



UNIVERSITE
JEAN LOROUGNON GUEDE
UFR AGROFORESTERIE

REPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE

Union-Discipline-Travail

Ministère de l'Enseignement Supérieur et
de la Recherche Scientifique

ANNEE : 2023-2024

N° D'ORDRE : 110

THESE DE DOCTORAT

Mention : Biologie-Santé

**Spécialité : Biochimie et Pharmacologie des
Substances Naturelles**

**Evaluation de l'efficacité biologique et de la toxicité d'un
remède à base de plantes (Asthpadose) impliqué dans le
traitement de l'asthme en Côte d'Ivoire**

CANDIDAT

Nom : BAÏBO

Prénoms : Guy Léonce

**Soutenue publiquement
le : 29 / 11 / 2024**

JURY

Président : M. SORO Dogniméton, Professeur Titulaire, Université Jean
LOROUGNON GUEDE

Directeur : M. ACKAH Jacques Auguste Alfred Bognan, Maître de
Conférences, Université Jean LOROUGNON GUEDE

Rapporteur : M. AKRE Djako Sosthène Thierry, Maître de Conférences,
Université Jean LOROUGNON GUEDE

Examineur 1 : M. OUATTARA Abou, Maître de Conférences, Université
Jean LOROUGNON GUEDE

Examineur 2 : M. YEO Dodéhé, Professeur Titulaire, Université Félix
HOUPHOUET-BOIGNY

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIÈRES	i
DEDICACE	vii
AVANT-PROPOS	viii
REMERCIEMENTS	ix
SIGLES ET ABREVIATIONS	xii
LISTE DES TABLEAUX	xiv
LISTE DES FIGURES	xv
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	5
1.1. Anatomie fonctionnelle du système respiratoire.....	6
1.2. Asthme	7
1.2.1. Historique	7
1.2.2. Définition	8
1.2.3. Symptômes	9
1.2.4. Prévalence de l’asthme	9
1.2.5. Etiologie	10
1.2.5.1. Facteurs de risques endogènes	10
1.2.5.1.1. Prédisposition atopique et génétique	10
1.2.5.1.2. Prédisposition hormonale	11
1.2.5.1.3. Obésité	11
1.2.5.2. Facteurs de risques exogènes	11
1.2.5.2.1. Allergènes	11
1.2.5.2.2. Pollution atmosphérique et produits irritants	12
1.2.5.2.3. Tabagisme	12
1.2.5.2.4. Infections virales	13
1.2.5.3. Autres facteurs de risques	13
1.2.5.3.1. Reflux gastro-œsophagien	13
1.2.5.3.2. Facteurs psychologiques	13
1.2.5.3.3. Asthme induit par l’exercice	13
1.2.5.3.4. Médicaments	14
1.2.6. Physiopathologie	15

1.2.6.1. Stimulation	16
1.2.6.2. Inflammation bronchique	16
1.2.6.2.1. Acteurs cellulaires de l'asthme	17
1.2.6.2.2. Médiateurs de l'inflammation asthmatique	20
1.2.6.3. Hyperréactivité bronchique	22
1.2.6.4. Remodelage des voies aériennes	23
1.2.6.5. Toux : épisode de l'asthme	24
1.2.6.5.1. Définition	24
1.2.6.5.2. Mécanisme de la toux	25
1.2.6.5.3. Organes intervenant dans la toux	26
1.2.6.5.4. Causes de toux	27
1.2.6.5.5. Conséquences de la toux	29
1.2.6.5.6. Traitement de la toux	29
1.2.7. Études immunologiques de l'asthme	29
1.2.8. Prise en charge de l'asthme	30
1.2.8.1. Contrôle des facteurs de risque	30
1.2.8.2. Prise en charge psychologique de l'asthme	30
1.2.8.3. Traitement de l'asthme en médecine moderne	31
1.2.8.4. Traitement de l'asthme par la phytothérapie	31
1.3. Plantes utilisées dans la recette «asthpadose»	32
1.3.1. <i>Newbouldia laevis</i>	32
1.3.1.1. Taxonomies et systématiques	32
1.3.1.2. Noms vernaculaires	32
1.3.1.3. Description et habitat	32
1.3.1.4. Utilisation dans la médecine traditionnelle	32
1.3.1.5. Données pharmacologiques	33
1.3.1.6. Etude phytochimique	33
1.3.1.7. Données toxicologiques	33
1.3.2. <i>Paullinia pinnata</i>	33
1.3.2.1. Taxonomies et systématiques	33
1.3.2.2. Noms vernaculaires	33
1.3.2.3. Description et habitat	33
1.3.2.4. Utilisation dans la médecine traditionnelle	34

1.3.2.5. Données pharmacologiques	34
1.3.2.6. Etude phytochimique	34
1.3.2.7. Données toxicologiques	34
1.3.3. <i>Baphia nitida</i>	35
1.3.3.1. Taxonomies et systématiques	35
1.3.3.2. Noms vernaculaires	35
1.3.3.3. Descriptions et habitat	35
1.3.3.4. Utilisations en médecine traditionnelle	35
1.3.3.5. Données pharmacologiques	36
1.3.3.6. Données phytochimiques	36
1.3.3.7. Données toxicologiques	36
1.3.4. <i>Desmodium adscendens</i>	36
1.3.4.1. Taxonomies et systématiques	36
1.3.4.2. Noms vernaculaires	36
1.3.4.3. Descriptions et habitat	37
1.3.4.4. Utilisations en médecine traditionnelle	37
1.3.4.5. Données phytochimiques	37
1.3.4.6. Données pharmacologiques	38
1.3.4.7. Données toxicologiques	38
1.4. Métabolites secondaires	38
1.4.1. Terpénoides	39
1.4.1.1. Monoterpènes	39
1.4.1.2. Sesquiterpènes	39
1.4.1.3. Diterpènes	39
1.4.1.4. Triterpènes et stéroïdes	39
1.4.2. Alcaloïdes ou composés azotés	40
1.4.2.1. Alcaloïdes vrais	40
1.4.2.2. Proto-alcaloïdes	40
1.4.2.3. Pseudo-alcaloïdes	40
1.4.3. Composés phénoliques	40
1.4.3.1. Acides phénoliques	41
1.4.3.2. Les flavonoïdes	41
1.4.3.3. Les tanins	42

1.4.4. Saponines	42
1.5. Toxicité	42
1.5.1. Toxicité aiguë	43
1.5.2. Toxicité subaiguë et subchronique	44
1.5.3. Toxicité chronique	44
1.5.4. Toxicité cellulaire	44
DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES	46
2.1. Matériel	47
2.1.1. Matériel végétal	47
2.1.2. Matériel animal	49
2.1.3. Matériel et solvant de préparation d'extrait	50
2.1.4. Matériel, solvants et réactifs de l'étude de tests phytochimiques	50
2.1.5. Matériel, solvants et réactifs de l'étude de la toxicité	50
2.1.6. Matériel et solvant de l'étude de l'activité antiinflammatoire	51
2.1.7. Matériel et solvant pour l'étude de l'activité antitussive	51
2.1.8. Matériel de récolte et de traitement de données	51
2.2. Méthodes	51
2.2.1. Préparation de l'extrait végétal	52
2.2.2. Rendement de l'extraction	54
2.2.3. Screening phytochimique de l'extrait végétal	54
2.2.3.1. Détection des alcaloïdes	56
2.2.3.2. Détection des saponosides	56
2.2.3.3. Détection des triterpènes et stérols	56
2.2.3.4. Détection des composés phénoliques	57
2.2.3.5. Détection des anthocyanes	58
2.2.3.6. Détection des leucoanthocyanes	58
2.2.3.7. Détection des quinones	58
2.2.4. Etude de la toxicité	59
2.2.4.1. Phase d'observation	59
2.2.4.2. Toxicité aiguë	59
2.2.4.3. Toxicité subaiguë	59
2.2.4.3.1. Dosage des paramètres hématologiques ou sériques	60
2.2.4.3.2. Dosage des paramètres biochimiques	60

2.2.4.3.2.1. Dosage des marqueurs sériques du foie	60
2.2.4.3.2.2. Dosage des marqueurs sériques des reins	61
2.2.4.3.2.3. Dosage des marqueurs sériques des reins	62
2.2.5. Evaluation de l'efficacité antiinflammatoire et antitussive de l'Asthpadose	64
2.2.5.1. Evaluation de l'activité antiinflammatoire de l'extrait aqueux de l'Asthpadose : Test d'inhibition de l'œdème de la patte du rat à la carragénine	64
2.2.5.2. Evaluation de l'activité antitussive de l'extrait aqueux l'Asthpadose	65
2.2.6. Analyse statistique	66
TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSION	67
3.1. Determination de la composition phytochimique de l'extrait aqueux d'asthpadose	68
3.1.1. Rendements de l'extraction de l'extrait aqueux d'Asthpadose	68
3.1.2. Screening phytochimique	68
3.1.3. Discussion partielle	70
3.1.4. Conclusion partielle	71
3.2. Etude de la toxicite aigue et subaigue de l'extrait aqueux de l'asthpadose chez des rats	72
3.2.1. Résultat sur la toxicité aiguë	72
3.2.1.1. Effet de l'Asthpadose sur le comportement et la mortalité des rats	72
3.2.1.2. Effet de l'Asthpadose sur la variation de la masse corporelle des rats	72
3.2.1.3. Effet de l'Asthpadose sur les paramètres hématologiques	74
3.2.1.4. Effet de l'Asthpadose sur les paramètres biochimiques	76
3.2.1.4.1. Effet de l'Asthpadose sur les paramètres hépatiques	76
3.2.1.4.2. Effet de l'Asthpadose sur les paramètres lipidiques	76
3.2.1.3.3. Effet de l'Asthpadose sur les paramètres rénaux	77
3.2.2. Résultat de la toxicité subaiguë	79
3.2.2.1. Effet de l'Asthpadose sur le comportement et la mortalité des rats	79

3.2.2.2. Variation de la masse corporelle des rats	79
3.2.2.3. Effet de l'asthpadose sur les paramètres hématologiques	81
3.2.2.3.1. Effet de l'Asthpadose sur la défense immunitaire	81
3.2.2.3.2. Effet de l'Asthpadose sur les cellules sanguines	81
3.2.2.4. Effet de l'asthpadose sur les paramètres biochimiques	83
3.2.2.4.1. Effet de l'Asthpadose sur les paramètres hépatiques	83
3.2.2.4.2. Effet de l'Asthpadose sur les paramètres lipidiques	83
3.2.2.4.3. Effet de l'Asthpadose sur les paramètres rénaux	84
3.2.3. Discussion partielle	86
3.2.4. Conclusion partielle	88
3.3. Action de l'extrait aqueux d'Asthpadose sur l'inflammation et sur la toux	89
3.3.1. Résultat de l'Asthpadose sur l'inflammation	89
3.3.1.1. Mesure des diamètres des œdèmes induits par la carragénine	89
3.3.1.2. Pourcentage d'augmentation des œdèmes	91
3.3.1.3. Pourcentage d'inhibition des œdèmes par l'extrait aqueux d'Asthpadose	93
3.3.2. Résultat de l'action de l'Asthpadose sur la toux	95
3.3.2.1. Influence de l'extrait aqueux d'Asthpadose sur la fréquence de toux	95
3.3.2.2. Pourcentage d'inhibition de la toux	97
3.3.3. Discussion partielle	99
3.3.4. Conclusion partielle	100
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	101
REFERENCES	104

DEDICACE

- ❖ A mon Père M. BAÏBO Augustin, qui m'a inculqué l'amour du savoir-être et du savoir-faire. Merci Papa et Que Dieu, le Tout Puissant te garde, te donne la santé et une longue vie.
- ❖ A Ma mère Mme KORE Lékpissé Elise, toi qui t'es donnée mains et pieds pour l'éducation et la réussite de tes enfants, je suis conscient de tous les efforts et prières que tu as fait pour ma réussite. Merci pour ton soutien moral et ta confiance à mon égard. Que Dieu, le Tout Puissant te garde, te donne la santé et une longue vie.
- ❖ A mon Directeur de thèse Docteur ACKAH Jacques Auguste Alfred Bognan, celui qui est comme un père pour tous les étudiants de la filière Biologie Santé de l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa, pour ses prières, ses conseils, son soutien moral et financier. Que Dieu, le Tout Puissant te garde, te donne la santé et une longue vie pour la génération future.

AVANT-PROPOS

La filière Biologie-Santé est une des filières de l'UFR Agroforesterie à l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa créée à Daloa depuis 2013. L'objectif principal de cette filière est de valoriser scientifiquement la pharmacopée traditionnelle africaine. Elle vise à mettre au point des médicaments à base de plantes médicinales et à prouver l'inocuité de certains médicaments utilisés traditionnellement. Sous la direction du Docteur ACKAH Jacques Auguste Alfred Bognan, Maître de Conférences au Laboratoire d'Agrovalorisation à l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa, cette présente étude a été réalisée afin de valoriser un phythomédicament utilisé traditionnellement dans des maladies inflammatoires en particulier l'asthme. Le thème développé au cours de cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'Asthpadose un remède à base de plantes utilisé dans le traitement de l'asthme en côte d'Ivoire sur des rats *wistars*. Les travaux ont commencé en 2019 et les recherches ont été basées sur les tests phytochimiques, les tests de toxicité aiguë et de toxicité subaiguë de l'extrait aqueux de la recette Asthpadose puis l'activité anti-inflammatoire et antitussif de l'Asthpadose sur des rates dont nous avons induit l'inflammation et la toux.

REMERCIEMENTS

Ma reconnaissance va d'abord à l'endroit des dirigeants et de tous les Enseignants de la filière Biologie Santé de l'Université Jean Lorougnon Guédé.

Je dis merci à :

- ❖ Madame ADOHI Krou Adjo Viviane, Professeur Titulaire de Physique Atomique, Présidente de l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa qui œuvre pour la bonne marche de l'Université.
- ❖ Monsieur SORO Dogniméton, Professeur Titulaire d'Agropédologie, Vice-Président de l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa en charge de la Pédagogie et de la Vie Universitaire, pour son aide, ses conseils, son encouragement depuis la Licence jusqu'à la finition de cette thèse ainsi que pour le travail qu'il abat au sein de l'Université. Merci aussi à vous pour avoir accepté de présider cette thèse.
- ❖ Monsieur KONE Issiaka, Professeur, Titulaire de Sociologie des organisations, Vice Président de l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa en charge de la planification, programmation et Relations Extérieures, pour son aide, ses enseignements, ses conseils et le travail qu'il abat au sein de l'Université.
- ❖ Madame TONESSIA Dolou Charlotte, Maître de Conférences de Phytopathologie, Directrice de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) Agroforesterie de l'Université Jean Lorougnon GUEDE de Daloa, pour tous les efforts consentis dans la bonne marche de l'UFR.
- ❖ Monsieur BEUGRE Grah Avit Maxwell, Professeur Tutulaire de Biochimie et Nutrition, Directeur du Laboratoire d'Agrovalorisation d'avoir autorisé l'accès et l'utilisation des salles et du matériel lors des travaux dans le Laboratoire.
- ❖ Monsieur ACKAH Jacques Auguste Alfred Bognan, Maître de Conférences de Biochimie Pharmacologie des Substances Naturelles et Directeur Scientifique de cette thèse, Responsable de la Filière Biologie Santé de l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa, vous êtes un père pour nous et nous apprécions fortement votre dévouement mis en œuvre pour que nous réussissions. Merci pour votre si grande bonté de cœur et pour tous vos efforts qui ont fortement contribué à la réalisation de ce travail de thèse. Merci aussi pour la direction de cette thèse.
- ❖ Monsieur AKRE Djako Thierry Sosthène, Maître de Conférences de Biologie-Virologie à l'Université Jean Lorougnon GUEDE de Daloa. Merci pour avoir instruit ce manuscrit et accepté d'être membre du jury en tant que rapporteur. Votre contribution a permis d'améliorer la qualité de ce travail.

- ❖ Monsieur OUATTARA Abou, Maître de Conférences de Biochimie Pharmacologie des Substances Naturelles à l'Université Jean Lorougnon GUEDE de Daloa, pour avoir accepté de siéger en tant qu'examineur dans le jury de cette thèse. Vos critiques ont permis d'améliorer ce travail.
- ❖ Monsieur YEO Dodého, Professeur Titulaire de Biochimie Pharmacologie des Substances Naturelles à l'Université Félix HOUPOUET-BOIGNY, examinateur dans le jury de cette thèse. Merci pour votre contribution à l'amélioration scientifique de ce manuscrit.
- ❖ Monsieur N'DIA Kouadio Frédéric, Maître de Conférences de Physiologie, Pharmacologie et Pharmacopée à l'Université Nangui ABROGOUA. Merci pour votre contribution en tant que instructeur de ce travail. Votre qualité de chercheur a permis d'améliorer la qualité scientifique de ce travail.
- ❖ Monsieur GBOGBO Moussa, Maître Assistant de Toxicologie à l'Université Jean Lorougnon GUEDE de Daloa pour sa collaboration, au cours des travaux de toxicité de cette thèse.
- ❖ Monsieur AKAFU Doffou Sélastique, Professeur Titulaire de génétique, ancien Vice Président de l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa, pour son attention aux étudiants.
- ❖ Monsieur OKOU Obou Constantin, Maître de Conférences de Biochimie microbiologie, à l'Université Jean Lorougnon Guédé. Vous qui avez été mon encadreur en Licence et en Master. Merci pour votre générosité, vos conseils et vos incitations au travail au cours de la réalisation de ce travail ainsi que votre avis éclairé qui nous a permis d'améliorer la qualité de ce travail.
- ❖ Docteur GNAGNE Arthur Stéphane, Ethno Pharmacologue gérant de l'unité de fabrication et de commercialisation de phytomédicaments DJEKA PHARMACO, pour nous avoir accueilli au sein de sa structure, merci à vous pour vos conseils dans le domaine des phytomédicaments. Merci aussi pour le soutien financier.
- ❖ Mes sœurs GAUZE Irma Adèle Epse Séri, Koré Sylvie Paule Florence, Korai Tété Valérie et BAÏBO Ainé Amandine, merci pour toutes vos prières à mon égard et pour votre aide financière au cours de cette thèse.
- ❖ Mes frères BOUABRE Lorice Raoul Dorgeles et BAÏBO Franck Angelo, pour m'avoir soutenu en prière et financièrement au cours de cette thèse.
- ❖ Mon ami et frère GBEGBE Deho Aristide, pour tous les moments difficiles passés ensemble au cours de nos différentes thèses.
- ❖ Mademoiselle YAO Aya Cynthia, étudiante en Biologie Santé pour ses soutiens moral et spirituel. Merci aussi à toi pour ton aide au cours de la rédaction de ce manuscrit.

