)	%AUG5
R1	168	4,68	5,15	10,04	6,31	34,83	6,12	30,77	6,43	37,39	6,17	31,84
R2	188	4,45	5,76	29,44	6,09	36,85	6,31	41,80	6,45	44,94	6,97	56,63
R3	187	4,52	5,62	24,34	6,62	46,46	6,70	48,23	7,02	55,31	7,66	69,47
R4	142	4,41	5,56	26,08	5,69	29,02	5,85	32,65	6,55	48,53	6,90	56,46
R5	149	4,31	5,66	31,32	6,49	50,58	5,27	22,27	5,79	34,34	6,35	47,33
Moyenne (%)				24,24		39,55		35,14		44,10		52,35
ESM				3,76		3,94		4,51		3,78		6,22

Tableau XVI : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ5 (3 mg/kg, *per os*)

N°	Poids (g)	D0 (mm)	D1h (mm)	%AUG1	D2h (mm)	%AUG2	D3h (mm)	%AUG3	D4h (mm)	%AUG4	D5h (mm)	%AUG5
R1	200	4,81	5,46	13,51	5,75	19,54	6,02	25,16	6,44	33,89	6,76	40,54
R2	195	4,59	5,74	25,05	5,47	19,17	5,95	29,63	6,38	39,00	6,44	40,31
R3	160	4,53	5,52	21,85	5,69	25,61	5,86	29,36	5,98	32,01	6,35	40,18
R4	160	4,66	5,28	13,30	5,70	22,32	6,02	29,18	6,67	43,13	6,28	34,76
R5	170	4,21	5,29	25,65	5,83	38,48	6,08	44,42	6,58	56,29	6,53	55,11
Moyenne (%)				19,88		25,02		31,55		40,86		42,18
ESM				2,72		3,56		3,32		4,32		3,41

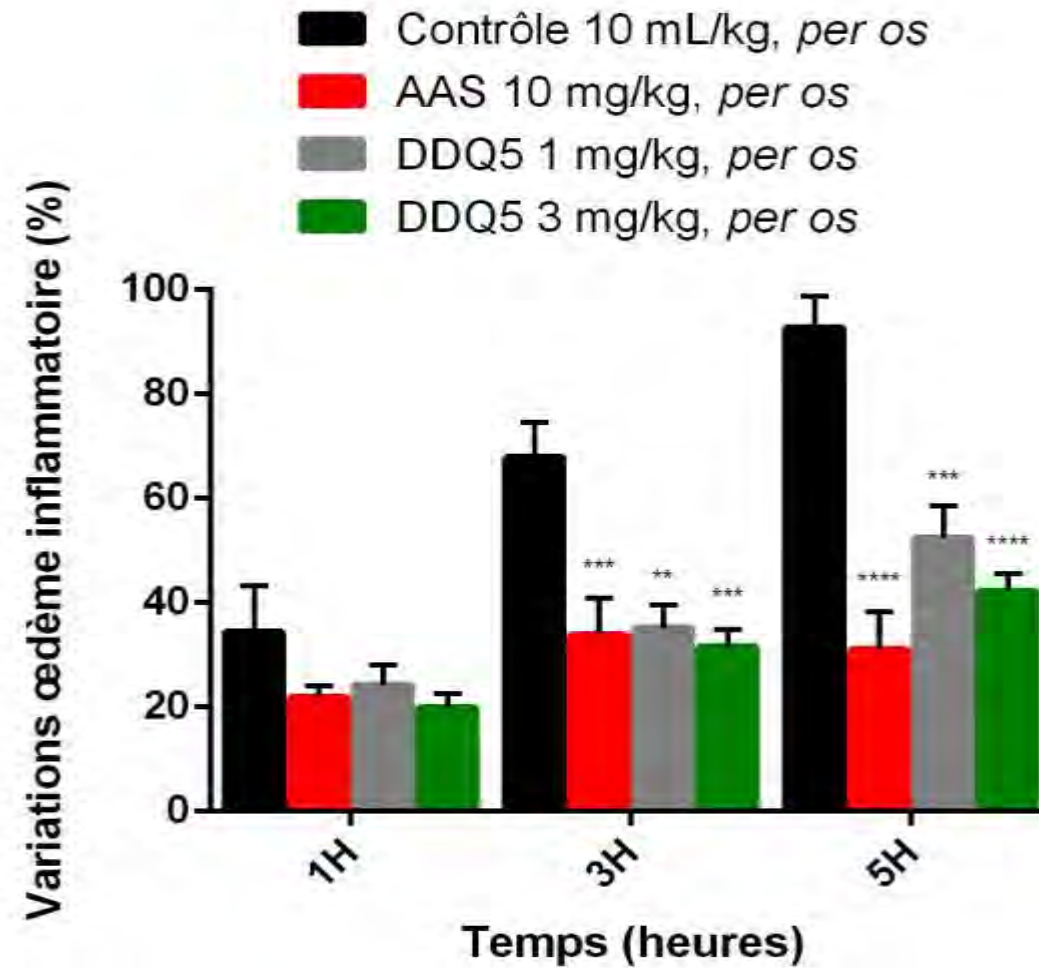


Figure 9 : Activité anti-inflammatoire de DDQ5 ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$; **** $p < 0,00001$, *versus* contrôle; $n=5$.

Tableau XVII : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ6 (1 mg/kg, *per os*)

N°	Poids (g)	D0 (mm)	D1h (mm)	%AUG1	D2h (mm)	%AUG2	D3h (mm)	%AUG3	D4h (mm)	%AUG4	D5h (mm)	%AUG5
R1	128	4,18	4,48	7,18	4,91	17,46	5,20	24,40	5,41	29,43	5,25	25,60
R2	137	4,31	5,45	26,45	5,68	31,79	5,90	36,89	6,49	50,58	6,28	45,71
R3	150	4,29	5,15	20,05	5,19	20,98	5,87	36,83	6,41	49,42	6,92	61,31
R4	175	4,62	5,78	25,11	5,88	27,27	6,16	33,33	6,25	35,28	6,65	43,94
R5	120	4,22	5,17	22,51	5,48	29,86	5,89	39,57	5,72	35,55	5,89	39,57
Moyenne (%)				20,26		25,47		34,21		40,05		43,22
ESM				3,45		2,71		2,64		4,21		5,73

Tableau XVIII : Variations de l'œdème aigu de la patte de rat après administration de DDQ6 (3 mg/kg, *per os*)

N°	Poids (g)	D0 (mm)	D1h (mm)	%AUG1	D2h (mm)	%AUG2	D3h (mm)	%AUG3	D4h (mm)	%AUG4	D5h (mm)	%AUG5
R1	135	4,28	4,83	12,85	5,58	30,37	5,75	34,35	5,90	37,85	6,14	43,46
R2	130	4,31	5,47	26,91	5,71	32,48	6,24	44,78	6,62	53,60	6,69	55,22
R3	120	4,20	4,85	15,48	4,91	16,90	5,25	25,00	6,00	42,86	6,00	42,86
R4	145	4,22	4,70	11,37	5,12	21,33	5,96	41,23	5,91	40,05	6,00	42,18
R5	120	4,18	4,56	9,09	5,27	26,08	5,68	35,89	5,92	41,63	5,27	26,08
Moyenne (%)				15,14		25,43		36,25		43,20		41,96
ESM				3,12		2,86		3,38		2,73		4,64

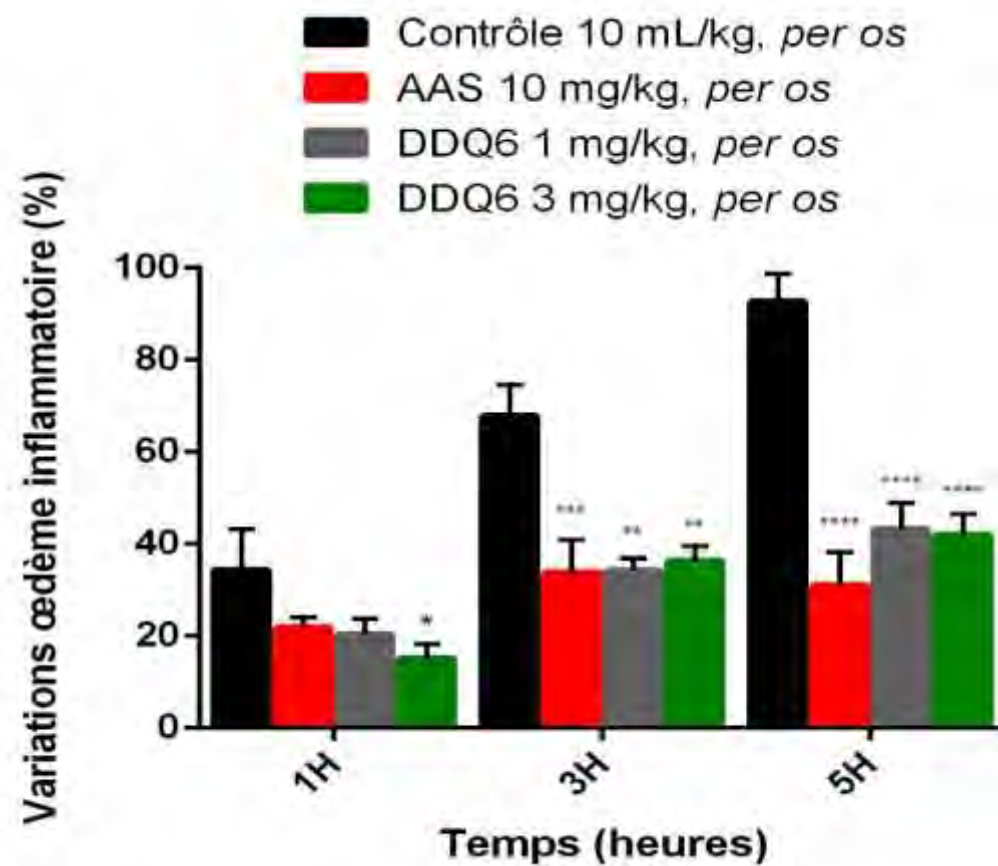


Figure 10 : Activité anti-inflammatoire de DDQ6 ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$; **** $p < 0,00001$, *versus* contrôle; $n=5$.

II.2. Résultats de l'activité analgésique

II.2.1. Administration de l'eau physiologique et de l'acide acétyl-salicylique (AAS)

❖ Induction de la douleur par l'acide acétique après administration *per os* de l'eau physiologique

L'injection intrapéritonéale (ip) d'une solution d'acide acétique à 3 %, après gavage des souris avec de l'eau physiologique (10 ml/kg, *per os*), induit une douleur qui se traduit par des contorsions. Le nombre de contorsions est $72,60 \pm 6,64$ (**Tableau XIX**).

❖ Prévention de la douleur après administration *per os* de l'acide acétylsalicylique (AAS)

L'AAS (100 mg/kg, *per os*) prévient la douleur induite par l'acide acétique. Le nombre de contorsions est significativement différent de celui du contrôle ($26,80 \pm 4,66$ versus $72,60 \pm 6,64$ ($P < 0,001$, $n = 5$) (**Tableau XX**).

II.2.2. Activité analgésique chez la souris de molécules triterpéniques de *R. vignei*

❖ Prévention de la douleur induite par l'acide acétique après administration de DDQ2 (1 et 3 mg/kg, *per os*)

L'injection ip d'acide acétique à 3 % après traitement par DDQ2 (1 et 3 mg/kg, *per os*) s'associe à une prévention de la douleur. En effet, à la dose de 1 et 3 mg/kg, le nombre de contorsions est respectivement $30 \pm 5,43$ et $40,25 \pm 3,75$ versus $72,60 \pm 6,64$ dans le groupe contrôle ($P < 0,001$, $n = 4$). (**Tableaux XXI, XXII et XXIII, Figure 11**)

❖ Prévention de la douleur induite par l'acide acétique après administration de DDQ3 (1 et 3 mg/kg, *per os*)

La prévention des contorsions après traitement par DDQ3 (1 et 3 mg/kg, *per os*) est moins importante que celle observée avec DDQ2 dans les mêmes conditions.