- ❖ Tous mes amis et proches du parcours, vos soutiens collectif et personnel nous ont fait progresser dans le travail.
- ❖ Mes amis de la promotion et cadets de la filière Phytothérapie et Pharmacologie des Substances Naturelles. Merci pour le soutien collectif depuis la Licence.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

AIE	: Asthme induit par exercice
AINS	: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALAT	: Alanine aminotransférase
ASAT	: Aspartate aminotransférase
BPCO	: Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CRP	: Protéines C Réactive
EAA	: Extrait Aqueux d'Asthpadose
ECP	: eosinophil cationic protein
EDN	: eosinophil-derived neurotoxin
EDTA	: Acide éthylène diamine tétra acétique
EP	: éosinophilperoxydase
ERO	: Espèces Réactives de l'Oxygène
FeCl ₃	: Chlorure ferrique
Gb	: Globule blancs
GM-CSF	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GR	: Globule Rouge
Hb	: Hémoglobine
Hg	: mercure
HRB	: Hyperréactivité Bronchique
IFN- γ	: Interféron γ
IgE	: Immunoglobuline de type E
IL-25	: Interleukine 25
IL-33	: Interleukine 25
ILC	: Cellules Lymphoïdes Innées
MBP	: major basic protein
NKT	: Natural Killer T
NO	: monoxyde d'azote
ns	: Non significatif
OCDE	: Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OOAS	: Organisation Ouest Africaine de la Santé
PAF	: Facteur d'Activation Plaquettaire

PLT	: Plaquette
PNPMT	: Programme National de la Promotion de la Médecine Traditionnelle
PPSNI	: Phytothérapie et Pharmacologie des Substances Naturelles d'Intérêt
SGH	: Système Général Harmonisé
Sn	: étain
SOD	: Superoxyde Dismutase
TLSP	: Lymphopoiétine stromale thymique
UFR	: Unité de Formation et de Recherche
UJLoG	: Université Jean Lorougnon Guédé
UV	: Ultra-Violet
VEMS	: volume expiratoire maximum par seconde

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Récapitulatif du screening phytochimique	55
Tableau II : Caractéristiques physiques de l'extrait aqueux d'Asthpadose	70
Tableau III : Composition phytochimique de l'extrait d'Asthpadose	71
Tableau IV : Effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur les paramètres hématologiques chez les rats après 14 jours	85
Tableau V : Effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur les paramètres biochimiques chez les rats après 14 jours	78
Tableau VI : Effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur les paramètres hématologiques chez les rats après 28 jours	82
Tableau VII : Effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur les paramètres biochimiques chez les rats après 28 jours	85
Tableau VIII : Effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur l'évolution de l'évolution de l'œdème de la patte induit par injection de la carragénine	90

LISTE DES FIGURES

Figure 1	: Organes principaux du système respiratoire.....	7
Figure 2	: Facteurs de risque de l'asthme.....	15
Figure 3	: Médiateurs de l'inflammation asthmatique.....	22
Figure 4	: Bronche chez une personne saine.....	23
Figure 5	: Bronche chez une personne asthmatique.....	23
Figure 6	: Représentation anatomique de l'innervation des voies aériennes.....	27
Figure 7	: Plante entière de <i>Newbouldia laevis</i>	47
Figure 8	: Feuilles de <i>Newbouldia laevis</i>	47
Figure 9	: Jeune plante de <i>Paullinia pinnata</i>	48
Figure 10	: Liane de <i>paullinia pinnata</i>	48
Figure 11	: Arbre entier de <i>Baphia nitida</i>	48
Figure 12	: Feuilles de <i>Baphia nitida</i>	48
Figure 13	: Plante entière du <i>Desmodium adscendens</i>	49
Figure 14	: <i>Ratus norvegicus</i>	49
Figure 15	: Diagramme de préparation de l'extrait total aqueux d'Asthpadose (EAA).....	53
Figure 16	: Effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur la masse corporelle des rats après 14 jours.....	73
Figure 17	: Effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur la masse corporelle des rats après 28 jours.....	80
Figure 18	: Pourcentage d'augmentation des œdèmes de la patte induits par la carragénine chez les rats.....	92
Figure 19	: Pourcentage d'inhibition des œdèmes de la patte induits par la carragénine chez les rats	94
Figure 20	: Fréquence de la toux induite par l'ammoniacque chez les rats	96
Figure 21	: Pourcentage d'inhibition de la toux chez les rats induite par l'ammoniacque chez les rats.....	98



INTRODUCTION

Les allergies sont généralement très courantes et sont l'une des affections chroniques les plus répandues. Les conséquences des manifestations de ces maladies en termes de qualité de vie et de coût de santé en font un problème de santé publique avec une augmentation qualifiée "d'épidémique" au cours des 60 dernières années (Salvi, 2018). Ces maladies allergiques touchent plus d'un milliard de personnes dans le monde. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'en 2050, la moitié de la population mondiale serait concernée par l'allergie. Ainsi, l'OMS place ces maladies allergiques au 4^{ème} rang après le cancer, les maladies cardiovasculaires et le SIDA (Salvi, 2018).

Les maladies allergiques sont non seulement génétiques, atopiques, immunologiques mais aussi environnementales. Les manifestations causées par ces allergies sont nombreuses : allergies respiratoires (asthme, rhinite, pneumopathie d'hypersensibilité), allergies cutanées ou dermatites atopiques (appelée aussi eczéma), allergies urticaires, et allergies alimentaires. Ainsi, selon une étude réalisée en 2005 en France, la prévalence des allergies cutanées était de 15-20%, celle de la rhinite et de la conjonctivite allergique varient de 15 à 20 %. La prévalence des allergies alimentaires est de 2 % chez l'adulte et de 6.2 % chez les enfants. Quant à l'asthme qui est l'objet de notre étude son taux de prévalence est de 7-10 % (Salvi, 2018).

L'asthme, maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, est un problème de santé publique mondiale qui touche environ 350 millions de personnes dans le monde (Berthe, 2010). La prévalence de l'asthme dans le monde a augmenté au cours des 20 dernières années puisqu'elle était de 2 à 3 % au début des années 90 contre 5 à 7 % en janvier 2011 avec une estimation de 27 000 décès prévue d'ici 2030 selon le rapport de l'OMS (2024). En Afrique, les enquêtes épidémiologiques dans 10 pays, rapportées par Chaulet portant en majorité sur des sujets âgés de 6 à 20 ans ont montré une prévalence variant entre 2 et 10 %. En Côte d'Ivoire, la prévalence est de 17 % en milieu scolaire (Berthe, 2010).

Le coût mondial annuel global de l'asthme est supérieur à celui du HIV/SIDA et de la tuberculose réunis. Malheureusement, il n'existe pas de traitement curatif de l'asthme en médecine moderne. Seuls des traitements permettant de contrôler les symptômes (crises) et de réduire les risques sont utilisés (GINA, 2016). Il est donc devenu nécessaire de faire appel à de nouvelles séries de médicaments (Dromer & Dupont, 1996 ; Zirihi *et al.*, 2003 ; Okou, 2012). Parmi les nombreuses voies explorées, se trouve la pharmacopée traditionnelle regorgeant des produits naturels faits à base de plantes qui ont faits l'objet de recherche montrant leur richesse en principes actifs (Candan *et al.*, 2003 ; Lagnika *et al.*, 2012 ; Dinzedi, 2015).

Ainsi, ces dernières années, malgré le développement de la médecine et des médicaments de synthèse, l'utilisation des plantes médicinales qui ont depuis toujours été un recours dans la santé humaine et animale n'a cessé d'augmenter dans le monde (Kroa *et al.*, 2014 ; Gbogbo *et al.*, 2021). En Chine par exemple, 40 % de la population utilisent la médecine traditionnelle pour leur problème de santé. Au Chili et en Colombie, respectivement 71 % et 40 % de la population, font recours à cette médecine. En Inde, 65 % de la population rurale utilise la médecine traditionnelle comme premier soin. Dans les pays développés, la médecine traditionnelle appelée « médecine douce » connaît aussi un succès. Ainsi, le pourcentage de la population ayant eu recours à cette médecine en Australie est de 48 %, en Belgique de 31 % et de 70 % au Canada. En France et aux Etats-Unis, le taux d'utilisation de cette médecine traditionnelle est de 49 % et de 42 % respectivement (Sogoba, 2023). En Afrique, particulièrement dans les pays en voie de développement tel que la Côte d'Ivoire, l'usage des plantes médicinales est le moyen le plus utilisé pour résoudre les problèmes de santé publique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à cet effet que plus de 80 % de la population africaine utilise les plantes médicinales comme premiers recours pour les soins de santé (OMS, 2002).

Malheureusement, malgré leur importance dans la santé, de nombreuses études ont montré que ces plantes peuvent présenter des dangers pour la santé. En effet, selon certaines études, l'usage des plantes médicinales est souvent accompagné d'effets secondaires pouvant induire des problèmes de toxicité ou d'interactions médicamenteuses conduisant parfois à de nombreux échecs thérapeutiques (Owens *et al.*, 2014 ; Kandé *et al.*, 2018 ; Gbogbo *et al.*, 2021). Cependant, si l'utilisation des plantes médicinales est basée sur des connaissances empiriques et ancestrales, plusieurs études se sont intéressées à la pratique de la médecine traditionnelle (Bouquet & Debray, 1974 ; Agnéro, 2019).

L'Asthpadose est un phytomédicament utilisé dans le traitement de l'asthme en Côte d'Ivoire. Ce produit est un mélange de plusieurs poudres végétales. Cette étude qui a pour intérêt de donner une base scientifique à ce produit naturel, a pour objectif de valoriser l'utilisation de l'Asthpadose dans le traitement de l'asthme.

De façon spécifique, il s'agit de :

- Déterminer la composition phytochimique de l'extrait aqueux de l'Asthpadose
- Réaliser des études des toxicités aiguë et subaiguë de l'extrait de l'Asthpadose
- Evaluer les activités antiinflammatoire et antitussive de l'Asthpadose sur des rats *wistars*.

Mis à part l'introduction et la conclusion, ce mémoire comprend trois parties. Une première partie consacrée à la littérature sur l'asthme, les plantes utilisées dans la production de l'Asthpadose, les métabolites secondaires et les différents types de toxicité. Une seconde partie qui décrit le matériel

ainsi que les méthodes utilisées. La troisième partie présente les résultats obtenus et discutés. Le document s'achève avec la liste des documents consultés pour la réalisation de ce travail.



PREMIERE PARTIE :
GENERALITES

1.1. Anatomie fonctionnelle du système respiratoire

Le système respiratoire est composé du nez, des cavités nasales, des sinus paranasaux, du larynx, de la trachée, des bronches et leurs ramifications ainsi que des poumons, qui contiennent les sacs alvéolaires où s'ouvrent les alvéoles pulmonaires. Du point de vue fonctionnel, ce système est constitué de deux zones : une zone de conduction et une zone respiratoire. Lors de l'inspiration, l'air pénètre par la bouche et le nez (les voies aériennes supérieures). L'air inspiré passe ensuite dans la gorge (composé de l'oropharynx et du pharynx), puis traverse le larynx et la trachée. A la fin de ce processus, il rejoint les poumons. Ces derniers sont situés dans la cage thoracique qui est entourée par les côtes et un feuillet appelé la plèvre (Marieb & Hoehn, 2010).

La zone de conduction inclut toutes les voies respiratoires formées de conduits relativement rigides qui acheminent l'air à la zone respiratoire. Les organes de cette zone ont aussi pour rôle de purifier, d'humidifier et de réchauffer l'air inspiré. Ainsi, parvenu dans les poumons, l'air contient moins d'agents irritants (poussière, bactéries, etc.). La zone respiratoire où se déroulent les échanges gazeux, est composée exclusivement de structures microscopiques, tels que les bronchioles respiratoires, les conduits alvéolaires et les alvéoles pulmonaires (Marieb & Hoehn, 2010). Les principaux organes du système respiratoire sont représentés par la Figure 1.

La respiration correspond à la consommation du dioxygène (O_2) suivie de la production du dioxyde de carbone (CO_2) par la cellule (c'est la phase gazeuse de la réaction) (Marieb & Hoehn, 2010). La respiration est un processus par lequel les structures assurant cette fonction favorisent les échanges air/sang. L' O_2 provenant de l'air respiré atteint la circulation sanguine, tandis que le CO_2 ressort de cette circulation (Boulet *et al.*, 2016 ; Meulemans, 2021).

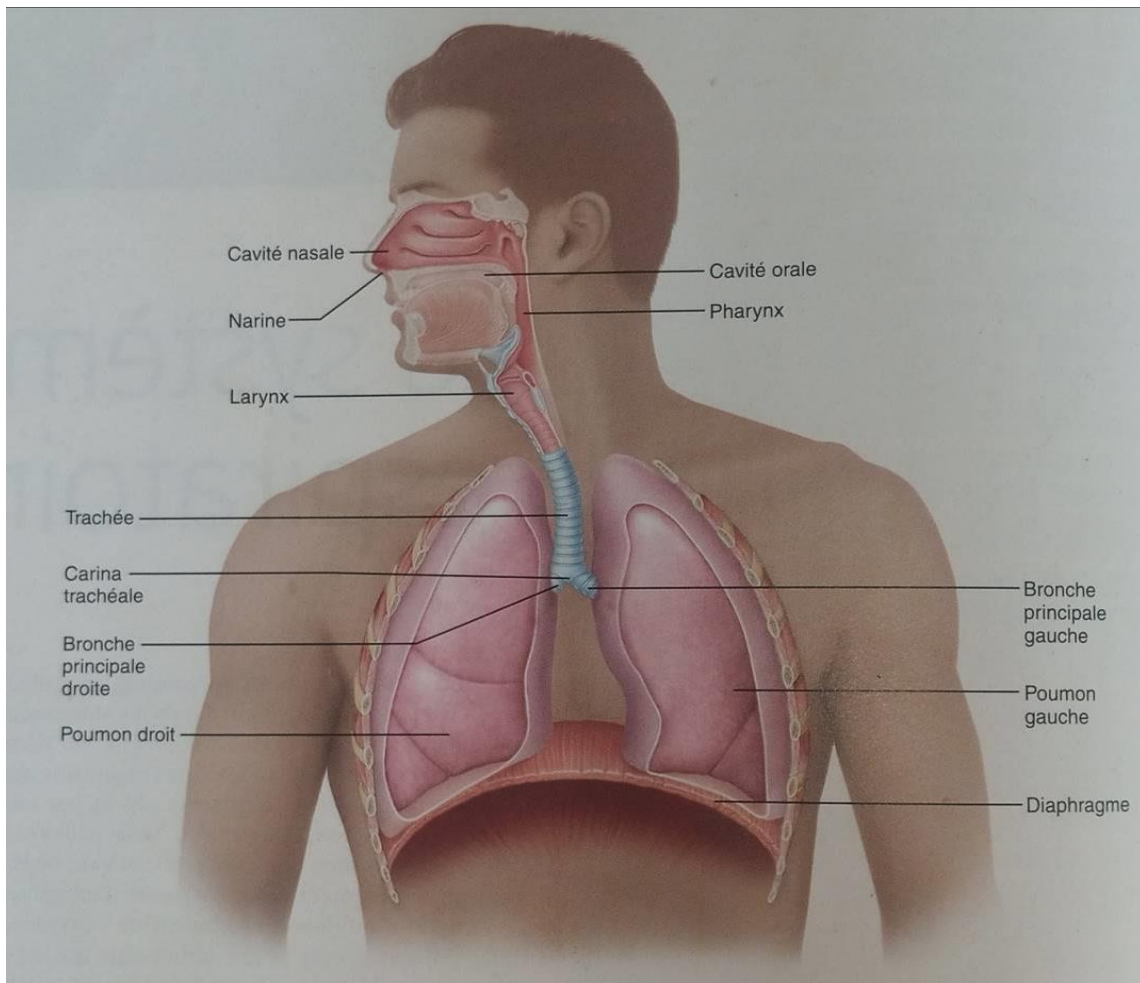


Figure 1 : Organes principaux du système respiratoire (Marieb & Hoehn, 2010)

1.2. Asthme

1.2.1. Historique

L'asthme est une maladie très ancienne à laquelle l'on attribuait une explication magique sans comprendre. C'est au XII^e siècle que le médecin théologien et philosophe Maïmonide, signale la multiplicité des origines de l'asthme, ainsi que des aspects allergiques de cette pathologie en rapport avec la saison et le climat (Fréour, 1969; Coulibaly, 2017). Cependant, c'est au 19^e siècle que commencent les études sur cette maladie avec Laennec. En effet, en 1819, il montra le rôle des bronchospasmes sur un crachat perlé (Fréour, 1969 ; Coulibaly, 2017). Aussi, en 1859, l'anglais Salter présentant des crises d'asthme de son chien, avait remarqué une éruption sur sa peau suite à un contact avec le poil de son chien. Des phénomènes semblables furent aussi remarqués avec le pollen par Harrison Blackley (Fréour *et al.*, 1969). Cependant, Trousseau en 1861 l'attribuait à un trouble important. En 1885, See présentait l'asthme comme une névrose, tandis que Brissaud, Bert et Frank lui attribuaient une base physiologique (Godard *et al.*, 1997 ; Chaya, 2009). Quant à Widal,

Pasteur-Vallery-Radot et son équipe, ils ont montré le rôle des allergies dans le développement de l'asthme. Cependant, l'allergie ne détermine pas à elle seule les causes d'asthme. Tiffeneau a montré l'implication de l'inflammation et de la sensibilité bronchique dans l'asthme. Enfin, Kourilsky associa les causes d'asthme au stress psychique (Cousergue, 1970 ; Chaya, 2009).

On a donc cru pendant longtemps que l'asthme était une maladie causée par des bronchospasmes déclenchés par l'air froid, l'exercice ou les allergènes. Toutefois, des chercheurs après avoir constaté que la broncho-constriction avait relativement peu d'effet sur l'écoulement de l'air dans les poumons, ont approfondi les recherches et découvert que la maladie commençait d'abord par une inflammation active des voies aériennes pouvant provoquer des bronchospasmes (Marieb & Hoehn, 2010). En outre, l'emploi du mot obstruction bronchique plutôt que bronchospasme, s'explique par l'intervention d'autres facteurs que la contraction du muscle lisse des voies aériennes. Par exemple l'œdème inflammatoire et l'épaississement de la sous muqueuse (Dizier & Lockhart, 1991 ; Chaya, 2009). Ces différents concepts nous montrent l'évolution de la recherche dans la connaissance de l'asthme qui est maintenant considérée comme étant une maladie immunoallergique, professionnelle et bronchopulmonaire (Chaya, 2009).