La prévention des contorsions reste toutefois significative vis-à-vis du groupe contrôle. (**Tableaux XXIV et XXV, Figure 11**)

❖ **Prévention de la douleur induite par l'acide acétique après administration de DDQ4 (300 µg/kg et 1 mg/kg, *per os*).**

DDQ4 prévient de façon dépendante de la dose, les contorsions induites chez la souris par l'acide acétique. En effet, à la dose de 300 µg/kg et 1 mg/kg *per os*, le nombre de contorsions est respectivement égal à $53,75 \pm 7,26$ et $28,25 \pm 5,48$. (Tableaux XXVI et XXVII, Figure 11).

❖ **Effet analgésique à action centrale de DDQ2 et DDQ4.**

Sur le modèle de la plaque chauffante, l'administration préalable de DDQ2 (1 mg /kg, ip) et DDQ4 (1 mg /kg, ip), s'associe à un allongement du temps de retrait de la queue de l'animal sur le faisceau thermique.

Des résultats identiques ont été obtenus avec la morphine administrée dans les mêmes conditions. Toutefois, le prétraitement des rats avec l'AAS (100 mg /kg, ip), un analgésique à action périphérique, ne s'associe pas à un allongement du temps de retrait de la queue. (Figure 12, 13 et 14)

Tableau XIX : Contorsions chez la souris après administration de l'eau physiologique (10 ml/kg, *per os*)

N° Souris	Poids (g)	Temps de latence (min)	Contorsions
S1	20	7,00	69,00
S2	21	7,00	82,00
S3	23	6,00	89,00
S4	21	5,00	73,00
S5	23	8,00	50,00
Moyenne (%)		6,60	72,60
ESM		0,51	6,64

Tableau XX: Effet analgésique chez la souris de l'AAS (100 mg/kg, *per os*)

N° Souris	Poids (g)	Temps de latence (min)	Contorsions
S1	20	7,00	12,00
S2	20	7,00	21,00
S3	21	9,00	34,00
S4	20	5,00	38,00
S5	20	5,00	29,00
Moyenne (%)		6,60	26,80
ESM		1,67	4,66

Tableau XXI : Effet analgésique chez la souris de DDQ2 (1 mg/kg, *per os*)

N° Souris	Poids (g)	Temps de latence (min)	Contorsions
S1	22	9,00	45,00
S2	25	10,00	19,00
S3	24	12,00	28,00
S4	25	11,00	28,00
Moyenne (%)		10,50	30,00
ESM		0,65	5,43

Tableau XXII : Effet analgésique chez la souris de DDQ2 (3 mg/kg, *per os*)

N° Souris	Poids (g)	Temps de latence (min)	Contorsions
S1	30	6,00	32,00
S2	43	7,00	38,00
S3	32	7,00	41,00
S4	35	5,00	50,00
Moyenne (%)		6,25	40,25
ESM		0,48	3,75

Tableau XXIII : Effet analgésique chez la souris de DDQ2 (10 mg/kg, *per os*)

N° Souris	Poids	Temps de latence (min)	Contorsion
S1	29	9,00	28,00
S2	31	10,00	3,00
S3	30	6,00	71,00
S4	30	8,00	39,00
Moyenne (%)		8,25	35,25
ESM		0,85	14,10

Tableau XXIV : Effet analgésique chez la souris de DDQ3 (1 mg/kg, *per os*)

N° Souris	Poids (g)	Temps de latence (min)	Contorsions
S1	21	6,00	34,00
S2	20	7,00	53,00
S3	21	8,00	63,00
S4	20	8,00	45,00
Moyenne (%)		7,25	48,75
ESM		0,41	5,32

Tableau XXV : Effet analgésique chez la souris de DDQ3 (3 mg/kg, *per os*).

N° Souris	Poids (g)	Temps de latence (min)	Contorsions
S1	22	6,00	51,00
S2	24	9,00	51,00
S3	24	7,00	41,00
S4	23	6,00	51,00
Moyenne (%)		7,00	48,50
ESM		0,71	2,50

Tableau XXVI : Effet analgésique chez la souris de DDQ4 (300 µg/kg, *per os*)

N° Souris	Poids (g)	Temps de latence (min)	Contorsions
S1	22	7,00	32,00
S2	21	4,00	62,00
S3	24	9,00	61,00
S4	20	6,00	60,00
Moyenne (%)		6,50	53,75
ESM		1,04	7,26

Tableau XXVII : Effet analgésique chez la souris de DDQ4 (1 mg/kg, *per os*)

N° Souris	Poids (g)	Temps latence (min)	Contorsions
S1	28	6,00	10,00
S2	28	6,00	29,00
S3	33	18,00	10,00
S4	34	5,00	64,00
Moyenne (%)		8,75	28,25
ESM		3,46	5,48

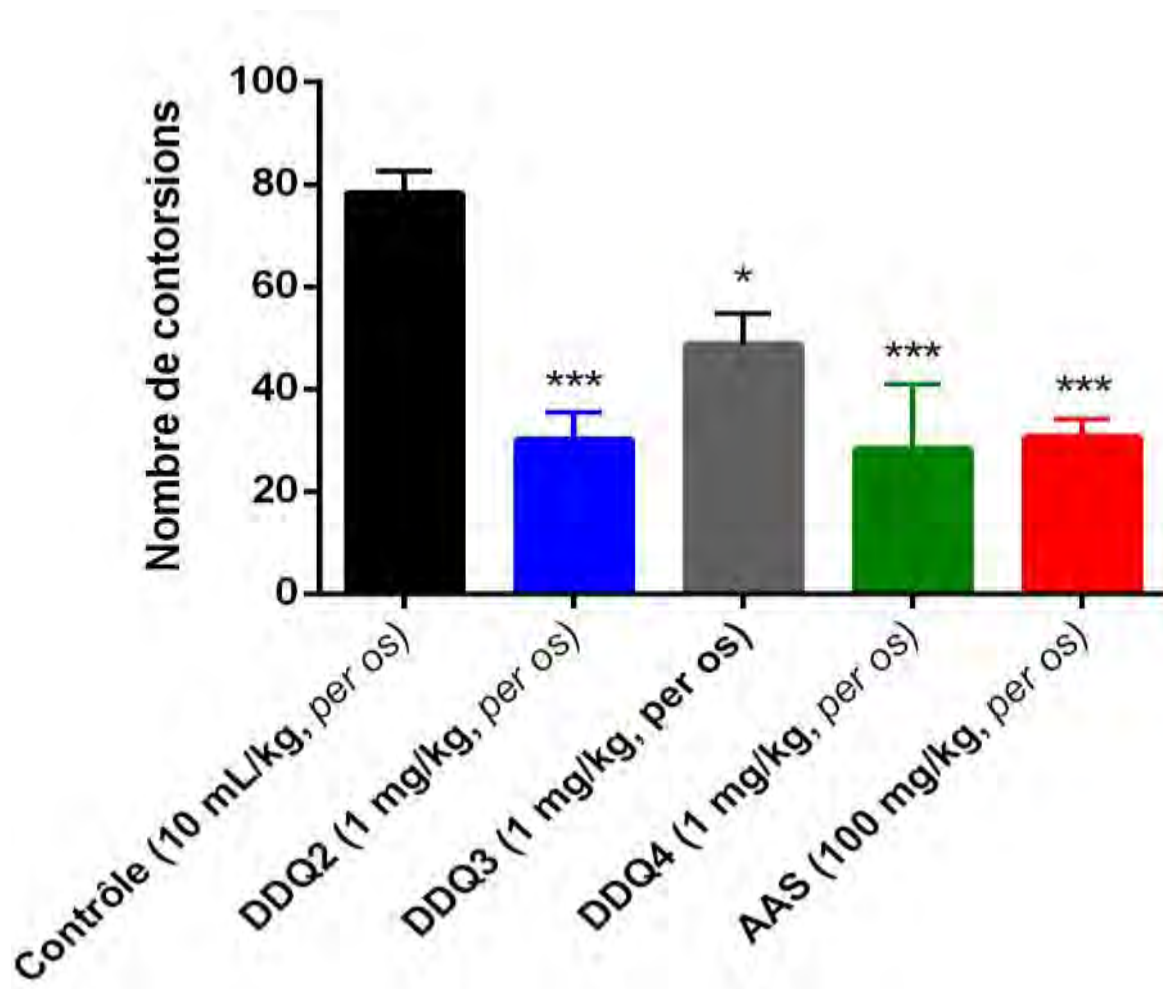


Figure 11 : Activité analgésique de DDQ2 ; DDQ3 et DDQ4 * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$; **** $p < 0,00001$, *versus* contrôle; $n=4$.