1.2.2. Définition

Le terme «Asthme» dérive de sa racine grecque «asthma» qui signifie «respirer avec difficulté». A l'origine, l'asthme ne désignait pas particulièrement le syndrome respiratoire, mais regroupait la plupart des symptômes provenant d'une défaillance cardio-pulmonaire (McFadden, 2004 ; Hertel, 2005). Aujourd'hui, l'asthme est défini par ses caractéristiques cliniques et physiopathologiques. Les aspects étiologiques et anatomopathologiques sont décrits par des recommandations internationales.

Cliniquement, l'asthme se définit par la survenue d'épisodes récidivantes de sifflements, de gênes respiratoires, d'oppression thoracique et de toux (particulièrement la nuit ou au petit matin). Ces épisodes récurrents de symptômes respiratoires sont habituellement associés à une obstruction bronchique d'intensité variable et généralement réversible spontanément ou sous l'effet d'un traitement (GINA, 2011 ; Jonchery, 2012).

Au plan physiopathologique ou fonctionnel, l'asthme se définissait comme étant une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, se manifestant classiquement par un trouble ventilatoire obstructif réversible (spontanément ou à l'aide d'un traitement), une hyperréactivité bronchique et par un processus progressif d'inflammation des voies respiratoires et des épisodes de symptômes respiratoires (Sanchez, 2015). Aujourd'hui, l'asthme est considéré comme une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes due à une hypersensibilité impliquant de nombreuses cellules inflammatoires notamment les mastocytes, les éosinophiles et les lymphocytes T. Cette

inflammation chronique est associée à une hyperréactivité bronchique ainsi qu'un remodelage des voies aériennes (Pouzol, 2010 ; GINA, 2011 ; Jonchery, 2012). Ces différentes définitions de l'asthme permettent d'en faire le diagnostic et d'orienter les recherches sur cette maladie afin de trouver un véritable traitement.

1.2.3. Symptômes

En général, l'asthme se caractérise par des symptômes respiratoires intermittents, apparaissant plus souvent la nuit ou le matin au réveil. Ces symptômes de l'asthme sont nombreux avec des épisodes d'intensités variables, d'un individu à un autre : respiration sifflante, dyspnée, sensation d'oppression thoracique et/ou toux particulièrement pendant la nuit ou au petit matin. Ces épisodes sont souvent associés à une obstruction extensive de degré variable, souvent réversible spontanément ou sous l'effet d'un traitement" (Anonyme, 2009 ; Pham, 2010). Ils évoluent par crises de différentes gravités en présence de facteurs déclenchant spécifiques (allergènes) ou non, ou encore en cas d'inhalation d'irritant bronchique (Battu & Saint-Paul, 2014).

1.2.4. Prévalence de l'asthme

L'asthme, pathologie non transmissible est un problème de santé publique qui touche des personnes à tout âge. Sa prévalence s'accroît notamment dans de nombreux pays en développement et varie d'un pays à l'autre (GINA, 2021). On observe de grandes disparités d'une région à l'autre (Masoli *et al.*, 2004). Au niveau mondial en janvier 2000, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait que 100 à 150 millions de personnes dans le monde souffraient d'asthme, avec plus de 180 milles décès par an lui sont liés (OMS, 2000 ; Chaya, 2009). En 2016, l'on estimait à 339 millions le nombre d'asthmatiques dans le monde contre 300 millions en 2004. Cette augmentation laisse penser que les 400 millions prédits en 2004 par le rapport remis au comité exécutif du Global Initiative of Asthma (GINA) pourraient bien être atteints pour 2025 (Masoli *et al.*, 2004 ; Dijoux, 2022). La prévalence de l'asthme est estimée entre 10 et 16 % chez l'enfant et à 6,7 % chez l'adulte (Boinet & Leroy-David, 2021 ; Dijoux, 2022). En Côte d'Ivoire, précisément à Abidjan, la prévalence de l'asthme en milieu scolaire était de 3,4 % en 1979 (Toloba, 1999 ; Chaya, 2009). Elle est passée de 12 % en 1984 à 8 % en 1992 puis à 15 % en 1998 (Aka-Danguy, 2005 ; Chaya, 2009). Les phases I et III de l'étude ISAAC réalisées en 1998 et 2001 portant sur plus de 3000 enfants recensés dans les 3 grandes régions bioclimatiques de la Côte d'Ivoire ont montré une augmentation de la prévalence des symptômes d'asthme jusqu'à 15 % en 1998 et 16,3 % au cours de l'année 2001. La plus forte prévalence avait été retrouvée à Abidjan (Koffi, 2006 ; Chaya, 2009). Toutes ces études réalisées sur l'asthme ont éprouvé une évolution de l'asthme au cours de ces années.

1.2.5. Etiologie

L'asthme est une pathologie multifactorielle résultant de composante endogène ou génétique de nature immunologique et de composante exogène ou environnementale (allergénique). On note également le rôle des cofacteurs de l'environnement tels que la pollution, la fumée, le gaz d'échappement et le tabagisme passif parmi les causes d'asthme. Certains médicaments dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (médicaments qui bloquent la formation des prostaglandines, substances responsables de l'inflammation) et les antihypertenseurs peuvent jouer un rôle sensibilisant l'appareil respiratoire (Meulemans, 2021).

1.2.5.1. Facteurs de risques endogènes

1.2.5.1.1. Prédisposition atopique et génétique

L'atopie est une prédisposition à produire de manière excessive des immunoglobulines de type E (IgE) à l'encontre d'antigènes normalement inoffensifs, appelés allergènes. Les individus atopiques sont prédisposés à développer des allergies, qui par définition, sont les manifestations cliniques d'une réponse immune exagérée impliquant la production d'IgE (Becker, 2017). L'atopie représente aussi un des facteurs de développement d'asthme. La composante de l'allergie est une cause importante d'asthme chez l'enfant qui tend à diminuer avec l'âge (90 - 95 % des enfants asthmatiques) (Pearce *et al.*, 1999). Des études épidémiologiques récentes estimaient la proportion d'asthme lié à l'atopie entre 8 et 55 % chez l'adulte. En effet, l'asthme atopique est de 11 à 80 % si l'atopie est définie par un taux d'IgE totales sériques dont la quantité est supérieure à 100 UI/mL (ANAES, 2001). Sur le plan génétique, l'asthme fait intervenir de nombreux gènes, dont les rôles de certains ne sont pas encore déterminés. La probabilité de transmission est d'autant plus élevée que les deux parents sont asthmatiques (70 à 90 %) ou qu'il s'agit de la mère (50 %). En effet, les enfants de parents asthmatiques et allergiques ont plus de chance de le devenir à leur tour comparé à des enfants de familles non allergiques (Duffy *et al.*, 1998 ; Busse & Lemanske, 2001 ; Pouzol, 2010). En 1860, le Docteur Salter, médecin au King's College Charing Cross Hospital atteint d'asthme depuis sa petite enfance, dans son oeuvre « De l'asthme : pathologie et traitement » affirmait que : « Est-ce que l'asthme est héréditaire ? Je pense qu'il n'y a aucun doute là-dessus » (Salter, 1860; Amat, 2017). Depuis lors, de nombreuses études ne cessent de confirmer l'hérédité de l'asthme en l'estimant entre 36 et 79 % (Los *et al.*, 1999 ; Amat, 2017). De nombreuses études génétiques ont indiqué une héritabilité de 60 % de l'asthme (Duffy *et al.*, 1990 ; Aziz & Iqbal, 2018). Ces études ont été effectuées sur différentes populations dans le but de trouver les éléments génétiques prédisposant à l'asthme. Par exemple, certains polymorphismes que présentent le gène de l'IL-13 sont associés à l'asthme et à l'allergie, ce qui pourrait expliquer pourquoi la réponse de type Th2 et la production de réagines (IgE) sont favorisées chez certaines personnes (Vercelli,

2002). Ainsi, plusieurs gènes impliqués dans la pathogenèse de l'asthme sont en cours d'identification. Par exemple, le locus ORMDL3/GSDMD sur le chromosome 17q21 aurait été impliqué dans le début de l'asthme infantile (Moffatt *et al.*, 2010 ; Aziz & Iqbal, 2018). Des progrès considérables ont donc été réalisés ces dernières années dans la compréhension des bases génétiques de l'asthme. Le polymorphisme mononucléotidique (SNP, single-nucleotide polymorphism) correspond à la variation d'une seule paire de bases du génome, entre individus d'une même espèce (Amat, 2017). Les gènes récemment découverts liés à l'asthme sont SPRINK5 sur le chromosome numéro 5q31-35, ADAM33 sur 20p, DPP10 sur 2q14-32, HLA-G sur 6p21, IRAKM sur 12q, GPRA sur 7p, PHF11 sur les chromosomes 13q14 (Mathias *et al.*, 2010 ; Aziz & Iqbal, 2018).

1.2.5.1.2. Prédilection hormonale

Certaines hormones favorisent ou diminuent le risque de développer l'asthme. Par exemple, la progestérone augmenterait la production de cytokines de type Th2, notamment l'IL-4 et 5 par les lymphocytes CD4⁺ (Piccinni *et al.*, 1995 ; Pouzol, 2010). Des études réalisées *in vivo* sur des souris, ont permis de montrer que la progestérone aggravait le développement d'un asthme allergique (Mitchell & Gershwin, 2007 ; Pouzol, 2010).

1.2.5.1.3. Obésité

Plusieurs études épidémiologiques ont permis de mettre en évidence une augmentation de la prévalence de l'asthme chez les personnes obèses (Chen *et al.*, 1993 ; Camargo *et al.*, 1999 ; Matricardi *et al.*, 2007 ; Pouzol, 2010) ainsi que chez des adultes présentant un poids élevé à la naissance (Shaheen *et al.*, 1999 ; Pouzol, 2010). En effet, l'inflammation chronique s'installe et accentue l'inflammation des bronches chez une personne en surpoids ou obèses (Afrite *et al.*, 2006 ; Meulemans, 2021). Aussi, selon l'Indice de Masse Corporelle (IMC), plus d'une personne asthmatique sur six serait obèse. En effet, des perturbations respiratoires (diminution de capacité respiratoire ou augmentation des résistances aériennes) sont observées chez une personne obèse. Ces perturbations sont à l'origine de l'écoulement plus difficile de l'air à travers les bronches (Anonyme, 2020 ; Meulemans, 2021).

1.2.5.2. Facteurs de risques exogènes

1.2.5.2.1. Allergènes

Un allergène est une substance capable d'induire une synthèse de réagines ou IgE spécifiques dans certaines conditions environnementales, associées à des facteurs génétiques individuels. Il s'agit surtout de protéines de poids moléculaire compris entre 1,5 et 250 kilodaltons. La majorité des réactions allergiques se situe au niveau des voies aériennes supérieures et inférieures. Par conséquent, les sources d'allergènes les plus fréquemment responsables des sensibilisations respiratoires sont les pollens, les acariens, les animaux et les blattes (David, 2003). Ainsi l'allergie

se divise en deux phases : une phase de sensibilisation à l'allergène, dite « asymptotique », puis une phase de réaction ou de provocation « symptomatique » (Dijoux, 2022). La classification des allergènes repose sur leur voie de pénétration dans l'organisme. La voie respiratoire à travers laquelle les aéroallergènes ou pneumallergènes sont inhalés, est la première voie de pénétration des allergènes dans l'organisme. La voie digestive représente la seconde voie de pénétration des allergènes. Les trophallergènes sont composés des allergènes contenus dans les aliments (œufs, arachides, cocos, crustacés, poissons et lait) et les boissons, mais aussi certains additifs alimentaires tels que les sulfites et la tartrazine (E102). Il existe aussi, d'autres voies variées par lesquelles des allergènes comme les médicaments, les venins d'insectes pénètrent dans l'organisme (Meulemans, 2021). Grâce au développement de la biotechnologie, il a été mis en évidence que 51 % des allergènes majeurs purifiés ou clonés étaient des protéines douées de propriétés enzymatiques comme par exemple le Bla g2, un allergène présent dans les blattes (*Blattella germanica*) qui a une fonction de protéase (Dandeu *et al.*, 1995). Ces enzymes ont pour la plupart une action irritante pour les tissus. Contrairement aux toxines bactériennes et aux virus, les substances qui sont potentiellement des allergènes sont des molécules inoffensives pour les personnes non allergiques (Dandeu *et al.*, 1995).

1.2.5.2.2. Pollution atmosphérique et produits irritants

D'autres facteurs environnementaux sont importants dans la progression et la sévérité de la maladie. Certaines études ont relevé que les enfants élevés dans un environnement pollué ont une fonction pulmonaire diminuée (Gauderman *et al.*, 2004). Aussi, selon l'étude menée par International Study for Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) en France, les enfants habitant dans des zones de pollution importante présentent 1,5 fois plus d'asthme que les autres (Annesi-Maesano *et al.*, 2009). Pourtant, la pollution atmosphérique à polluants acido-particulaires a diminué ces dernières années du fait d'une réglementation mise en place dans les pays industrialisés. Toutefois, l'émission de polluants photochimiques tels que l'ozone et le dioxyde d'azote n'a pas cessé d'augmenter à cause de l'amplification du trafic automobile. Ces derniers polluants jouent un rôle important dans l'exacerbation de l'asthme (Viegi & Baldacci, 2002).

1.2.5.2.3. Tabagisme

Chez l'asthmatique, le tabac joue un rôle de cofacteur dans le déclenchement d'une crise d'asthme. Le tabac provoque une inflammation des voies aériennes. En effet, il est capable d'augmenter la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) et de diminuer le taux de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10. Le tabagisme induit également une augmentation de la production des IgE sériques puis favorise le développement de l'asthme (Arnson *et al.*, 2009). Enfin, plusieurs études épidémiologiques

indiquent une augmentation du risque de développement de l'asthme chez les enfants nés de mères fumeuses (Collins *et al.*, 1985 ; Magnusson, 1986).

1.2.5.2.4. Infections virales

Le rôle des infections virales dans l'étiologie de l'asthme demeure controversé. Plusieurs études ont suggéré que les infections virales respiratoires pouvaient être à l'origine du développement d'un asthme, allergique ou non. Ainsi, chez les enfants d'âge scolaire, 85 % des exacerbations des asthmes sont dues à des infections virales telles que, les rhinovirus humain (RV) et le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (Johnston *et al.*, 1995 ; Chateaux, 2005). Le metapneumovirus, le parainfluenza, et le coronavirus, les virus respiratoires peuvent également avoir une influence sur les patients présentant un asthme diagnostiqué : 80% des exacerbations chez l'enfant et 60-70 % des exacerbations chez l'adulte ont pour origine une infection virale pulmonaire (Busse *et al.*, 2010 ; Oliver *et al.*, 2014 ; Devulder, 2019). Cependant, l'infection par le rhinovirus est la principale cause d'exacerbation aiguë chez les personnes génétiquement exposées au risque d'asthme. Aussi, la respiration sifflante est induite par le rhinovirus au cours des trois premières années de la vie et représente un facteur de risque pour l'asthme. En général, le rhinovirus est également le plus grand facteur de risque de développer un asthme à l'âge de 6 ans (Jackson *et al.*, 2008 ; Devulder, 2019).

1.2.5.3. Autres facteurs de risques

1.2.5.3.1. Reflux gastro-œsophagien

Il semble que le reflux gastro-œsophagien ou RGO soit plus fréquent chez une personne asthmatique que chez une personne normale (Michel, 1981 ; Godard *et al.*, 1993 ; Roux & Fournier, 1997 ; Nitiema, 2006). Il est plus fréquent chez l'asthmatique, parfois même d'origine iatrogène. Le RGO une remontée du liquide gastrique acide vers l'œsophage. Cette remontée atteint parfois les poumons et aggrave l'asthme par plusieurs mécanismes. Le RGO peut être causé par une modification des régimes de pressions transdiaphragmatiques ou de traitements comme la théophylline. Cette modification diminue ainsi l'activité du sphincter inférieur de l'œsophage. Le reflux gastro-oesophagien peut aggraver certains types d'asthmes (Michel, 1981).

1.2.5.3.2. Facteurs psychologiques

La tension, la colère et la contrariété sont des stress émotionnels pouvant déclencher une crise d'asthme ou moduler la fréquence et/ou l'intensité de la crise d'asthme (Anonyme, 2020a ; Meulemans, 2021).

1.2.5.3.3. Asthme induit par l'exercice

Aussi appelé asthme induit par l'exercice (AIE), l'asthme d'effort est un syndrome aigu lié à l'obstruction transitoire des voies respiratoires. Il est provoqué par des efforts physiques violents ou

prolongés entraînant une hyperventilation. Il survient le plus souvent chez les sportifs ayant un antécédent d'asthme. Ce type d'asthme se traduit au plan fonctionnel par une diminution d'au moins 15 % et plus du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS). Si ce pourcentage du VEMS s'accroît, on qualifie l'AIE de léger (15 à 20 %), de modéré (20 et 40 %,) ou de grave (40 % et plus) (Karila *et al.*, 2001). Des études antérieures ont montré que près de 90 % des asthmatiques sont susceptibles de présenter un AIE (Weiler, 1996). Mais d'autres études plus récentes ont permis de retenir une chute du VEMS d'au moins 10 % dans leur majorité pour évaluer l'AIE (Mannix *et al.*, 1996; Leuppi *et al.*, 1998 ; Wilber *et al.*, 2000). Ce dernier peut constituer un révélateur de l'asthme chez 14 % des sportifs sains. L'effort physique augmente fortement la quantité d'air inspiré puis s'accompagne d'une tendance à ressortir l'air par la bouche et non par le nez (Rundell *et al.*, 2004 ; Durand *et al.*, 2005).

1.2.5.3.4. Médicaments

Des études réalisées antérieurement montrent l'implication de certains médicaments dans le développement d'asthme. Ainsi, ces études montrent le rôle des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tel que l'aspirine qui est susceptible d'engendrer de sévères bronchospasmes chez certains sujets asthmatiques. Ces molécules sont des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase et peuvent révéler ou aggraver un déséquilibre du métabolisme de l'acide arachidonique. Les bêtabloquants, même oculaires, sont également responsables de la majoration d'hyperréactivité bronchique chez les asthmatiques (Michel, 1981 ; Chaya, 2009 ; Anonyme 2020b ; Anonyme, 2020c ; Meulemans, 2021). La Figure 3 présente un schéma récapitulatif des facteurs de risque de l'asthme.