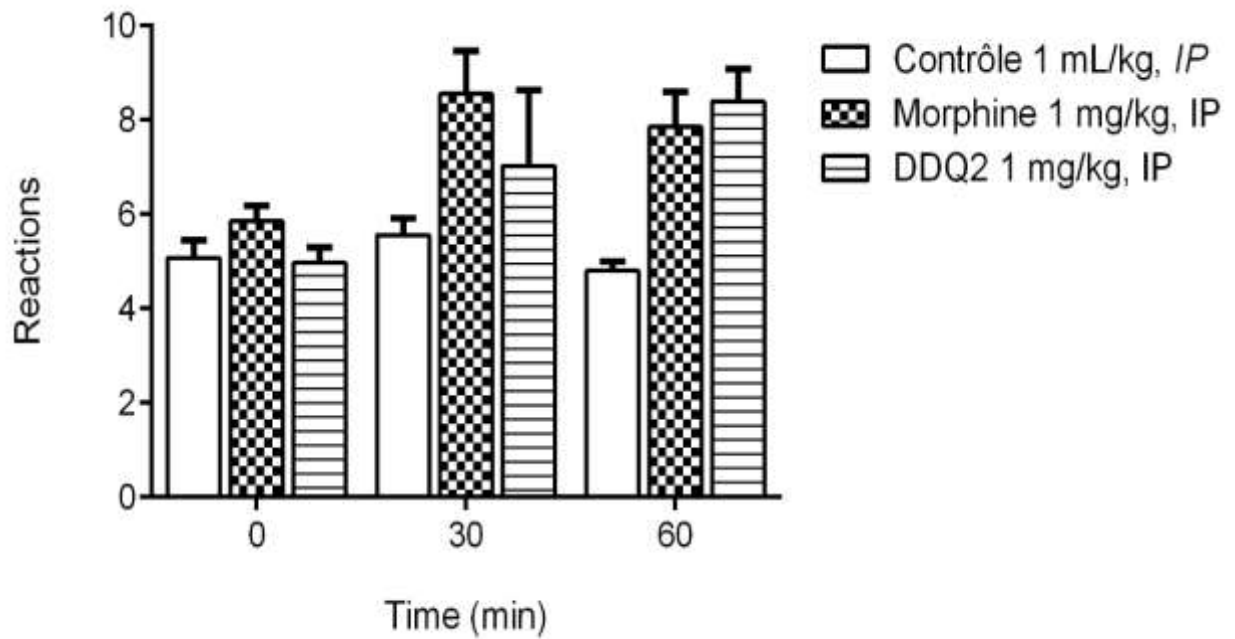


Figure 12 : Effet analgésique d'origine centrale de DDQ2

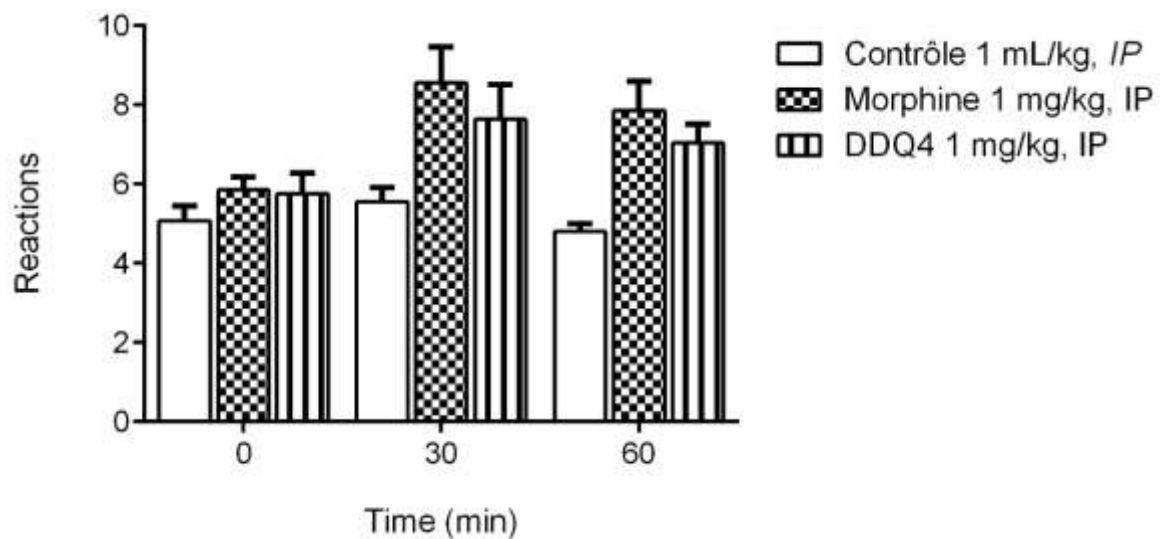


Figure 13 : Effet analgésique d'origine centrale de DDQ4, identique à la morphine.

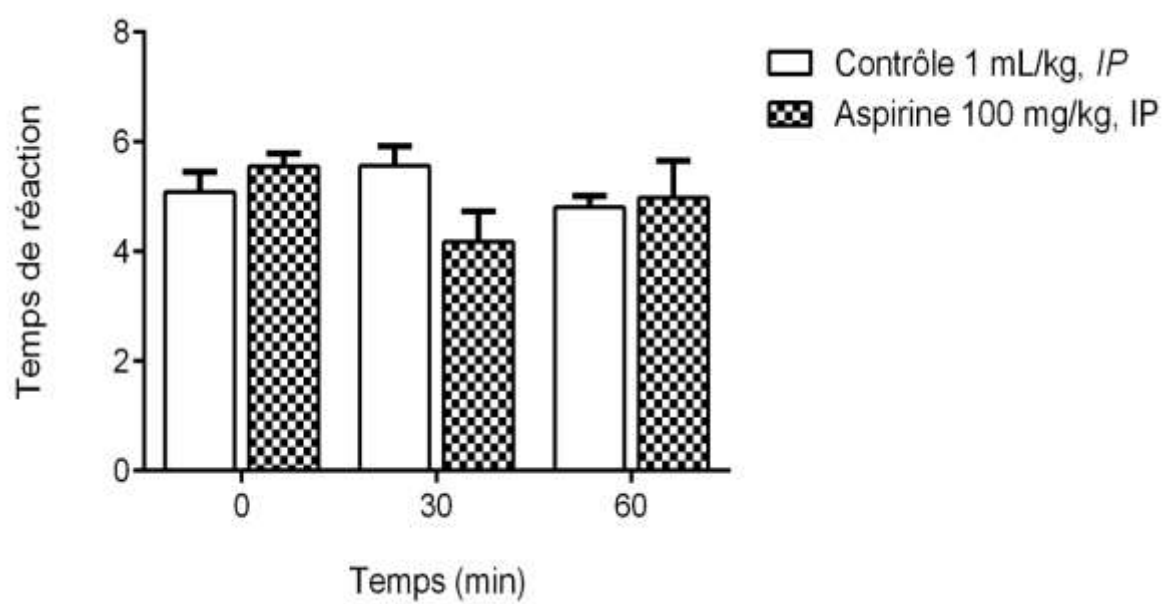


Figure 14 : Absence d'effet analgésique d'origine centrale de l'AAS sur le test de douleur thermique.

DISCUSSION

Des travaux antérieurs avaient mis en évidence l'intérêt de composés phytochimiques dans la régulation de la douleur et dans la répression du processus inflammatoire (Diallo et Diouf, 2000; Sène et al., 2018 ; Sinha, 2020)

Plusieurs composés triterpénoïdes possèdent un intérêt expérimental dans la prévention de la douleur par un mécanisme central ou périphérique. Certaines de ces molécules préviennent également l'œdème inflammatoire par un mécanisme mettant en jeu la prévention de la production de prostaglandines, l'inhibition de l'expression de la COX2 ou interfèrent avec la synthèse de cytokines inflammatoires (Il-1 β , TNF α et Il-6) (Mbiantcha et al., 2017 ; Khan et al., 2018 ; Wu et al., 2019)

La présente étude avait pour but de mettre en évidence l'activité analgésique et anti-inflammatoire de triterpénoïdes isolés des tubercules de *R. vignei*.

L'action anti-inflammatoire des triterpénoïdes a été évaluée sur le modèle de l'œdème inflammatoire à la carraghénine. L'action analgésique de ces mêmes molécules a été testée sur le modèle de douleur à l'acide acétique et le test de la plaque chauffante. En effet, DDQ2 et DDQ4 présentent une meilleure activité anti-inflammatoire parmi les triterpénoïdes testés. L'activité est plus importante et de façon dépendante de la dose pour DDQ4.

L'œdème inflammatoire à la carraghénine met en jeu une surexpression de la COX2 avec comme conséquence une augmentation de la production de prostaglandines pro-inflammatoires. On note également une production de cytokines ayant pour rôle d'amplifier la réaction inflammatoire (Wu et al., 2019 ; Ou et al., 2019). Les triterpénoïdes de *Ganoderma lucidum* induisent une puissante activité anti-inflammatoire. A l'échelle moléculaire, les triterpénoïdes de cette plante mettent en jeu l'inhibition de l'activité du NF-kB, la répression de l'expression de la COX2 et de cytokines inflammatoires (Il-1 β , TNF α et Il-6) (Wu et al., 2019 ; Ou et al., 2019). L'activité anti-inflammatoire de DDQ2 et DDQ4 est supérieure à celle de l'acide acétylsalicylique et proche de celle des glucocorticoïdes. Si l'hypothèse d'un mécanisme d'action anti-inflammatoire de DDQ2 et DDQ4, identique à celui des glucocorticoïdes devait se vérifier, leur action pourrait mettre en jeu la prévention de la production de cytokines inflammatoires et/ou la répression de l'activité ou de l'expression de la COX2. L'action anti-inflammatoire du 25-méthoxy hispidol A, un triterpénoïde isolé de *Poncirus trifoliata*, identique à celle de la dexaméthasone et mettant en jeu l'inhibition de l'activation du NF-kB et la production de cytokines inflammatoires (Khan et al., 2018). Ces résultats semblent conforter l'hypothèse d'une action anti-inflammatoire des triterpénoïdes de

R. vignei interférant probablement avec la production de médiateurs inflammatoires comme l'Il-1, l'Il-6 et le TNF α .

Les triterpénoïdes de *R. vignei* à action anti-inflammatoire ont été évalués sur le modèle de douleur à l'acide acétique chez la souris. En effet, l'injection ip de l'acide acétique favorise la production de prostaglandines qui sont des médiateurs mixtes de la douleur et de l'inflammation, justifiant ainsi l'action analgésique d'origine périphérique des anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'acide acétylsalicylique (AAS).

Dans la présente étude, DDQ2, DDQ3 et DDQ4 induisent une action analgésique significative sur le test de contorsions à l'acide acétique. On note cependant une meilleure activité analgésique pour DDQ2 et DDQ4. L'action analgésique de ces deux molécules est fortement supérieure à celle l'AAS. L'effet analgésique puissant de DDQ2 et DDQ4 sur le test de contorsions a suggéré l'existence probable d'un mécanisme d'action d'origine centrale possible pour ces molécules. Des travaux antérieurs réalisés sur *Mitragyna speciosa* avaient mis en évidence une action anti-inflammatoire et analgésique d'origine centrale de la mitragynine, un alcaloïde végétal (Carpenter et al., 2016).

DDQ2 et DDQ4 induisent une action analgésique significative sur le modèle de la plaque chauffante. L'effet analgésique de ces triterpénoïdes est identique à celui de la morphine administrée dans les mêmes conditions.

L'action analgésique d'origine centrale met en jeu divers mécanismes pouvant impliquer le système opioïdérique (morphinique, vanilloïdérique ou glutamatergique (Carpenter et al., 2016).

La mitragynine, induit son action analgésique par la mise en jeu des récepteurs des opioïdes comme la morphine. Son action est sensible à la naloxone, un antagoniste direct des récepteurs morphiniques (Carpenter et al., 2016). A l'inverse, l'action analgésique d'origine centrale d'une fraction à l'éther de pétrole des feuilles de *Melastoma malabathricum*, renfermant des triterpénoïdes est insensible à la naloxone, suggérant l'implication probable du système vanilloïdérique ou glutamatergique (Khan et al., 2018 ; Zakaria et al., 2016).

Des études d'antagonisme impliquant des systèmes opioïdérique, vanilloïdérique et glutamatergique permettraient d'élucider le mécanisme d'action analgésique des triterpénoïdes de *R. vignei*.

CONCLUSION

Les triterpénoïdes possèdent un potentiel thérapeutique dans différentes indications, du fait de leurs propriétés analgésique, anti-inflammatoire mais aussi anticancéreuse, le plus souvent par interaction avec les signalisations impliquées dans la genèse de la douleur, de l'inflammation et du cancer.

Plusieurs travaux ont mis en évidence l'existence de voies croisées entre les signalisations de l'inflammation chronique et du cancer, sur lesquelles certains composés phytochimiques comme les triterpénoïdes ont un intérêt expérimental.

Dans la présente étude, les triterpénoïdes des tubercules de *Raphionacme vignei* possèdent des propriétés analgésique et anti-inflammatoire. En effet, DDQ2 et DDQ4 ont une meilleure activité anti-inflammatoire, avec une action dépendante de la dose pour DDQ4. L'activité anti-inflammatoire de DDQ2 et DDQ4 est supérieure à celle de l'acide acétylsalicylique (AAS) et comparable aux glucocorticoïdes. Ce profil suggère une interaction possible entre DDQ2/DDQ4 et la voie de production de cytokines inflammatoires.

DDQ2 et DDQ4 sont analgésiques sur les contorsions induites par l'acide acétique et sur le test de douleur thermique. L'action analgésique périphérique de DDQ2 et DDQ4 mettrait en jeu probablement la prévention de la production de médiateurs mixtes de la douleur et de l'inflammation comme les prostaglandines. L'action analgésique d'origine centrale de DDQ2 et DDQ4 mettrait en jeu des cibles des voies opioïdérique, glutamatergique ou vanilloïdérique.

En somme, DDQ4 est la molécule triterpénoïde des tubercules de *R. vignei* qui présente la meilleure activité analgésique et anti-inflammatoire.

La poursuite de ces travaux devrait s'inscrire dans l'étude du mécanisme d'action analgésique et anti-inflammatoire de DDQ4, en particulier l'action de cette molécule sur la phospholipase A2, les cyclooxygénases de types 1 et 2, le NF-kB et la prévention de la production des cytokines inflammatoires. Au plan fonctionnel, évaluer l'action anti-inflammatoire de DDQ4 sur des modèles de l'inflammation chronique et de douleurs neurogènes.