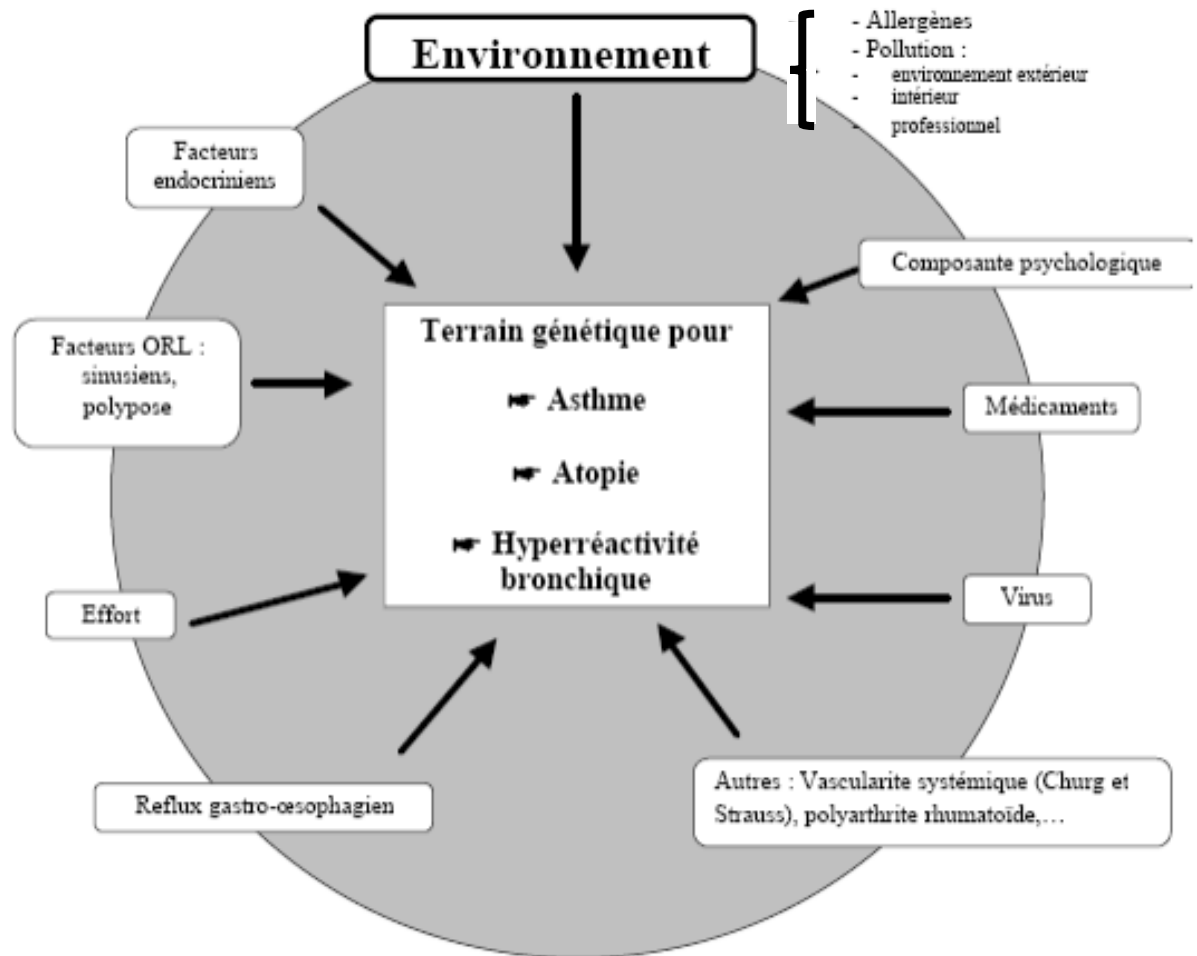


Figure 2 : Facteurs de risque de l'asthme (Chaya, 2009)

1.2.6. Physiopathologie

L'asthme est une maladie multifactorielle dont la physiopathologie est complexe et caractérisée successivement par une inflammation, une hyperréactivité bronchique et un remodelage bronchique suite à des stimuli. L'asthme est donc une pathologie plurifactorielle et complexe, dans laquelle plusieurs mécanismes physiopathologiques cohabitent comme l'inflammation, la constriction des cellules musculaires lisses, l'hypersécrétion de mucus par les glandes sous muqueuses et une hyperréactivité globale des bronches (Adamko *et al.*, 2003 ; Cepuc, 2016).

Les anomalies histologiques telles que l'hypersécrétion de mucus, l'épaississement de la membrane basale et l'hypertrophie du muscle lisse de la paroi bronchique sont souvent retrouvées chez les asthmatiques (Adamko *et al.*, 2003 ; Cepuc, 2016).

Une migration luminale importante de granulocytes principalement les neutrophiles est observée dans les voies aériennes, ainsi qu'une infiltration lymphocytaire sous-muqueuse et péribronchique, en partie avec des mastocytes, des plasmocytes et des granulocytes éosinophiles.

Cela peut donc entraîner un remodelage des voies aériennes avec hyperplasie et hypertrophie des muscles lisses et une fibrose sous-épithéliale et interstitielle (Leclere *et al.*, 2011 ; Klier *et al.*, 2022).

1.2.6.1. Stimulation

Les stimuli sont des substances ou molécules capables de déclencher une réaction. Ils peuvent être d'origines allergiques (pollen, acariens, animaux...), d'origines physiques (air froid et sec), d'origines chimiques ou irritantes, d'origines pharmacologiques par la prise de médicaments (histamine, métacholine) (Chaya, 2009).

1.2.6.2. Inflammation bronchique

L'inflammation est une réaction de défense et d'adaptation de l'organisme suite à une agression tissulaire non spécifique (Mouffouk, 2019). Cette réaction peut être d'origine microbienne (bactérienne, virale, et parasitaire), d'origine physique (froid, chaleur, brûlures, irradiations, traumatisme : blessure, intervention chirurgicale), d'origine chimique (caustiques, toxines, venins), de défaut de vascularisation (nécrose par ischémie), agression dysimmunitaire (anomalie de la réponse immunitaire, allergies, autoimmunité) tumorale, nécrose tissulaire (infarctus) (Mouffouk, 2019). Le mot inflammation est un mot du latin « *inflammatare* » qui signifie « en feu ». Décrite pour la première fois par Celsus (1^{er} siècle après JC). L'inflammation comprend quatre signes cardinaux : rougeur, gonflement, chaleur et douleur (Khan *et al.*, 2004 ; Stewart & Beart, 2016). L'inflammation bronchique, elle est une caractéristique commune à toutes les formes d'asthme. Elle affecte l'ensemble des voies aériennes ainsi que les voies respiratoires supérieures. Mais ses effets physiopathologiques sont plus prononcés au niveau des bronches de taille moyenne (Cohn *et al.*, 2004). Sa chronicité implique le fait qu'il persiste de nombreux stigmates même en l'absence de symptômes. L'inflammation bronchique met en jeu des cellules inflammatoires ainsi que des médiateurs cellulaires comme les polynucléaires éosinophiles. Ces médiateurs cellulaires peuvent sécréter des médiateurs capables de remodeler l'environnement bronchique, mais aussi les lymphocytes T, principalement TH2. Les lymphocytes T sécrétés permettent de réguler via une signalisation par les cytokines d'autres cellules de l'inflammation. Cette inflammation met aussi en jeu des médiateurs humoraux de l'inflammation comme les médiateurs classiques de l'inflammation (histamine), les dérivés de l'acide arachidonique (leucotriènes et prostaglandines) et autres cytokines spécifiques.

- **Induction de l'inflammation par un produit irritant : la carragénine**

L'inflammation est un phénomène réactionnel mis en œuvre par l'organisme lorsque son intégrité morphologique et/ou biologique est menacée (Singla & Pathak, 1990). L'injection de la carragénine dans la patte de ces animaux provoque une lésion du tissu par l'intermédiaire des prostaglandines et de l'histamine. Cette action entraîne une inflammation locale. Puis Ces

médiateurs augmentent la perméabilité des capillaires de la région. En conséquence, l'exsudat composé d'eau et de protéines plasmatiques, s'échappe de la circulation sanguine vers l'espace interstitiel. Cet exsudat est la cause d'un œdème localisé, qui à son tour comprime les terminaisons nerveuses et détermine ainsi une sensation de douleur (Devulder *et al.*, 2002 ; Rousselet *et al.*, 2005). L'œdème de la patte induit par la carragenine est un phénomène biphasique. La première phase (1 h) implique la libération des composés pro-inflammatoires tels que l'histamine, la sérotonine et les kinines, tandis que la seconde phase dite tardive (> 1 h) est due à une augmentation de la Cyclooxygénase 2 (COX-2) et la libération de la prostaglandine E2 rénale (PGE2) (Niu *et al.*, 2014 ; Lee *et al.*, 2017).

1.2.6.2.1. Acteurs cellulaires de l'asthme

De nombreuses cellules sont impliquées dans l'inflammation bronchique chez les personnes asthmatiques. Le système immunitaire est un élément clé de l'asthme allergique, mais complexe dans sa physiopathologie en raison de sa grande diversité d'acteurs immunitaires. En effet, d'autres cellules et cytokines sont impliquées dans la physiopathologie de l'asthme allergique tels que les cellules lymphoïdes innées (ILC), les lymphocytes Th9, les petites protéines G, l'IL-17, les cytokines 17 et les cytokines produites par la barrière de l'épithélium. Ainsi, des progénitures lymphoïdes communes aux lymphocytes produisent l'ILC. Les lymphoïdes innées sont l'ILC1, l'ILC2 et l'ILC3. L'ILC1 et l'ILC2 sont divisés en 2 groupes. Le premier groupe activé par les alarmines est impliqué dans la physiopathologie de l'asthme allergique. Quant au second groupe, il est associé aux cytokines de l'inflammation Th2 et aggrave l'asthme (Dijoux, 2022).

- **Cellules épithéliales des voies respiratoires**

Sous la stimulation des allergènes et/ou des microbes (virus, bactéries, champignons), les cellules épithéliales libèrent les cytokines comme TLSP, IL-25, IL-33, GM-CSF qui déclenchent et amplifient les réponses immunitaires caractéristiques (Hammad & Lambrecht, 2008 ; Barrett & Austen, 2009). Ces cellules représentent des cibles thérapeutiques prometteuses dans le traitement de l'asthme. L'exposition prolongée à l'IL-25 aux murins a induit une inflammation à éosinophiles, un remodelage et une HRB (Yao *et al.*, 2014, Yao *et al.*, 2015). En effet, L'IL-25 à travers son récepteur spécifique (IL-17 RB) va activer différentes cellules de l'immunité innée (éosinophiles, cellules dendritiques), adaptatives (lymphocytes Th2) ainsi que les cellules épithéliales bronchiques. Elle interagirait également avec l'IL-33 et la TSLP (Kleinschek *et al.*, 2007). Grâce à un stimulus pro inflammatoire, la cytokine TSLP dérive des cellules épithéliales et favorise une réponse allergique via son activité sur de nombreuses cellules de l'immunité innée, telles que les cellules dendritiques et les mastocytes (Corren *et al.*, 2017). L'IL-33 quant à elle, fait partie de la famille de l'IL-1, et joue un rôle central dans la réponse inflammatoire induite par un allergène. Elle

se manifeste par la présence de nombreuses cellules comme les cellules épithéliales bronchiques, les fibroblastes, les cellules musculaires lisses, les macrophages et les cellules dendritiques (Porsbjerg *et al.*, 2016 ; Klein *et al.*, 2021).

- **Cellules mastocytaires**

Découverts vers 1877 par Paul Ehrlich, les cellules mastocytaires sont impliquées dans le mécanisme d'hypersensibilité immédiate qui constitue la base physiopathologique de l'allergie (Mecheri & David, 2018). Ce sont des cellules mononucléées volumineuses, appelées ainsi en raison de la présence de granules spécifiques dits métachromatiques intra cytoplasmiques. Il existe une grande diversité morphologique, correspondant à des différences dans la nature des protéases et des cytokines qu'ils contiennent (Davous, 2024). Les mastocytes sont localisées dans la muqueuse du tractus respiratoire participant à la physiopathologie de l'asthme. Les mastocytes étant associés à la phase initiale de la réaction allergique IgE dépendante (Gosselin, 2001 ; Tunon, 2003 ; Berger & Tunon, 2007).

- **Éosinophiles**

Pareillement aux mastocytes, les éosinophiles ont été découverts en 1879 par Paul Ehrlich. Ces cellules possèdent un noyau bilobé contenant des granulations volumineuses dans leur cytoplasme. Ces granulations se colorent en rouge orangé au moyen de l'éosine, d'où les éosinophiles tirent leur nom. Leur développement et leur maturation s'effectuent dans la moelle osseuse à partir d'un progéniteur hématopoïétique exprimant la molécule CD34 à sa surface. L'IL-5 est la principale cytokine impliquée dans la différenciation des polynucléaires éosinophiles dans la moelle osseuse. Les éosinophiles matures se retrouvent principalement dans les tissus, notamment au sein des tissus formant une interface avec l'environnement tels que le tractus pulmonaire (Kato *et al.*, 1998). Ces cellules renferment les enzymes inflammatoires pour la production des leucotriènes et l'expression de plusieurs types de cytokines pro-inflammatoires. Les éosinophiles attirés au niveau du site inflammatoire se développent, puis atteignent leur maturité, et s'activent pour leur survie grâce à L'IL-3, l'IL-5 et le GM-CSF (Bach & Chatenoud, 2012 ; Petsky *et al.*, 2007). Les éosinophiles activés, par l'IL-5 ou le PAF (Facteur d'activation plaquettaire), libèrent des protéines cationiques cytotoxiques, comme l'ECP (eosinophil cationic protein), la MBP (major basic protein), l'EP (éosinophilperoxydase) et l'EDN (eosinophil-derived neurotoxin). A celles-ci s'ajoutent la libération de radicaux libres, d'icosanoides (LTC4), de cytokines de type Th2 (IL-4, IL-5), des facteurs de croissance, d'élastase et des métalloprotéinases matricielles (MMP-9) (Gosselin, 2001).

- **Neutrophiles**

Suite à la provocation allergénique, les neutrophiles sont les premiers globules blancs qui s'infiltrent dans les voies respiratoires des asthmatiques (Teran *et al.*, 1995). Après leur infiltration, les prostaglandines, les thromboxanes, le leucotriène B4 (LTB4) et le PAF sont synthétisés (Sibille & Reynolds, 1990). L'un des rôles principaux de ces cellules dans la pathogenèse de la réponse asthmatique est le remodelage des voies aériennes (Batra *et al.*, 2004).

- **Basophiles**

Les basophiles ont une expression élevée des récepteurs de l'IL-33 T1/ST2 et produisent, en réponse à cette cytokine, l'IL-4, l'IL-6, l'IL-13 et l'histamine (Schneider *et al.*, 2005). L'histamine est produite par les basophiles afin d'augmenter les réponses Th2. Cette histamine produite inhibe la réponse Th1 (Schneider *et al.*, 2004).

- **Cellules dendritiques**

Bien qu'elles proviennent de la même cellule souche CD34⁺ de la moelle osseuse, les cellules dendritiques constituent une population de cellules hétérogènes et sont présentes dans tout l'organisme particulièrement dans les muqueuses respiratoires. On distingue trois types de cellules dendritiques : les cellules dendritiques interstitielles ou myéloïdes, les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques dites plasmacytoïdes, en raison de leurs similitudes avec le plasmocyte (David, 2003). Ces cellules dendritiques se spécialisent d'abord dans l'acquisition et l'apprêtement d'antigènes au cours de la phase immature, puis au cours de leur maturation, elles perdent cette capacité et stimulent les cellules T naïves (Schuler *et al.*, 1997). Ces cellules développent en ce moment de longues dendrites leur permettant de prendre contact avec de nombreuses cellules T (Kuipers & Lambrecht, 2004).

- **Macrophages**

Les macrophages sont les cellules les plus nombreuses des voies aériennes. Ces cellules grâce aux récepteurs d'IgE de faibles affinités, FcεR2 s'activent par des allergènes pour libérer les médiateurs inflammatoires et les cytokines qui amplifient la réponse inflammatoire (Peters-Golden, 2004).

- **Lymphocytes T et Lymphocytes B**

Les lymphocytes T et B sont des cellules ayant pour précurseurs des cellules souches hématopoïétiques et qui se différencient soit dans le thymus pour la lignée T, soit dans la moelle osseuse pour la lignée B. Ce sont des cellules de petites tailles avec un grand noyau et peu de cytoplasme (Pham, 2010).

Le rôle des Lymphocytes T dans le développement de l'asthme allergique a depuis longtemps été attribué aux cellules Th2. Ce rôle a plus tard été élargi et aussi attribué aux cellules T régulatrices,

aux lymphocytes NKT (Natural Killer T) et à la sous-population T (Th17) nouvellement décrite (Pham, 2010).

Dans un asthme allergique, les cellules B jouent un rôle en synthétisant des IgE spécifiques des allergènes pendant la phase de sensibilisation (DeFranco *et al.*, 2009). Ces anticorps se fixent sur les mastocytes et les basophiles à travers leurs récepteurs de haute affinité (FcεRI) (Pham, 2010).

1.2.6.2.2. Médiateurs de l'inflammation asthmatique

- **Immunoglobulines E**

L'IgE est le principal anticorps impliqué dans le déclenchement de la réaction allergique de type immédiate, tel que l'asthme allergique. Il est produit par les lymphocytes B activés lors de la commutation isotypique (Gould & Sutton, 2008 ; Boumendjel, 2012).

- **Histamine**

Les basophiles et les mastocytes sont les principales sources d'histamines. L'histamine agit sur les récepteurs H1 exprimés sur les cellules musculaires lisses puis entraîne une puissante constriction des bronches. Elle entraîne également une extravasation vasculaire dépendante des récepteurs H1, puis un œdème muqueux entraînant l'obstruction bronchique (Schneider *et al.*, 2005 ; Pham, 2010).

- **Chimiokines**

Les chimiokines font intervenir des cellules inflammatoires dans les voies respiratoires dans le développement de l'asthme par l'intermédiaire de leurs récepteurs spécifiques. Ainsi, ces chimiokines représentent une potentielle cible dans le traitement de l'asthme (Medina-Tato *et al.*, 2006).

- **Leucotriènes**

La synthèse des Leucotriènes est liée à de nombreux types cellulaires tels que la 5-lipoxygénase, une enzyme dont l'activation induit la synthèse des LTB4 qui sont de puissants agents chimio-attractants pour les neutrophiles. Les LTC4, LTD4 et LTE4 sont des types de leucotriènes qui provoquent une constriction puissante des bronches puis entraînent une hyper-réactivité bronchique et une augmentation de la perméabilité vasculaire qui stimule la sécrétion de mucus (Dahlen, 2006).

- **Cytokines**

Les cytokines sont des protéines solubles qui jouent un rôle de messagers inter-cellulaires. Ces protéines agissent localement sur un mode paracrine ou même autocrine. Elles interviennent dans la croissance cellulaire, l'inflammation, l'immunité, la différenciation et la réparation cellulaire en se fixant à des récepteurs de surface plus ou moins spécifiques d'une cellule (Roitt & Rabson, 2002). Les cytokines Th2 jouent un rôle primordial dans la réponse immunitaire allergique. L'IL-4

est la principale cytokine impliquée dans le développement de la réaction allergique pulmonaire. Elle joue un rôle pro-inflammatoire important, notamment par la différenciation des lymphocytes Th2, l'induction de la production d'IgE, l'augmentation de l'expression des récepteurs à l'IgE, la transmigration des éosinophiles dans les poumons, l'inhibition de l'apoptose des lymphocytes T ou encore l'hypersécrétion de mucus (Plé *et al.*, 2010 ; Bouaziz, 2014). Le polymorphisme de l'IL-4 et de son récepteur l'IL-4R est également impliqué dans la sévérité de la maladie (Isidoro-García *et al.*, 2005). Quant à l'IL-5, produite par divers types cellulaires, elle joue un rôle crucial dans la différenciation, la maturation, la survie et même l'activation des éosinophiles (Hamid & Tulic, 2009 ; Bice *et al.*, 2014). Parmi les cytokines Th2, on compte aussi l'IL-13 qui est également produite par les basophiles et les mastocytes (De Waal *et al.*, 1995 ; Marone *et al.*, 2005 ; Schroeder, 2009).

- **Monoxyde d'azote**

Le monoxyde d'azote (NO) est produit dans les voies aériennes et l'augmentation de sa production chez les asthmatiques entraîne une hyper-expression de la NO synthétase inducible par les cellules épithéliales des voies aériennes (Kharitonov *et al.*, 1994). Le NO favorise la différenciation des cellules Th2 puis augmente la production de l'IL-4 inhibant la prolifération et la production de l'IL-2 et d'IFN- γ par les lymphocytes Th1 (Taylor-Robinson *et al.*, 1994). Dans la pathogénèse de l'asthme, le NO est associé à l'éosinophilie et à l'inflammation des voies aériennes (Benbernou *et al.*, 1997a ; Bochner & Busse, 2005). Le rôle de NO dans la réponse inflammatoire serait de se combiner à des anions superoxydes pour former des ions peroxy-nitrites ayant un effet toxique direct sur les voies aériennes (Barnes & Kharitonov, 1996).

La Figure 4 présente les médiateurs de l'inflammation.

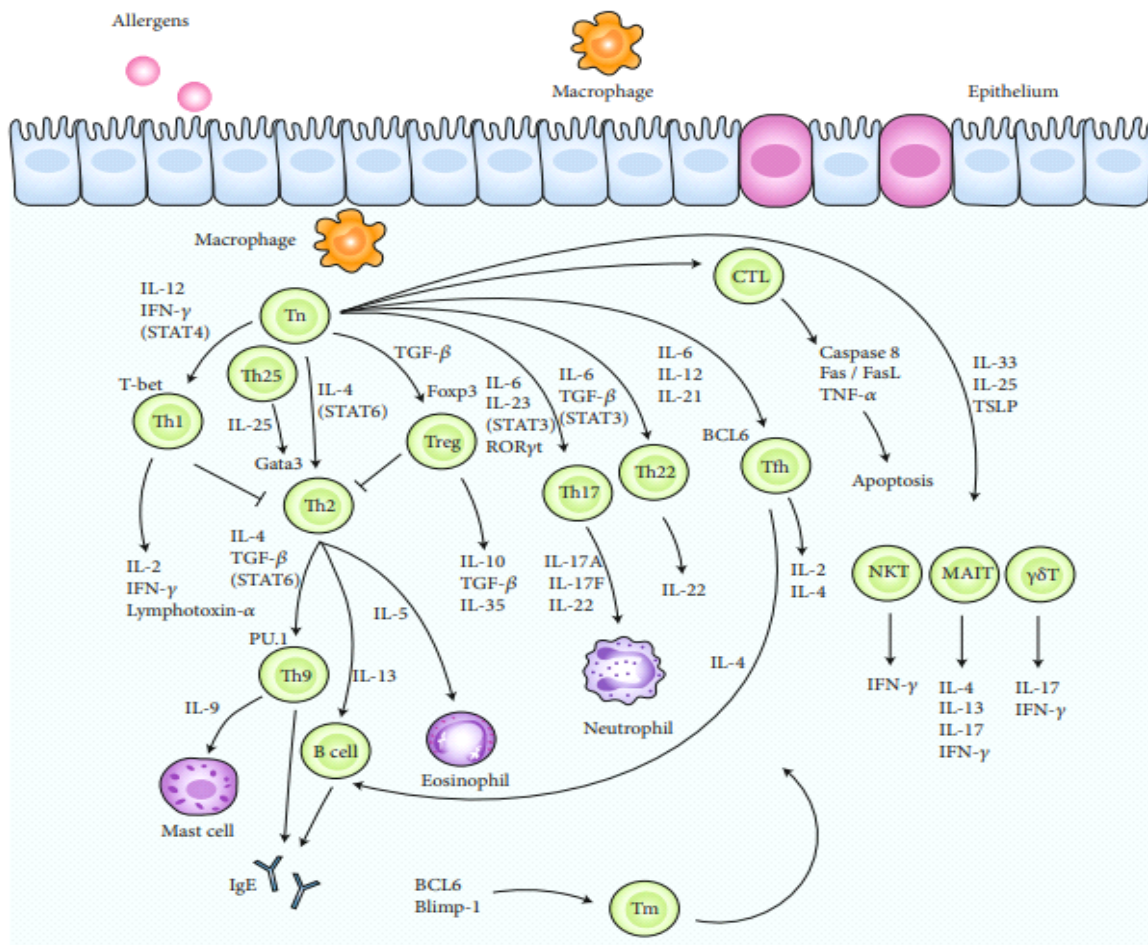


Figure 3 : Médiateurs de l'inflammation asthmatique (Zhu *et al.*, 2020)

1.2.6.3. Hyperréactivité bronchique

La réactivité bronchique physiologique traduit l'aptitude des voies aériennes d'un sujet sain à développer une obstruction bronchique limitée en réponse à une forte stimulation. Quant à l'hyperréactivité bronchique (HRB), elle se caractérise par une réponse «excessive» ou «démessurée», c'est-à-dire une augmentation de la sensibilité des voies aériennes à une grande variété de stimuli exogènes d'origine physique (air froid et sec), chimique ou pharmacologique (histamine, métabolite) par rapport à la réponse des sujets sains (Chaya, 2009). Elle est une caractéristique majeure de l'asthme. Le muscle lisse bronchique est l'effecteur principal de la réactivité bronchique, c'est-à-dire sa capacité à se contracter afin de réduire le diamètre des voies aériennes en réponse à un stimulus. En effet, le muscle lisse de l'arbre bronchique se contracte (rétrécissement) plus intensément en réponse à un stimulus donné comparé à la réponse obtenue chez un individu sain. Cet état n'est pas spécifique de l'asthme, mais la quasi-totalité des patients asthmatiques présentent une HRB (Busse & Lemanske, 2001). Le muscle lisse des voies aériennes possède des récepteurs membranaires qui peuvent être stimulés par les médiateurs de l'inflammation

(Wang *et al.*, 2003). Il existe plusieurs types d'hyperréactivité bronchique dont l'HRB non spécifique qui est une anomalie constamment retrouvée dans l'asthme et l'HRB spécifique d'un allergène présente uniquement chez les asthmatiques allergiques (Ozier, 2011). Les Figures 5 et 6, présentent la différence des bronches chez une personne saine et chez une personne asthmatique.

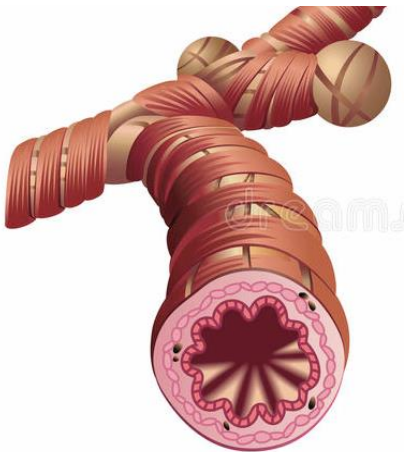


Figure 4 : Bronche chez une personne saine (Meulemans ; 2021).

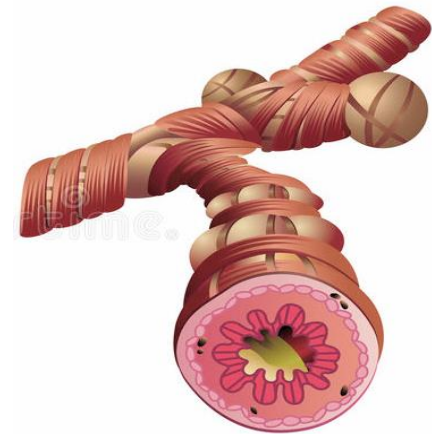


Figure 5 : Bronche chez une personne asthmatique (Meulemans ; 2021).

1.2.6.4. Remodelage des voies aériennes

Le remodelage des voies respiratoires se définit par des altérations structurales dans les bronches des patients asthmatiques à l'origine de la diminution irréversible des capacités pulmonaires qui varient selon le degré de sévérité de l'asthme. Ces modifications structurales sont caractérisées morphologiquement par une destruction irrégulière de l'épithélium bronchique accompagnée d'une augmentation de l'espace situé entre les cellules épithéliales basales, une hypertrophie du muscle lisse, une hypertrophie des cellules glandulaires associée à une hypersécrétion de mucus et une fragmentation des fibres d'élastine du tissu conjonctif (Brewster *et al.*, 1990). Un épaissement de la membrane basale, caractérisé par un dépôt de collagènes et une multiplication du nombre de myofibroblastes sont également observé chez les patients asthmatiques (Brewster *et al.*, 1990). Ceci est probablement dû à l'activation des cellules mésenchymateuses à travers des médiateurs produits par les différentes cellules inflammatoires (éosinophiles ; caractéristiques de la voie Th2 et les neutrophiles ; caractéristiques de la voie Th17). Ces cellules inflammatoires infiltrent la muqueuse bronchique (Kariyawasam & Robinson, 2007) ainsi que les cellules épithéliales bronchiques qui sécrètent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (Aubier, 2003). L'ensemble de ces rémaniements structuraux observés chez les asthmatiques est probablement la conséquence de la répétition de cycles de lésions et de réparations (Wang *et al.*, 2003 ; Devulder, 2019). Ces altérations comprennent des changements morphologiques de

l'épithélium bronchique (perte de l'intégrité de la barrière épithéliale, la diminution du nombre de cellules ciliées et l'hyperplasie des cellules en gobelet). Ces altérations comprennent également l'activation des fibroblastes en myofibroblastes qui sécrètent des médiateurs pro-inflammatoires et des protéines de la matrice extracellulaire. La sécrétion des médiateurs pro-inflammatoires et des protéines entraînent une fibrose sous épithéliale, une augmentation du nombre et de la taille des cellules musculaires lisses et enfin une augmentation de l'angiogenèse (Al-Muhsen *et al.*, 2011). Le remodelage des voies bronchiques dans l'asthme a longtemps été considéré comme le résultat de l'inflammation chronique qui entraîne la destruction et la réparation chronique des tissus pulmonaires. Ainsi, l'asthme a longtemps été considéré comme une maladie principalement inflammatoire et le remodelage bronchique comme un dommage collatéral. Les éosinophiles, caractéristiques de la voie Th2, et les neutrophiles caractéristiques de la voie Th17, participent au remodelage bronchique, mais il n'est pas certain que les changements structuraux associés soient distincts entre les deux endotypes. Des études suggèrent que l'inflammation chronique n'est pas nécessairement à l'origine du remodelage et que ces deux événements se déroulent parallèlement.

1.2.6.5. Toux : épisode de l'asthme

1.2.6.5.1. Définition

La toux se définit comme étant une expulsion brusque par la bouche de l'air provenant du poumon grâce à la contraction des muscles expiratoires afin de débarrasser les voies respiratoires des corps étrangers et des sécrétions excessives. La toux est une réaction de défense de l'organisme et de protection du poumon, qui prend le relai lorsque le système muco-ciliaire qui tapisse l'arbre respiratoire ne joue plus son rôle. C'est un acte réflexe suite à une irritation des voies respiratoires, de la plèvre ou du diaphragme, qui permet d'évacuer les sécrétions bronchiques (mucus) ou un corps étranger (Dautzenberg 2002 ; Debesse & Rochemaure, 2008 ; Aubaret, 2015). La toux est souvent le premier signe de maladies respiratoires (rhume, infection pulmonaire, asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique, fibrose pulmonaire et cancer du poumon) ou des troubles non-respiratoires (reflux gastro-œsophagien et reflux postnatal) ou encore peut également être idiopathique (d'origine inconnue). La toux devient un phénomène réflexe lorsqu'elle est le résultat de la stimulation des nerfs sensitifs des voies respiratoires (Polverino *et al.*, 2012). La stimulation de la branche articulaire du nerf vague qui alimente l'oreille peut également provoquer une toux : reflux d'Arnold (Eccles, 1996). La toux est un épisode de l'asthme qui est rarement isolée mais le plus souvent associée à aux symptômes respiratoires comme l'oppression thoracique et la difficulté respiratoire sifflante. La toux est parfois chronique, se manifestant le plus souvent la nuit chez l'asthmatique. Le diagnostic de la toux est confirmé par la présence d'une hyperréactivité des

bronches (Niimi, 2013 ; Cepuc, 2016) et la recherche d'un terrain atopique est recommandée de manière systématique en cas de toux lorsqu'un asthme est suspecté (Tillie-Leblond & Godard, 2007 ; Cepuc, 2016). La toux équivalente d'asthme est une forme d'asthme qui se manifeste la nuit par une toux sèche, sans autres symptômes d'asthme. La toux équivalente d'asthme entraîne une hyperréactivité bronchique et une inflammation à éosinophiles. L'inflammation à éosinophiles est retrouvée dans l'expectoration, le liquide de LBA ou la sous-muqueuse des voies aériennes (Niimi *et al.*, 1998 ; Cepuc, 2016).

1.2.6.5.2. Mécanisme de la toux

La survenue de la toux dépend du lieu et du type de la stimulation puis comporte quatre phases. Au cours de la phase compressive de la toux, il se produit une contraction des muscles expiratoires. Cette contraction des muscles entraîne de très fortes pressions intrathoraciques. Ces pressions baissent immédiatement avec l'ouverture de la glotte contemporaine de la phase expulsive pour tendre vers la pression atmosphérique. Ce phénomène se déroule pendant une courte durée, alors que les pressions pleurale et alvéolaire augmentent ou restent stables. Les muscles expiratoires se contractant toujours, produisent une force musculaire qui est transmise vers les structures pleurales.

Certains inducteurs de la toux comme l'ammoniaque provoquent une diminution des amplitudes respiratoires, c'est la bronchoconstriction (Sanjay *et al.*, 2013). L'irritation des RARS (Rapidly Adapting Receptors ou récepteurs irritants) (Widdicombe, 1989) provoquent des contractions des muscles intercostaux. Cette irritation serait due à la libération de l'histamine et à la formation d'autres médiateurs (Yu *et al.*, 1999; Widdicombe, 1989). L'histamine provoque la broncho constriction, la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité capillaire (Sudo *et al.*, 2000).

- **Phase inspiratoire** : Le phase inspiratoire débute par la contraction des muscles abducteurs du cartilage aryténoïde qui favorise l'ouverture complète de la glotte contemporaine de la phase expulsive permettant l'inhalation d'air (Sant'Ambrogio *et al.*, 1997). Ce volume d'air inhalé varie en fonction du temps de cette phase inspiratoire qui est aussi variable. La durée moyenne de la phase inspiratoire est de 0,45 sec à 1 sec et la quantité moyenne d'air inspiré est de 0,09 L à 0,53 L (Yanagihara *et al.*, 1966). Lorsqu'une toux violente s'installe, la durée de cette phase augmente pour atteindre 0,65 sec pendant que le volume d'air inspiré passe à 2,5 L (Ross *et al.*, 1955 ; Poussel, 2014).

- **Phase compressive** : La fermeture de la glotte marque le début de la phase compressive de la toux. Au cours de cette phase, les muscles expiratoires se contractent contre la glotte fermée puis provoquent l'augmentation des pressions abdominales, pleurales, alvéolaires et sous-glottiques. Cette diminution du volume pulmonaire est liée à l'augmentation de la pression pleurale entraînant

la compression du gaz alvéolaire. La fermeture de la glotte qui représente la phase intermédiaire entre la phase compressive du réflexe de toux (RT) et celle du réflexe expiratoire (RE) dure environ 0,2 sec, mais la pression alvéolaire peut atteindre 20 kPa vers la fin de la phase compressive. Au cours de la phase explosive à glotte ouverte, cette pression alvéolaire peut augmenter jusqu'à 50 % voir 100 % de la pression enregistrée (Arora & Gal, 1981 ; Lavietes *et al.*, 1998 ; Poussel, 2014).

- **Phase explosive** : Cette phase, commence par un relâchement des cordes vocales ainsi que l'ouverture de la glotte. Ce qui produit la vibration des gaz intra-thoraciques et des voies aériennes produisant une toux sous forme de bruit. Cette phase s'accompagne d'une expulsion d'air, du mucus et des particules étrangères avec une vitesse de 250 m/sec puis s'ensuit la fermeture de la glotte (Parihar *et al.*, 2011 ; Agnéro, 2019).

- **Phase dite de relaxation** : Elle est caractérisée par une diminution de la pression intrathoracique puis de la relaxation des muscles intercostaux et des muscles abdominaux. Elle s'achève par une bronchodilatation transitoire (McCool & Rosen, 2006 ; Agnéro, 2019).