L'évaluation du mécanisme d'action analgésique de DDQ4 par des ligands antagonistes des récepteurs opioïdérique, glutamatergique et vanilloïdérique, permettrait en effet de déterminer son mécanisme cellulaire d'action centrale.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Abadjian PG.

Pathologie générale : Inflammation et cicatrisation.

USJ 2014 ; 1-30.

Abbate GM, Sacerdote P, Amodeo G, Mangamo A, Levrini I.

Experimentally induced pulpal lesion and substance P expression effects of ketoprofen, a preliminary study.

Int J Dent 2016 ; 1-6

Abd-Allah AAM, El-Deen NAMN, Mohamed WAM, Naguib FM.

Mast cells and pro-inflammatory cytokines roles in assessment of grape seeds extract anti-inflammatory in rat model of carrageenan induced paw edema.

Iran J basic Med Sci 2018 ; 21 : 97-107

Almawi WY, Melemedjian OK.

Molecular mechanisms of glucocorticoid anti-proliferative effects: antagonism of transcription factor activity by glucocorticoid receptor.

J Leukoc Biol 2002 ; 71 : 9–15.

Al-Wajeeh NS, Hajerezaie M, Noor SM, Halabi MF, Al-Henhena N, Azizan AH, Kamran S, Hassandarvish P, Shwter AN, Karimian H.

The gastro protective effects of *Cibotium barometz* hair on ethanol-induced gastric ulcer in Sprague- Dawley rats.

BMC Vet Res 2017 ; 13 : 19–27

Anonyme, 2011.

La réaction inflammatoire. Les inflammations.

Edition Masson, Paris 2011, 52p.

Bassène E.

Initiation à la recherche sur les substances naturelles.

Edition Presse universitaire, Dakar, 2012 ; 144 p.

Beddos G, Nkwokap K.

Isolement et caractérisation des saponosides de trois plantes de la famille des *Araliaceae* et *Dracaenaceae* et évaluation de leurs activités cytotoxiques sur les cellules tumorales.

Archives-ouvertes 2013 ; 185 : 2-136.

Benson A, Pifer R, Behrendt CI, Hooper IV, Yanwinsky F.

Gut commensal bacteria direct a protective immune response againsts *Toxoplasma gondii*.

Cell Host Microb. 2009 ; 6 : 187-196.

Bin-Huan Q, Xin-Qiao L, Qiao-Y, Yuan. Jing W, Hai-Yan H.

Anti-inflammatory triterpenoids from the *Caulophyllum robustum*. Maximin LPS-stimulated RAW264.7 cells.

Molecules 2018 ; 23 : 1149-1160.

Bongrand P.

Physiologie des cellules monocytaires, macrophagiques et dendritiques.

Archives-ouvertes 2014 ; 48 : 1-34.

Carpenter JM, Catherine A, Criddle Helaine KC, Zulfiqar A, Zhihao ZKhan IA, Kenneth J, Sufka. Comparative effects of *Mitragyna speciosa* extract, mitragynine and opioid agonists on thermal nociception in rat.

Fitoterapia 2016 ; 109 : 87-90

Cavaillon JM, Fitting C, Haeffner-Cavaillon N.

Recombinant C5a enhances interleukin 1 and tumor necrosis factor release by lipopolysaccharide-stimulated monocytes and macrophages.

Europ J Immunol 1990 ; 20: 253-7

Cavaillon JM.

Cytokines et inflammation : Médiateurs de l'inflammation.

Archives-ouvertes, 1993 ; 24 : 368-369.

Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C.

Cytokine cascade in sepsis.

Scand J Infect Dis 2003 ; 35: 535-44

Chudzik M, Korzonek-Szlacheta I, Krol W.

Triterpenes as potentially cytotoxic compounds.

Molecules 2015 ; 20 : 1610-1625.

Croxtall JD, Choudhury Q, Flower RJ.

Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signalling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism.

Br J Pharmacol 2000 ; 130 : 289-298.

Diallo B, Diouf A.

Etude de l'activité analgésique de *Piliostigma reticulatum* (Nguigu).

Odonto-stomatologie Trop 2000 ; 92 : 11

Dioum MD, Seck M, Sy GY, Faye JM, Sarr A, Faye B, Faye B.

Activité anti-inflammatoire de la graine de *Carapa procera* (Melinaceae).

Rev CAMES- Sci Struct la matière 2013 ; 1 : 17-28.

Dzubak PHM.

Pharmacological activities of natural triterpenoids and their therapeutic implications.

Nat Prod Rep 2006 ; 23(3) : 394–411.

Faure M.

Evaluation et soulagement de la douleur chez les ruminants : intérêt d'une approche multiparamétrique.

Archives-ouvertes 2019 ; 356: 35-48.

Fontanay S.

Complexation de triterpènes pentacycliques par des cyclodextrines : caractéristiques physicochimiques et activités biologiques.

Lorraine 2012 ; 313 p.

Galon H.

Chimie Organique 1ère et 2ème Année Pharmacie, Médecine 2ème édition.

Masson, Paris, 2003 ; 357p.

Hache G.

Effets antalgiques des antidépresseurs monoaminergiques; de la dépression à la neuropathie: approche préclinique. Médecine humaine et pathologie.

Thèse, Université Paris-Sud, 2014 ; 217p..

Hans-Peter Wirtha RH.

Les AINS et les inhibiteurs de la COX-2.

Forum Medecine Suisse (FMS) 2006 ; 284-290.

Heymonet C.

Les plantes à visée anti-inflammatoire utilisées en phytothérapie.

Archives-ouvertes 2013; 200, 34-36.

Jean François P.

Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur.

Corpus Médical 2002 ; 65:1-15.

Jean-Christophe S, Patrick C, Yves L.

Douleurs : Bases anatomiques, physiologiques et psychologiques : Les voies de transmission et de perception de la douleur. Edition Masson, 2000 ; 27:3-20.

Jean R, Moukengue L.

Protection du rein contre la toxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens par les inhibiteurs calciques.

Archives-ouvertes 2014 ; 15 (5) : 1-5.

Jérôme G.

Les bases de l'inflammation.