- **Phase expiratoire** : La durée totale de cette phase est variable (entre 0,5 et 1 sec). Elle marque le moment du drainage des voies aériennes et débute par l'ouverture de la glotte. A l'origine de la caractéristique de la toux, l'expiration est liée aux mouvements du gaz expiré et des tissus. Pendant l'augmentation des pressions alvéolaires et pleurales, la pression des voies aériennes proximales baisse brusquement pour atteindre une pression atmosphérique (Yanagihara *et al.*, 1966 ; Fontana et Widdicombe., 1999 ; Poussel, 2014).

1.2.6.5.3. Organes intervenant dans la toux

Le mécanisme de la toux repose sur le trépied classique de l'arc réflexe. Il est composé par des récepteurs, par un centre nerveux recevant et intégrant les informations et par des effecteurs qui favorisent l'effort moteur de la toux à travers des motoneurons effecteurs (Chung & Pavord, 2008 ; Cepuc, 2016). Les principaux organes impliqués dans le développement de la toux sont les suivants : larynx, trachée, bronches, diaphragme et pleural (Cepuc, 2016) et sont représentés par la Figure 7.

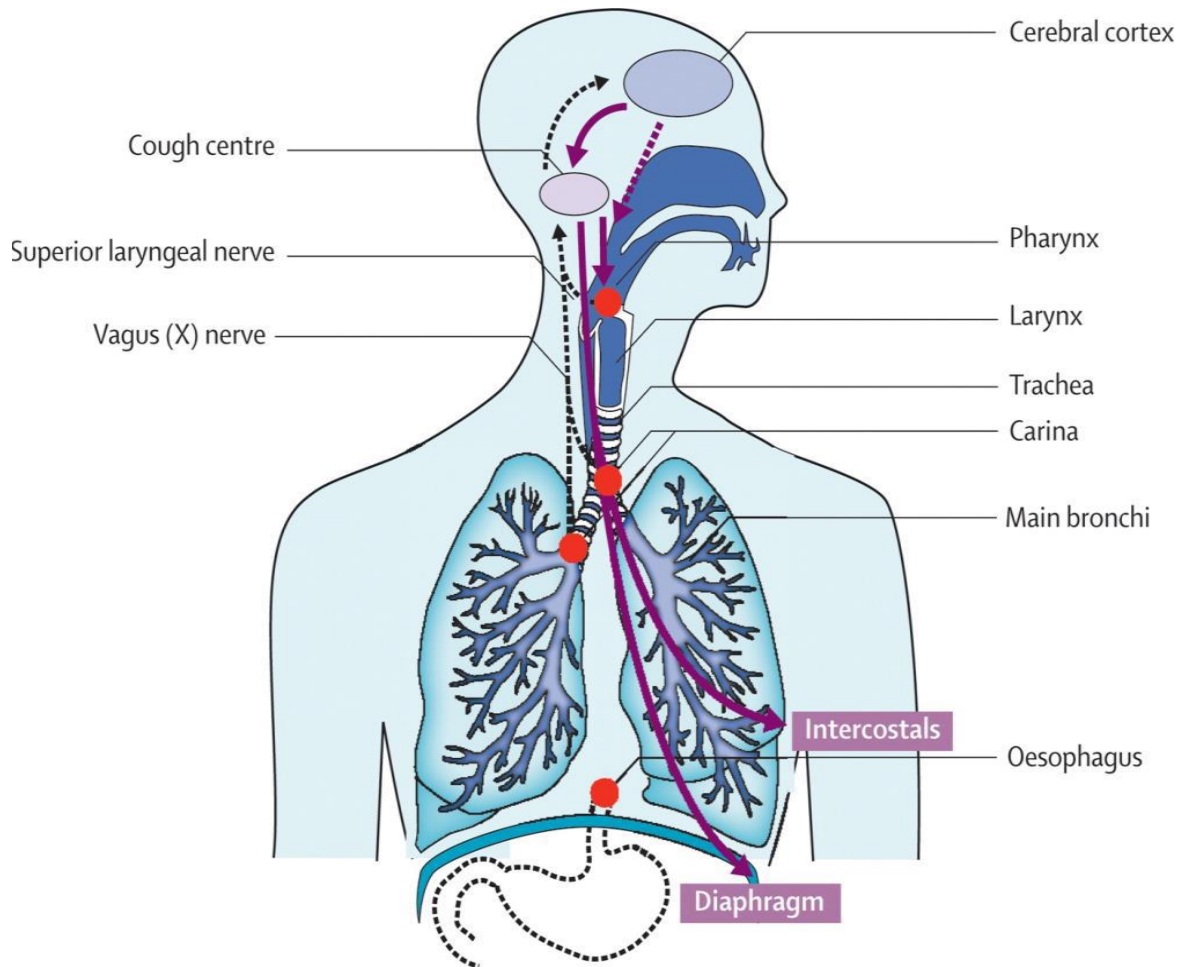


Figure 6 : Représentation anatomique de l'innervation des voies aériennes
(Chung & Pavord, 2008)

Les récepteurs de toue (rouge) localisés aux niveaux du larynx, carène, bronches, partie distale de l'œsophage ; voies afférentes : nerf vague et nerf laryngé supérieur ; centre de toue et cortex cérébral ; voies efférentes qui arrivent chez les effecteurs.

1.2.6.5.4 Causes de toue

Les causes de la toue sont multiples et accompagnent les maladies diverses comme la bronchite, la laryngite ou la grippe.

- **Asthme** : Selon Global Initiative for Asthma (2020), l'asthme représente la deuxième cause des plus fréquentes de toue chronique. La toue est un symptôme impliqué dans l'asthme souvent associée à une oppression thoracique ou à une dyspnée sifflante. Il existe plusieurs formes de toue comme la toue chronique et la toue volontier nocturne se manifestant sous formes d'asthme (Niimi, 2013).

- **Bronchite à éosinophiles** : La bronchite à éosinophiles est caractérisée par une toue gênante sans autres symptômes respiratoires, sans terrain atopique, ni sans hyperréactivité bronchique, mais

avec un taux élevé d'éosinophiles dans l'expectoration (>3% des cellules non squameuses) (Gibson *et al.*, 1989 ; Brightling *et al.*, 2000). Sa prévalence est estimée entre 10 et 15% des toux chroniques (Brightling *et al.*, 1999 ; Ayik *et al.*, 2003). Comparativement à l'asthme, la toux bronchite à éosinophiles peut provoquer l'épaississement de la paroi bronchique puis de la membrane basale sous-épithéliale. Ce phénomène produit une infiltration intense d'éosinophiles accompagnée parfois d'une persistance des mastocytes dans les structures superficielles de la bronche mais sans leur infiltration dans la couche musculaire (Brightling *et al.*, 2002 ; Brightling, 2011 ; Poussel, 2014).

- **L'inflammation bronchique à éosinophilie** : les pathologies à éosinophiles tels que l'asthme et la bronchite à éosinophiles sont provoquées par une inflammation éosinophilique. Elles se manifestent souvent par une toux chronique. L'élimination de cette inflammation renforce la toux. Ce qui montre l'implication des éosinophiles dans la toux (Doherty *et al.*, 2000 ; Poussel, 2014 ; Cepuc, 2016)

- **Reflux gastro-oesophagien (RGO) ou pneumopathie d'inhalation** : le RGO est la remontée d'une partie du contenu de l'estomac dans l'œsophage. Le RGO représente la première cause de toux chronique puis crée une inflammation de la muqueuse des voies aériennes supérieures pouvant provoquer et entretenir une toux. Cette inflammation est produite lorsqu'il atteint le larynx chez les sujets obèses et chez les personnes souffrant d'apnées du sommeil.

- **Tabagisme** : le mouvement des cils de la trachée inhibé par l'utilisation du tabac qui finit par les détruire. La toux devient alors le seul moyen pour éviter le mucus de s'accumuler dans les poumons. De ce fait, l'administration des médicaments qui inhibent le réflexe de la toux comme les sirops renfermant du dextrométhorphan (DM) ou des narcotiques est à éviter chez des fumeurs atteints de congestion respiratoire (Marieb & Hoehn 2010).

- **Infections** : de nombreuses infections provoquent une toux prolongée, en particulier la coqueluche, la tuberculose, la pneumonie, des infections virales répétées et des infections ORL chroniques. Les infections à *Chlamydia* peuvent également provoquer une toux prolongée. La pneumonie est une inflammation du tissu pulmonaire causée par une infection ou autres causes d'inflammation (Mooi, *et al.*, 1998 ; Van *et al.*, 1999).

- **Irritation du conduit auditif externe** : la toux chronique est aussi provoquée suite à une irritation du conduit auditif externe à partir de corps étrangers ou cérumen. En effet, la stimulation de la branche auriculaire du nerf vague (le nerf d'Arnold) est l'une des causes du réflexe oreille-toux (Tekdemir *et al.*, 1998).

1.2.6.5.5. Conséquences de la toux

L'éosinophile est une source importante de médiateurs inflammatoires comme la prostaglandine E₂, F₂α, thromboxane A₂, et des neuropeptides comme la substance P (SP). Ces médiateurs jouent potentiellement un rôle dans la manifestation de la toux et/ou de la constriction bronchique (Niimi *et al.*, 2014). La libération des médiateurs comme l'éosinophile peroxydase et les cysteinyl leucotriènes entraînent la stimulation du système nerveux parasympathique. La stimulation du système nerveux parasympathique produit la constriction des bronches (Kingham *et al.*, 2002). Au même moment, a lieu la libération des médiateurs des granules des éosinophiles conduisant à des modifications au niveau de l'épithélium des bronches. Ce second phénomène présente les récepteurs de la toux aux agresseurs extérieurs. Ces modifications provoquent une hyperréactivité bronchique et une hypersensibilité du réflex de toux respectivement chez les patients asthmatiques et chez les patients ayant une toux chroniques sans asthme (Beasley *et al.*, 1989 ; Niimi *et al.*, 2005). De plus, une hypersensibilité à la toux peut être produite suite à des altérations au niveau de l'épithélium respiratoire provoquée par la toux (Niimi, 2011).

Les médiateurs des éosinophiles produisent des effets neuro-inflammatoires entraînant une hypersensibilité persistante du réflexe de la toux dans l'inflammation des voies respiratoires aériennes (Gu *et al.*, 2008). Par exemple, la libération de MBP (major basic protein) stimule les fibres C vagales de manière directe (Lee *et al.*, 2001) via la substance P qui peut entraîner la toux (Garland *et al.*, 1997). La MPB active les cellules mastocytes qui libèrent des médiateurs protussigènes comme l'histamine et la prostaglandine D₂ qui réagissent aussi via la substance P en stimulant les récepteurs de la toux (Piliponsky *et al.*, 2003).

1.2.6.5.6 Traitement de la toux

Le traitement de la toux dépend du type de toux. La toux peut être traitée comme un symptôme avec des médicaments antitussifs et des expectorants. Les antitussifs centraux agissent sur le système nerveux central pour supprimer la toux. Les antitussifs périphériques agissent à l'extérieur du système nerveux central (SNC) pour inhiber la toux, (Bolser, 1996 ; Agnero, 2019).

1.2.7. Études immunologiques de l'asthme

L'asthme immunologique est une maladie inflammatoire qui se caractérise par l'implication d'IgE spécifiques à un allergène et la liaison avec le mastocyte. Le modèle classique de la réaction asthmatique se produit en deux phases distinctes.

- **Phase précoce**

La phase précoce est une réaction de broncho-constriction aiguë qui apparaît dans les minutes suivant l'inhalation de l'allergène. Elle dure environ 30 minutes et disparaît spontanément ou avec l'utilisation de bronchodilatateur. Cette phase est associée à la dégranulation des mastocytes

sensibilisés par les IgE spécifiques de l'allergène. Ils libèrent leur contenu en médiateurs préformés broncho-actifs comme l'histamine qui entraîne une vasodilatation qui est une caractéristique du mécanisme inflammatoire exerçant des effets constricteurs sur les fibres musculaires lisses. Cette activation est essentielle à la seconde phase. En effet, si la dégranulation des mastocytes est neutralisée, la phase retardée est alors abolie (Galli & Costa, 1995). Des essais cliniques avec des anticorps monoclonaux anti-IgE ont également démontré que ce type d'Ig est essentiel à l'initiation de la réponse inflammatoire observée dans l'asthme (Holgate, 2010).

- **Phase tardive**

La dégranulation des mastocytes est suivie de près par la synthèse de médiateurs tels que les leucotriènes et les prostaglandines qui sont issus du métabolisme des phospholipides membranaires. Ces médiateurs jouent un rôle dans l'afflux local et l'activation des cellules effectrices secondaires elles-mêmes sensibilisées par les IgE, notamment les éosinophiles. Les médiateurs et facteurs pro-inflammatoires libérés par ces cellules sont à l'origine de la phase tardive : une seconde phase de broncho-constriction qui survient 6 à 12 heures après la réaction initiale. Elle est observée chez environ 50 % des asthmatiques. Cette réaction tardive inflammatoire qui peut durer plusieurs jours, est responsable d'un œdème, d'une hyperhémie de la muqueuse des voies respiratoires, d'exsudats et d'une destruction tissulaire pouvant conduire au remodelage de la paroi bronchique. La production des cytokines de type Th2 est corrélée avec la sévérité des symptômes (Busse & Lemanske, 2001).

1.2.8. Prise en charge de l'asthme

1.2.8.1. Contrôle des facteurs de risque

L'identification puis l'éviction des facteurs déclenchant l'asthme permettent de limiter les symptômes et les crises. Ce qui entraîne ainsi une diminution du traitement. Une immunothérapie spécifique, ou désensibilisation, peut être entreprise pour soulager et améliorer le quotidien du patient. Le recours à un conseiller en environnement intérieur peut s'avérer utile pour aider les patients à identifier les facteurs de risques à leur domicile et trouver ensemble des solutions pour adapter le quotidien.

1.2.8.2. Prise en charge psychologique de l'asthme

De nombreux patients ne répondent pas favorablement aux traitements courants en raison de leur problème psychologique (Spina, 2008). Il est établi qu'il existe un lien entre la santé mentale et l'asthme et que les deux s'influencent mutuellement (Joos *et al.*, 2008). Les patients asthmatiques qui sont sous l'influence d'un niveau élevé d'émotivité négative souffrent plus fréquemment de dyspnée, tandis que dans un état émotionnel positif, la dyspnée est sous-perçue (Cox *et al.*, 2004 ; Kerstjens *et al.*, 2012 ; Aziz & Iqbal, 2018).

1.2.8.3. Traitement de l'asthme en médecine moderne

Bien que l'asthme soit un problème de santé publique, de nouvelles options de traitement ont commencé à réduire le nombre de décès causé par cette maladie. Le but du traitement est d'obtenir un contrôle optimal. Les médicaments pour le traitement de l'asthme sont divisés en deux classes : les bronchodilatateurs et les corticostéroïdes (Boulet *et al.*, 1999).

- Les bronchodilatateurs sont des médicaments qui soulagent la crise et sont représentés par les béta 2 permettant de réduire simplement les symptômes de l'asthme et qui produisent un soulagement mimétique d'action rapide et brève en quelques minutes (Boulet *et al.*, 1999 ; ANAES, 2001 ; Marieb & Hoehn 2010).
- Les corticostéroïdes sont des traitements de fond de l'asthme. Ils limitent l'inflammation des voies respiratoires par le moyen des antileucotriènes et des anticorps contre les antigènes IgE de l'astmatique. Ce traitement est fondé essentiellement sur les anti-inflammatoires (corticoïdes). Ces médicaments sont utilisés régulièrement au cours d'une crise d'asthme afin de contrôler l'asthme et de prévenir les aggravations de la pathologie. Les corticostéroïdes comprennent les corticoïdes inhalés, les antileucotriènes, le cromoglycate et le nedocromil. Ils comprennent également la théophylline et les béta 2 mimétiques de longue durée d'action (Boulet *et al.*, 1999 ; ANAES, 2001 ; Marieb & Hoehn, 2010 ; Battu & Saint-Paul, 2014).

1.2.8.4. Traitement de l'asthme par la phytothérapie

La médecine traditionnelle à travers la phytothérapie est un domaine prometteur pour le développement de médicaments efficaces contre l'asthme. Certains médicaments dont les molécules comme l'Atropine sont issues des plantes. Ces molécules sont des anti-muscariniques qui agissent sur les muscles lisses, inhibant leur contraction et réduisant la sécrétion de mucus. Aussi, l'intervention de la phytothérapie dans le traitement de l'asthme (ASHMI) réduisant l'hyperréactivité, prévient le rétrécissement des voies respiratoires en inhibant la constriction de l'anneau trachéal induit par l'acétylcholine puis améliore la production de prostacycline et de prostaglandine I2 (Woodcock *et al.*, 2013 ; Aziz & Iqbal, 2018).

En Afrique, précisément en Côte d'Ivoire, de nombreuses plantes sont utilisées dans le traitement de l'asthme soit individuellement, soit en association avec d'autres plantes. Parmi ces plantes figurent *Newbouldia laevis*, *paulinia pinata*, *Baphia nitida* et *Desmodium adscendens*. Ces plantes renferment des composés chimiques actifs (Odonne, 2010 ; Sanz *et al.*, 2009 ; OOAS, 2020).

1.3. Plantes utilisées dans la recette «asthpadose»

1.3.1. *Newbouldia laevis*

1.3.1.1. Taxonomies et systématiques

Règne : Plantae

Sous-règne : Végétal

Classe : Astéridées

Sous classe : lamiidées

Ordre : laminales

Famille : Bignoniaceae

Genre : *Newbouldia*

Espèce : *laevis*

1.3.1.2. Noms vernaculaires

Les noms vernaculaires de *Newbouldia laevis* en Côte d'Ivoire sont : <<Kpôkpagôh>> chez les Bété, et <<Bolu>> chez les Guéré.

1.3.1.3. Description et habitat

Newbouldia laevis est un arbuste ou un arbre qui pousse en Afrique de l'Ouest et pouvant atteindre 7 à 8 m, mais le plus souvent, cette plante est un arbuste de 2 à 3 m, constitué de tiges sous forme d'amas de branches (Arbonnier, 2004). La plante a des feuilles vertes foncé brillantes et porte de grandes fleurs roses ou blanc-rosées terminales. Les feuilles imparipennées et opposées verticillées, comportent des rachis de 15 à 40 cm de long et de 3 à 6 cm de large. Le fruit est d'environ 30 cm de long avec des graines ailées à chaque extrémité. *Newbouldia* est souvent cultivé comme plante ornementale se multipliant facilement par bouturage (Mshana *et al.*, 2000 ; OOAS, 2020)..

1.3.1.4. Utilisation dans la médecine traditionnelle

Newbouldia laevis est une plante utilisée dans le traitement des douleurs abdominales, de la diarrhée, de la dysenterie et des helminthiases. Elle est aussi utilisée dans le déclenchement des contractions des parois utérines facilitant ainsi l'accouchement chez les femmes enceintes (Ake-Assi *et al.* (2010). Selon des enquêtes ethnopharmacologiques réalisées par Burkil (1986) et par Adomou *et al.* (2018), les feuilles et écorces de cette plante seraient utilisées dans le traitement de plusieurs maladies dont la toux (symptôme d'asthme) (OOAS, 2020). Cette plante est également utilisée en cas de constipation, de douleurs gastrointestinales et de bronchopneumonie. (Bouquet & Debray, 1974 ; Soro *et al.*, 2010 ; Tuo, 2015).

1.3.1.5. Données pharmacologiques

Newbouldia leavis a une activité antinoceptive, des propriétés analgésiques centrales et périphériques (Ainooson *et al.*, 2009). Il a également montré un effet hypoglycémiant (OOAS, 2020), des propriétés anticoagulantes (Nwaehujor *et al.*, 2015) et antimicrobiennes (Fatunla *et al.*, 2016) de cette plante. *N. laevis* a inhibé aussi l'œdème induit par la carragénine (Olumayokun *et al.*, 1997 ; OOAS, 2020).

1.3.1.6. Etude phytochimique

Selon Usman & Osuji (2007), les extraits de feuilles, de tiges et de fruits de *Newbouldia leavis* ont révélé la présence de flavonoïdes, de tannins, de terpènes, de stéroïdes et de glycosides stéroïdiens cardiotoniques (Tuo, 2015 ; Fatunla *et al.*, 2016). Aussi, Bouquet et Debray (1974) ont révélé la présence de stérols et de saponosides dans les feuilles de cette plante.

1.3.1.7. Données toxicologiques

Au niveau de la toxicologie, les travaux de l'OOAS (2020) ont montré que l'extrait hydroalcoolique de l'écorce de tiges de *Newbouldia leavis* est considéré comme non toxique avec une DL50 supérieur à 3000 mg/kg de poids corporel chez les rats.

1.3.2. *Paullinia pinnata*

1.3.2.1. Taxonomies et systématiques

Règne : Plantae

Sous-règne : Tracheobionta

Classe : Magnoliophyta

Sous classe : Magnoliidae

Ordre : Sapindales

Famille : Sapindaceae

Genre : *Paullinia*

Espèce : *pinnata*

1.3.2.2. Noms vernaculaires

En Côte d'Ivoire, les noms vernaculaires de cette plante sont les suivants : <<Trô n'ndui>> chez les Baoulé, <<Haablou>> chez les Guéré, <<Sindié>> chez les Gouro et <<Mlanovo>> chez les malinké.

1.3.2.3. Description et habitat

Paullinia pinnata est un arbre lianescent fortement branchu qui peut atteindre 20 m de haut. L'écorce finement écailleuse, *Paullinia pinnata* est brunâtre à rougeâtre. Les feuilles sont

composées, pennées, groupées en bouquets aux extrémités des rameaux. Elles comportent 3 à 5 paires de folioles, subalternes, ovées ou oblongues, obtusément acuminées et glabres. Les fleurs sont petites ainsi que les blanches. Les fruits ovoïdes, jaune-orangé à maturité, sont des drupes d'environ 2 cm de long sur 1,5 cm de diamètre. Le fruit de cette plante contient une seule graine dans la pulpe sucrée. (Adjanohoun *et al.*, 1979). C'est une espèce à large amplitude écologique se trouvant en forêt dense comme en savane ainsi que dans les galeries forestières. *P. pinnata* est répandu en Afrique intertropicale, précisément au Mali et au Nigéria. On la trouve au Soudan, en Afrique centrale et de l'est et en Angola. On la retrouve aussi à Madagascar et en Amérique tropicale (Adjanohoun *et al.*, 1979).

1.3.2.4. Utilisation dans la médecine traditionnelle

On utilise la tige feuillée séchée de *Ppaullinia pinnata* sous forme de poudre ou la tige feuillée fraîche en décoction. Le décocté aqueux des feuilles est utilisé par voie orale pour traiter la fièvre et l'accès palustre. On utilise surtout les parties aériennes sous forme de poudre ou de décocté pour soigner la diarrhée, les vomissements, les hémorroïdes, l'hypertension artérielle, l'oligurie, les œdèmes ou encore l'asthénie sexuelle (Adjanohoun *et al.*, 1979).

1.3.2.5. Données pharmacologiques

L'extrait total aqueux des feuilles possède une activité antimicrobienne *in vitro* sur des souches de staphylocoques, de streptocoques et de dermatophytes (De souza *et al.*, 1995). Les extraits aux solvants organiques d'écorces de tige possèdent un pouvoir antioxydant *in vitro* (Ouattara *et al.*, 2016). L'extrait méthanolique des feuilles de cette plante a des effets antimalariques, antianémiques et immunogènes dans des modèles expérimentaux murins (Adeyemo-Salami & Makinde, 2013 ; Adeyemo-Salami *et al.*, 2014). L'extrait hydroalcoolique des feuilles a également montré une activité anthelminthique *in vitro* (Agyare *et al.*, 2009).

1.3.2.6. Etude phytochimique

La plante contient des stérols, des terpènes, des triterpènes, des saponosides, des tanins catéchiques cardiotoniques, des polyphénols, des coumarines et des flavonoïdes. Quelques composés isolés sont : paullinoside A, paullinomide A, le B-Sitosterole et B-amyrine (Annan & Houghton, 2010).

1.3.2.7. Données toxicologiques

Aucun signe de toxicité n'a été enregistré chez cette plante (Adeyemo-Salami *et al.*, 2013). La dose minimale tolérable de l'extrait alcoolique des feuilles est de 200 mg/ kg de poids corporel chez les rats et souris (Adeyemo-Salami *et al.*, 2013).

1.3.3. *Baphia nitida*

1.3.3.1. Taxonomies et systématiques

Règne : Végétal

Sous-règne : Angiospermes

Classe : Rosopsida

Sous-classe : Rosidae

Ordre : Fabales

Famille : Fabaceae

Genre : *Baphia*

Espèce : *nitida*

1.3.3.2. Noms vernaculaires

En Côte d'Ivoire, les différents noms vernaculaires de *Baphia nitida* sont : <<goeyéboho>> chez les Guérés, <<Bundoy>> en Mandé, <<Kpokpo wa ou Schimagnrin>> en Baoulé, <<Ghoeuzoehi-guéibouo>> chez les Bétés et <<Okoué>> chez les Abbey (Adjanooun *et al.*, 1979).

1.3.3.3. Descriptions et habitat

De couleur blanche à l'état frais, le bois de *Baphia nitida* est très dur mais devient rouge par immersion dans l'eau et est assez souvent employé comme teinture.

Baphia nitida est un arbuste à croissance rapide qui peut dépasser 5 m de haut. Les feuilles simples, alternes et oblongues-elliptiques, mesurent 10 à 15 cm de long. Les fleurs sont bisexuées, blanches, solitaires ou regroupées en 4 sur la branche principale. Elles sont légèrement parfumées et discrètes. Les fruits sont des gousses droites de 10 à 15 cm de long et de 12 à 16 mm de large, très pointues aux deux extrémités et avec 2 à 4 graines brunes plates (Adjoumani & Aké-Assi, 1979).

Baphia nitida est un arbre originaire d'Afrique qui est le plus souvent localisé dans toutes les régions tropicales du monde. Il est favorable à tous les types de sols principalement sur les sols dans les zones à grandes précipitations (250 mm à 2000 mm par an) (Adjanooun *et al.*, 1979). En Côte d'Ivoire, on la rencontre le plus souvent dans des zones forestières précisément dans des forêts secondaires (Adjanooun *et al.*, 1979).

1.3.3.4. Utilisations en médecine traditionnelle

Le décocté des feuilles est utilisé en tisane pour traiter l'asthme et les affections respiratoires (Adjanooun & Aké-Assi, 1979). Selon une enquête ethnobotanique réalisée par Lorougnon Guédé, les feuilles de *Baphia nitida* sont utilisées traditionnellement seules ou en

association avec celles d'autres plantes contre l'asthme, les maux de cœur, les céphalées, l'épistaxis, le tétanos et les coliques. La pâte des feuilles est utilisée dans le traitement des entorses, des articulations gonflées et les maladies de la peau (Chong *et al.*, 2009).

1.3.3.5. Données pharmacologiques

L'extrait brut de *B. nitida* a un pouvoir cicatrisant chez les lapins (Dally *et al.*, 2007). Il a également montré des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, hépatoprotectrices et néphroprotectrices sur les modèles expérimentaux murins (Onwukaeme, 1995 ; Akande *et al.*, 2011).

1.3.3.6. Données phytochimiques

La plante de *Baphia nitida* contient des stérols, des terpènes, des triterpènes, des saponosides, des tanins, des polyphénol, des flavonoïdes et des alcaloïdes (Kabran *et al.*, 2011 ; Amadou, 2020).

1.3.3.7. Données toxicologiques

Selon les travaux réalisés par Irié-N'guessan *et al.* (2011), l'extrait aqueux des feuilles de *Baphia nitida* sont non toxiques avec une DL50 supérieur à 1000 mg/kg de poids corporel chez les rats Wistar.

1.3.4. *Desmodium adscendens*

1.3.4.1. Taxonomies et systématiques

Règne : Plantae

Sous-règne : Vasculaire Végétal

Embranchement : Spermatophyta

Sous-embranchement : Magnoliophyta

Classe : Dicotylédone

Sous classe : Rosidae

Ordre : Fabales

Famille : Fabaceae

Genre : *Desmodium*

Espèce : *adscendens*

1.3.4.2. Noms vernaculaires

Au centre ouest de la Côte d'Ivoire, précisément chez les Gnamboua, *Desmodium adscensens* est appelé <<Koubè>>. Il est aussi appelé <<Tchoukpè>> chez les Attié, enfin <<koutinnin tiga>> chez les malinkés.

1.3.4.3. Descriptions et habitat

Desmodium adscendens est une herbacée qui fait partie de la grande famille des Fabacées peu lumineuses à grandes fleurs. Originaire des zones équatoriales d'Afrique et d'Amérique latine, cette plante est très répandue dans la zone équatoriale africaine. *Desmodium adscendens* est une herbe ou petit arbuste qui pousse à l'état sauvage sur les palmiers à huile, sur les cacaoyers et dans les jardins potagers. Les fruits de *Desmodium adscendens* sont lomentés (c'est-à-dire que les graines sont dispersées individuellement et enfermées dans son segment). *Desmodium adscendens* est très varié en fonction de la région et est parfois considéré comme une mauvaise herbe. Dans de nombreux pays chauds, *D. adscendens* pousse dans les forêts ouvertes, dans les pâturages et le long des routes. Il s'agit d'une plante vivace et/ou d'une herbacée qui pousse surtout sur les troncs d'arbres.

1.3.4.4. Utilisations en médecine traditionnelle

En médecine traditionnelle, *Desmodium adscendens* est utilisé au Cameroun, en Côte d'Ivoire et au Sénégal dans le cas des gastrites chroniques, comme l'ulcère d'estomac (Berhaut, 1976). *Desmodium adscendens* agit également sur les problèmes de constipation. Dans le cas de ces pathologies, les feuilles de cette plante sont utilisées sous forme d'infusé. Au Pérou, en Côte d'Ivoire et au Sénégal, la poudre des feuilles de cette plante est aussi utilisée en décoction pour calmer la toux et les crises d'allergies. Au Ghana, la décoction des feuilles de *Desmodium adscendens* est utilisée dans le traitement de l'asthme bronchique et dans le traitement de la constipation. Ses feuilles sont également utilisées contre la dysenterie et la colique. Elles soulagent les maux de dos, les douleurs musculaires et l'impuissance. Les feuilles de cette plante sont également utilisées dans le cas des affections rénales et d'hépatite virale. En général, *Desmodium adscendens* est une plante employée traditionnellement pour soigner l'asthme, les allergies et les problèmes respiratoires comme les bronchites et les bronchites pulmonaires obstructives chroniques (maladie BPCO) (Sanz *et al.*, 2009 ; Odonne, 2010).

1.3.4.5. Données phytochimiques

Les composés phytochimiques contenus dans les feuilles de *Desmodium adscendens* sont composés des alcaloïdes, des flavonoïdes (flavones, 7, 8- prenyl-lactone flavonoids, flavonols, flavan-3-ols, et flavanonols) et des isoflavonoids (isoflavones, isoflavanones, pterocarpan, et coumaronochromones) de la famille des indoliques dont l'isovitexine. L'analyse des principes actifs révèle aussi une concentration du *Desmodium adscendens* en saponines, en anthocyanes, en polyphénols, en tanins, en terpenoïdes, en soyasaponines et en dehydrosoyasaponines (Lantum, 1980 ; Ma *et al.*, 2011 ; Manzione *et al.*, 2022).

1.3.4.6. Données pharmacologiques

Des études pharmacologiques montrent un effet hépato-protecteur de *Desmodium adscendens* par son action positive sur les transaminases. Même au stade chronique, l'utilisation de *Desmodium adscendens* donne des résultats très intéressants sur l'hépatite. Addy (1989) et Gachet *et al.* (2010) ont montré des effets antiallergique et immunomodulateur des extraits aqueux et éthyliques des feuilles de *Desmodium adscendens*. En effet, ces extraits réduisent les contractions allergiques, s'opposent aux contractions induites par l'histamine. Ils empêchent également la stimulation des muscles lisses des tissus pulmonaires du cobaye dans le traitement de l'asthme (Grenand *et al.*, 2004).

1.3.4.7. Données toxicologiques

Des études menées par le Laboratoire d'ethnobotanique et pharmacologie de l'Université de Metz et par le C.I.T. (Centre International de Toxicologie, Evreux, France) n'ont montré aucune toxicité de *Desmodium adscendens*. Aussi, d'autres études n'ont relevé ni toxicité ni effet mutagène de *Desmodium adscendens* fréquemment utilisé en médecine traditionnelle africaine (Addy, 1989 ; Otero *et al.*, 2000 ; Pidoux, 2015).

1.4. Métabolites secondaires

En plus des molécules de base appelées métabolites primaires (glucides, lipides, protéines, acides aminés et acides nucléiques) produites par tous les êtres vivants au cours de leur métabolisme, les végétaux ont la capacité de produire un grand nombre de composés chimiques qui ne sont pas directement issus lors de la photosynthèse. Ces composés naturels produits dans ces plantes mais en faible quantité sont appelés métabolites secondaires (Ali *et al.*, 2013 ; Rahmouni, 2021). 200000 structures de métabolites secondaires ont été déterminées avec une variété de structures extraordinaires. Ces molécules permettent de classer les plantes en plusieurs espèces, familles ou genres. Elles permettent aussi d'établir des taxonomies chimiques (Hartmann, 2007 ; Rahmouni, 2021). De nos jours, un grand nombre de ces composés est utilisé dans plusieurs domaines à savoir la pharmacologie ou la médecine, l'agroalimentaire et la cosmétologique. Ces métabolites secondaires sont de plus en plus utilisés en médecine traditionnelle. Les métabolites secondaires appartiennent à des groupes chimiques variés : les terpenoïdes, les alcaloïdes et les composés phénoliques (Macheix *et al.*, 2005 ; Mohammedi, 2013; Chekchaki, 2017). Chacune de ces classes renferme une très grande diversité de composés qui possèdent une très large gamme d'activités. Ce sont des hydrocarbures naturels possédant des structures, soit cycliques, soit à chaînes ouvertes. La formule brute de ces molécules chimiques est $(C_5H_x)_n$ avec x variable en fonction du degré d'insaturation de la molécule. Cette variable évolue de 1 à 8 molécules sauf chez les polyterpènes où elle atteint 100 molécules (le caoutchouc).

1.4.1. Terpénoïdes

Ces polyterpènes représentent le plus grand ensemble de métabolites secondaires des végétaux notamment chez les plantes supérieures. La molécule de base est l'isoprène et de formule C₅H₈. Les terpénoïdes représentent un groupe de substances composé de squelettes terpéniques avec une ou plusieurs fonctions chimiques (alcool, aldéhyde, cétone, acide, lactone etc.) (Judd *et al.*, 2002 ; Malecky, 2008). La classification des terpenoïdes est basée sur le nombre de répétitions de l'unité de base isoprène telle que l'hémiterpènes (C₅), les monoterpènes (C₁₀), les sesquiterpènes (C₁₅), les diterpènes (C₂₀), les sesterpènes (C₂₅), les triterpènes (C₃₀), les tetraterpènes (C₄₀) et les polyterpènes (Malecky, 2008 ; Chekchaki, 2017).

1.4.1.1. Monoterpènes

Les monoterpènes sont des composés formés à partir de deux unités isopréniques. Ils sont simples et existent le plus souvent à l'état libre. Ce sont des constituants des huiles essentielles. Par rapport à l'origine biosynthétique, on parle des monoterpènes réguliers et des monoterpènes irréguliers (Bruneton, 2009). De nombreux terpénoïdes comme le menthol, l'eugénol ou le cholestérol possèdent des propriétés pharmacologiques importantes notamment des propriétés antioxydantes, antibactériennes, anti-inflammatoires, analgésiques et anti-tumorales (Ludwiczuk *et al.*, 2017 ; Kamatou *et al.*, 2013 ; Marchese *et al.*, 2017).

1.4.1.2. Sesquiterpènes

Ce sont des constituants des huiles essentielles des végétaux supérieurs. Ils dérivent de plus de 100 squelettes différents. Le cadinène et le caryophyllène sont des sesquiterpènes isolés par Wallach depuis la fin du 19^e siècle (Bruneton, 2009). Ils sont analgésiques et anti-inflammatoires (Tatsumi *et al.*, 2004). Dans ce groupe on rencontre aussi les lactones sesquiterpéniques telle que l'artémisinine isolé de l'*Artemisia annua* L. qui est utilisé comme antipaludique (Bruneton, 2009).

1.4.1.3. Diterpènes

Les diterpènes sont des composés en C₂₀ très répandus dans le règne végétal, particulièrement chez les Lamiales et les Astérales avec plus de 1200 composés identifiés à ce jour. Quelques molécules sont actuellement utilisées en thérapeutique comme anticancéreux. C'est le cas notamment du paclitaxel et du docétaxel isolés des espèces de *Taxus* aussi appelées Ifs (Geney *et al.*, 2005).