FSSEP, Lille 2003 ; 1-58.

Juyal D, Thawani V, Thaledi S, Joshi M.

Ethnomedical properties of *Taxus wallichiana* Zucc. (Himalayan yew).

J Tradit Complement Med [Internet]. 2014; 4(3):159–61.

Khan A, Zia Ullah M, Afridi R, Hina R, Sidra K, Hadayat U, Hussain A, Shakir D, Alsharari Y, Shik Kim SK.

Antinociceptive properties of 25-methoxy hipidol A, a triterpenoid isolated from *Poncirus trifoliata* (Rutaceae) through inhibition of NF-kB signalling in mice.

Phytotherapy Research 2018 ; 16 : 1-15.

Koster RAM.

Acetic acid for analgesic screening proceeding 1959 ; 18: 412.

Lee HJ, Seo HS, Kim GJ, Jeon CY, Park JH, Jang BH, Park SJ, Shin YC, Ko SG.

Houttuynia cordata inhibits the production of pro-inflammatory cytokines through inhibition of the NF-kB signaling pathway in HMC-1 human mast cells,

Mol Med Rep 2013 ; 8 : 731-736.

Le Neindre P, Claire S, Hélène C, Isabelle S.

Douleurs Animales: les identifier, les comprendre, les limiter chez les animaux d'élevage : Synthèse du rapport d'expertise réalisé par l'INRA.

Edition Masson, Paris 2009 ; 105p

Levoïn N.

Métabolites réactifs des anti-inflammatoires non stéroïdiens : Bases structurales de leurs interactions avec les cibles protéiques impliquées dans les processus inflammatoires ;

Archives-ouvertes 2002 ; 317p

Liqiong S, Shutian Tao Z.

Characterization and quantification of polyphenols and triterpenoids in thinned young fruits of ten pear varieties by UPLC-Q TRAP-MS/MS.

Molecules 2019 ; 21 : 24-159.

Malwina C, Korzonek IS, Wojciech K.

Triterpenes as potentially cytotoxic compounds.

Molecules 2015 ; 20 : 1610-1625.

Mazoyer J.

Sédation temporaire, sédation terminale et usage des Opiacés : problèmes éthiques associés au traitement de la douleur en soins palliatifs.

Toulouse 2016 ; 277 : 1-270

Mbiantcha M, Jabeen A, Amadou Dawe AF.

Analgesic, anti-inflammatory and anticancer activities of Combretin A and Combretin B isolated from *Combretum fragrans* F. HOFFM (Combretaceae) leaves.

Inflammopharmacology 2018 ; 26(6) : 1429-1440.

Medzhitov R.

Origin and Physiological roles of Inflammation.

Ou Z, Jing Z, Lijuan Z, Lin H, Yurong M, Chaoyang M, Chenxi L, Zihan Z, Zhihan Y, Wu J, Rongfang LJY.

Anti-inflammatory effect and potential mechanism of betulinic acid on carrageenan-induced paw edema in mice.

Biomed and Pharmacother 2019 ; 118 : 109347

Petr D, Marian H, David V, Alica H, Miroslav K, David B, Lenka M, Milan U, Jan S.

Pharmacological activities of natural triterpenoids and their therapeutic implications.

Nat Prod Reports 2006 ; 22 : 487.

Picard H.

Intoxication aiguë par chlorhydrate de tramadol: à propos de quatre cas.

Thèse, Archives-ouvertes 2018 ; 1-110.

Ramesha Thimmappa, KG.

Triterpene synthesis in plants.

Annual Reviews : Further 2014 ; 1-35.

Romero-estrada AM.

Anti-inflammatory and antioxidative effects of six pentacyclic triterpenes isolated from the Mexican copal resin of *Bursera copallifera*.

BMC complement 2016 ; 16 : 422.

Rousselet MC, Vignaud JM, Hofman P, Chatelet F.

Inflammation et pathologie inflammatoire.

Afecap. (Chapitre 3) 2005 ; 1-75.

Sène M, Barboza FS, Ndong A, Sarr A, Wélé A, Bassène E, Sy GY.

Phospholipase A2 Inhibition and Antiinflammatory activity of F4 fraction of total ethereal leaf extract of *Annona senegalensis* pers (ANNONACEAE).

Eur J Med plants 2018 ; 26(2) : 1-9.

Seulah L, Dahae L, Tae Su Jang K, Sung K, Joo-Won N, Hae-Jeung L, Ki Hyun K.

Anti-inflammatory phenolic metabolites from the edible fungus *Phellinus baumii* in LPS-stimulated RAW264.7 Cells.

Molecules 2017 ; 22(10) : 1583.

Soualmia F, El Amri C.

Serine protease inhibitors to treat inflammation: a parent review.

Expert opin Ther Pat 2018 ; 28(2) : 93-110.

Soro TY, Néné-Bi, AS, Zahoui OS, Yapi A, Traoré F.

Activité Anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de *Ximenia americana* (Linné) (Olacaceae).

J Animal Plant sci 2015 ; 24(3) : 3802-3813.

Tchemy-Outouen D.

Activité anti-inflammatoire des fractions méthanoliques et d'acétate d'éthyle de l'extrait étheré de feuilles de *Annona senegalensis* (Annonaceae).

Thèse Pharmacie, Dakar 2012 ; N°63 ; 126p.

Venter HJT.

A taxonomic revision of Raphionacme (Apocynaceae) : periplocoideae.

Journal Sud-africain de botanique 2009 ; 75 : 292-250

Walter FSJ, De Oliveira Pinheiro JG, De Menezes DLB, De Sobral E, Silva NE,

De Almeida PDO, Silva Lima E.

Development, physicochemical characterization and *in vitro* anti-inflammatory activity of solid dispersions of α , β amylin isolated from *Protium oilresin*.

Molecules 2017 ; 22(9) : 1512-1525.

Watterlot L.

Analyse des effets de souches probiotiques.

AgroParisTech. INRA, UR 910 Unité d'écologie et de physiologie du système digestif 2010 ; 207 : 28-31.