1.4.1.4. Triterpènes et stéroïdes

Ce sont des composés en C₃₀ doués d'effets pharmacologiques importants. Ils sont potentiellement cytostatiques, antiviraux, analgésiques et anti-inflammatoires (Dzubak *et al.*, 2006).

1.4.2. Alcaloïdes ou composés azotés

Les alcaloïdes forment la plus grande famille hétérogène de métabolites secondaires avec plus de 5500 composés connus (Kittakoop *et al.*, 2013 ; Zaiter, 2017). Les alcaloïdes présentent un intérêt par leurs propriétés pharmacologiques et leurs applications en médecine traditionnelle ou moderne. Ils sont généralement distribués parmi les plantes à fleurs, mais se retrouvent ces dernières années de plus en plus chez les animaux, les microorganismes marins, les insectes, les champignons, les algues etc. (Snieckus, 1968 ; Cordell, 1981 ; Kagho, 2020). Les alcaloïdes provoquent chez l'homme diverses réponses physiologiques et psychologiques et sont très toxiques à forte dose. Ce sont des composés azotés naturels dont le goût est amer.

Les alcaloïdes possèdent des activités pharmacologiques parmi lesquelles l'on rencontre les antipaludiques, les antiasthmatiques, les anticancéreux (Kittakoop *et al.*, 2013), les cholinomimétiques (Russo *et al.*, 2013), les vasodilatateurs, les anti-arythmiques, les analgésiques, les antibactériens (Cushnie *et al.*, 2014) et les anti-hyperglycémiques (Qiu *et al.*, 2014). Certains alcaloïdes comme la cocaïne, la caféine, la nicotine possèdent des propriétés stimulantes (Zaiter, 2017). Les alcaloïdes sont subdivisés en 3 groupes (alcaloïdes vrais, proto-alcaloïdes et pseudo-alcaloïdes)

1.4.2.1. Alcaloïdes vrais

Ce sont des composés dont l'azote provenant d'un amino acide est situé dans un hétérocycle (Hesse, 2002 ; Kagho, 2020). Ils sont habituellement trouvés sous forme de sels d'acide organique dans la plante. Ces alcaloïdes sont représentés par la morphine, la caféine et l'atropine (Bruneton, 2005).

1.4.2.2. Proto-alcaloïdes

Les proto-alcaloïdes sont des alcaloïdes dérivés d'acides aminés, mais ne contenant pas l'azote de l'acide aminé dans un hétérocycle. Ils sont basiques et sont représentés par la mescaline (Kagho, 2020)

1.4.2.3. Pseudo-alcaloïdes

Ils sont des composés possédant de l'azote dans un hétérocycle, mais ne sont pas dérivés d'acides aminés, mais sont souvent identiques aux alcaloïdes vrais (Aniszewski, 2007 ; Kagho, 2020). Ces alcaloïdes sont représentés par l'aconitine, la coniine et la capsaïcine (Bruneton, 2009)

1.4.3. Composés phénoliques

Comme la majorité des composés secondaires, les polyphénols sont des composés produits par les plantes afin d'accomplir des fonctions précises. Ces composés phénoliques constituent un grand groupe de substances variées et ubiquistes ayant tous en commun un ou plusieurs cycles

benzéniques et portant une ou plusieurs fonctions hydroxyles. Il existe plusieurs catégories de composés phénoliques : les acides phénoliques, les flavonoïdes, les tanins (obtenus par polymérisation des flavonoïdes) et les lignines avec les isoflavones (nommés phyto-œstrogènes) (Bruneton, 2009). Ces composés phénoliques se différencient d'abord par leur squelette de base. Ces composés varient d'un simple C6 à des formes très polymérisées puis au degré de modification de ce squelette (degré d'oxydation, d'hydroxylation et de méthylation, etc.). Enfin, ils peuvent se différencier par des liaisons de ces motifs de base avec d'autres molécules comme les glucides, les lipides, les protéines, etc. (Macheix *et al.*, 2005). Ces polyphénols regroupent une diversité de substances chimiques. Les polyphénols sont composés au moins d'un noyau aromatique, d'un ou plusieurs groupes hydroxyles et d'autres constituants chimiques. Ils peuvent aller de molécules simples, comme les acides phénoliques à des molécules composées hautement polymérisées de plus de 30000 Daltons comme les tannins (Hagerman *et al.* 1998, Sarni-Manchado & Cheynier, 2006).

Ces polyphénols contribuent aussi à la couleur, à l'astringence, à l'arôme et à l'amertume des végétaux (Visioli *et al.*, 2000 ; Aissani, 2022). Ils représentent une large gamme potentielle d'agents thérapeutiques largement exploitée par l'homme dans différents domaines comme la santé et l'alimentation (Croteau *et al.*, 2000 ; Aissani, 2022). Les polyphénols jouent également différents rôles dans les plantes, contre les agressions climatiques tels que le stress biotique (agents pathogènes, blessures, symbiose) ou abiotiques (lumière, rayonnements UV, faible température, carences). Ces derniers sont présents partout dans les racines, les tiges, les fleurs, les feuilles de tous les végétaux mais avec une répartition quantitative qui varie entre les différents organes et tissus. Les principales sources alimentaires sont les fruits et légumes, les boissons (thé, café, jus de fruits), les céréales, les graines oléagineuses et les légumes secs. Les fruits et légumes contribuent environ pour moitié à notre apport en polyphénols (Middleton *et al.*, 2000 ; Aissani, 2022).

1.4.3.1. Acides phénoliques

Les acides phénoliques sont un grand nombre de polyphénols reconnus pour leurs propriétés, anti-oxydantes, anti-inflammatoires, antifongiques, anticancéreuses, antivirales et ayant une faible toxicité (Ravn *et al.*, 1989)

1.4.3.2. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes constituent le groupe de composés phénoliques le plus courant et le plus largement distribué dans toutes les parties de la plante (Koes *et al.*, 2005). Les flavonoïdes sont constitués de deux cycles benzéniques porteurs d'une fonction hydroxyle. Reliés par une chaîne linéaire à 3C, avec un squelette carboné C6 - C3 - C6, ils portent un noyau benzénique en position 2 (Zaiter, 2017). Ces flavonoïdes font partie intégrante de l'alimentation humaine et animale. Ils sont consommés quotidiennement sous forme de fruits, légumes et boissons telles que le vin et le

thé (Ghedira, 2005). Ces flavonoïdes sont représentés sous forme de 9 classes principales : les flavones, les flavonols, les flavonones, les flavanonols, les flavanols, les anthocyanidines, les isoflavones, les neoflavones et les chalcones. Toutefois, les flavanols, les flavones et les chalcones représentent les classes les plus distribuées tandis que les isoflavones et les autres classes sont minoritaires (Harborne, 1967 ; Zaiter, 2017). Les flavonoïdes possèdent aussi des activités antioxydantes, vasculoprotectrices, antihépatotoxiques, anti-allergiques et anti-inflammatoires (Bruneton, 2009 ; Ahounou, 2011). Plusieurs flavonoïdes sont capables de modifier *in vitro* le métabolisme de l'acide arachidonique (Ghedira, 2005).

1.4.3.3. Les tanins

Les tanins sont des substances polyphénoliques astringentes et hydrosolubles ayant en commun la propriété de précipiter les protéines, en s'y liant. Leur masse moléculaire est comprise entre 500 et 3000 daltons (Bate-Smith, 1954 ; Haslam, 1989 ; Scalbert, 1991). Les tanins forment une vaste famille de molécules caractérisées par la présence d'au moins un noyau aromatique associé à un ou plusieurs groupements phénoliques hydroxylés. Cette famille de composés chimiques est très répandue dans le règne végétal, particulièrement dans certaines familles comme les légumineuses (Fabaceae) (Tedeschi *et al.*, 2014 ; Mueller-Harvey *et al.*, 2018). Les tanins sont présents dans divers organes chez les végétaux avec mais plus concentrés dans les fruits, les fleurs et les feuilles surtout dans les écorces âgées et les tissus d'origine pathologique comme les galles (Borreani *et al.*, 2003 ; Rira, 2019).

1.4.4. Saponines

Les saponines sont des composés chimiques présents chez certains végétaux. Les saponines sont glycosidées et comportent une ou plusieurs fractions glycosidiques hydrophiles combinées à un dérivé triterpène lipophile. Les portions aglycones des saponines sont appelées sapogénines. Le nombre de chaînes de saccharides attachés au noyau sapogénine/aglycone peut varier à une autre dimension de la nomenclature : monodesmosidique, bidesmosidique. Les saponines sont classées en fonction de la longueur de leurs chaînes saccharidiques allant de 1 à 11 liaisons (Hostettmann & Marston, 1995).

1.5. Toxicité

Un toxique est toute substance biologiquement active qui administré est capable de produire des effets indésirables ou nocifs à fortes ou à faibles doses prolongées. C'est le cas des métabolites secondaires produits par les végétaux (Ouédraogo *et al.*, 2001 ; Aissani, 2022). Cependant, il existe plusieurs sortes de toxiques à savoir les toxiques synthétiques et les toxiques naturels (toxine) produits par des microorganismes, des animaux ou des plantes (Ouédraogo *et al.*, 2001 ; Aissani, 2022). La science s'occupant de la toxicité d'une substance est la toxicologie. C'est la discipline

scientifique qui s'occupe des toxiques, de leurs propriétés (physique, chimique et biologique), de leur devenir dans l'organisme, de leur mode d'action, de leur recherche dans différents milieux (biologique ou non) et des moyens préventifs et curatifs permettant de combattre leur nocivité (Fournier, 1993 ; Viala, 1998 ; Agnéro, 2019). La toxicologie s'intéresse à plusieurs secteurs d'activité humaine tels que l'industrie pharmaceutique, l'alimentation, l'agriculture, l'environnement, les milieux de travail, etc. (Lapointe, 2004 ; Casarett & Doull's, 2008 ; Ouédraogo, 2015). Elle comprend de nombreux domaines dont la toxicité appliquée. Ce domaine concerne les tests de toxicité *in vivo et in vitro* (Schorderet, 1998 ; Agnéro, 2019). L'évaluation des effets toxiques d'une substance permet de déterminer les effets de cette substance sur le foie, sur les reins, sur les poumons, sur l'œil, sur les cellules sanguines, etc (Derache, 1986 ; Aissani, 2022).

Quant à la toxicité, c'est la capacité d'une substance à produire des effets nocifs à un organisme vivant. La toxicité varie en fonction de la dose, de la voie d'absorption, du type de substance, de la fréquence d'exposition, de la durée d'exposition et du temps d'apparition des signes cliniques (Lapointe *et al.*, 2004 ; Bohui, 2020 ; Aissani, 2022). Pour être mise sur le marché, toute substance chimique doit subir des essais de trois types de toxicité afin de bien évaluer ses effets nocifs. On distingue cliniquement 4 formes essentielles de toxicité : toxicité aiguë (Unique), toxicité à court terme (subaiguë ou subchronique), toxicité à long terme (chronique) et toxicité cellulaire (Bohui, 2020).

1.5.1. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë est définie comme l'ensemble des effets néfastes se produisant immédiatement ou peu de temps après administration d'une dose unique ou de doses multiples réparties en 24 heures d'une ou plusieurs substances (Walum, 1998 ; Aissani, 2022). Elle varie en fonction de la dose d'une substance. Elle varie également en fonction de la fréquence, de la durée d'exposition et du temps d'apparition des signes cliniques suite à l'administration de la substance. La toxicité aiguë permet de connaître la plus petite dose qui, administrée en une seule prise entraîne la mort de 50 % des animaux dans les 24 à 48 heures ou dose létale 50 (DL50) après le traitement. La durée maximale d'observation étant de 15 jours (Dubick *et al.*, 1993 ; Aissani, 2022). La DL50 est la quantité de produit (ou drogue) exprimée en mg/m² de surface corporelle qui provoque la mort de 50 % des animaux d'un lot homogène (souvent des souris ou des rats) quant à la race, au sexe, à l'âge et au poids après l'administration unique dans des conditions d'expérimentation précises. Cette DL50 est un paramètre pharmacologique et toxicologique que l'on détermine dans une étude de toxicité (Dupont, 1970 ; Laroche, 1986 ; Agnero, 2019).

1.5.2. Toxicité subaiguë et subchronique

La toxicité subaiguë est la détermination des effets nocifs survenus après une exposition répétée, quotidienne ou fréquente d'une ou de plusieurs doses d'une substance chez des animaux. La période d'étude de toxicité subaiguë est de 28 jours. Au cours de cette période, les animaux sont examinés tous les jours afin de déterminer tout changement physiologique (OCDE, 2008). Cette étude permet de déterminer le seuil de toxicité d'un produit et de trouver les principaux sites et les potentiels mécanismes d'action du toxique (Schordel *et al.*, 1992 ; Laroche *et al.*, 1986 ; Bohui, 2020).

La toxicité subchronique est une toxicité allant de 28 à 90 jours. Elle se manifeste suite à une exposition répétée, quotidienne ou continue d'une ou de plusieurs doses d'un produit chez des animaux de laboratoire (Lauwerys *et al.*, 2007). Cette exposition permet de déterminer la toxicité d'un produit et de mettre en évidence des modifications physiologiques des organes (Laroche *et al.*, 1986 ; Bohui, 2020).

Selon l'OMS (2000), trois niveaux de doses différents sont recommandés : une dose sans effet n'engendrant aucun effet toxicologique, une dose entraînant des effets toxicologiques et une dose permettant d'augmenter la possibilité d'observer une relation dose-réaction (Aissani, 2022).

1.5.3. Toxicité chronique

La toxicité chronique est l'étude des effets toxiques d'un produit se manifestant suite à l'administration d'une dose répétée, quotidienne ou fréquente de ce produit (Lauwerys *et al.*, 2007). Elle détermine aussi le degré de toxicité des médicaments utilisés de façon répétée par des patients (Cheftel *et al.*, 1989; Aissani, 2022). La durée de la toxicité chronique est de 90 jours, mais peut varier jusqu'à 18 mois chez les rongeurs et de 12 à 24 mois chez les non rongeurs (Laroche *et al.*, 1986). Cette toxicité chronique permet de mettre en évidence des modifications fonctionnelles, anatomique ou histologique suite à l'ingestion d'un produit (Laroche *et al.*, 1986). Les études de toxicité chronique sont qualifiées de pluridisciplinaires. En effet, elles sont effectuées par des spécialistes exerçant dans différents domaines de la toxicologie comme l'immunotoxicologie et la cancérogénicité. Elles font aussi intervenir des domaines scientifiques comme la chimie, la biochimie, la biologie et la médecine (Bohui, 2020).

1.5.4. Toxicité cellulaire

La toxicité cellulaire ou cytotoxicité est un ensemble d'effets néfastes résultant de l'interaction entre une substance chimique ou un agent physique et les structures et/ou les processus essentiels à la survie cellulaire, à la prolifération et/ou la fonction cellulaire (Eisenbrand *et al.*, 2002 ; Ouédraogo, 2015). Ces effets peuvent impliquer l'intégrité des membranes et du cytosquelette, le métabolisme cellulaire, la synthèse, la dégradation ou la libération de constituants

ou de produits cellulaires, la régulation ionique, et la division cellulaire. La toxicité cellulaire est utilisée pour la détection des toxiques fongiques (Harwig & Scott, 1997), la toxicité d'extraits des plantes (Mclaughlin *et al.*, 1991), la toxicité des métaux lourds (Martinez *et al.*, 1998), de la toxicité des pesticides (Jaki *et al.*, 1999), des toxines de cyanobactéries (Barahona & Sanchez-Fortun, 1999) et la réalisation des tests de cytotoxicité des matériaux dentaires (Meyer *et al.*, 1982). Les tests de toxicité cellulaire déterminent aussi la prolifération cellulaire, la viabilité et la mort cellulaire, les voies de transduction du signal et la transcription de l'ADN/la traduction de ARN en présence d'un produit (Kunz-Schutghart *et al.*, 2004 ; Ouédraogo, 2015).



DEUXIEME PARTIE :
MATERIEL ET METHODES

2.1. Matériel

2.1.1. Matériel végétal

L'Asthpadose est une recette faite à base d'association de poudre de feuilles de plantes et de plantes entières de *Newbouldia laevis* (Figures 7 et 8), *Paullinia pinnata* (Figures 9 et 10), *Baphia nitida* (Figures 11 et 12) et *Desmodium adscendens* (Figure 13).

Ces différentes plantes qui ont constitué cette recette Asthpadose ont été récoltées à Daloa. Elles ont été lavées, séchées séparément à l'abri du soleil à température ambiante pendant deux (2) semaines puis pulvérisées individuellement. Les différentes poudres obtenues ont été pesées à quantités proportionnelles puis mélangées pour former l'Asthpadose.



Figure 7 : Plante entière de *Newbouldia laevis*



Figure 8 : Feuilles de *Newbouldia laevis*



Figure 9 : Jeune plante de *Paullinia pinnata*



Figure 10 : Liane de *Paullinia pinnata*



Figure 11 : Arbre entier de *Baphia nitida*

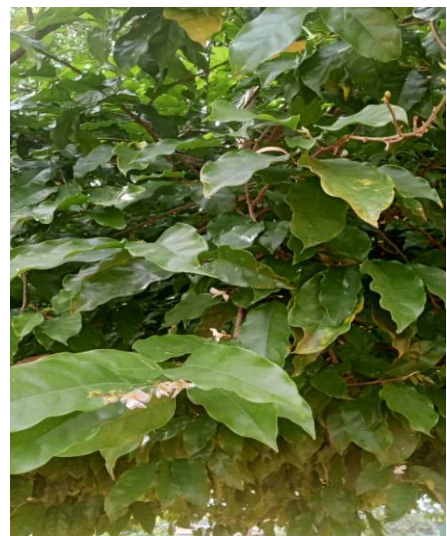


Figure 12 : Feuilles de *Baphia nitida*



Figure 13 : Pante entière de *Desmodium adscendens*

2.1.2. Matériel animal

Le matériel animal utilisé au cours de cette étude (Figure 14) est composé de rats blancs (*Rattus norvegicus*) de souche Wistar albinos. Ces animaux (mâles et femelles) proviennent de l'animalerie du laboratoire de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny. Les animaux ont été choisis au hasard puis marqués pour permettre une identification individuelle. Ensuite, ils ont été gardés dans leurs cages pour être acclimatés aux conditions (à la température ambiante) de laboratoire pendant au moins sept (7) jours avant l'expérience. Ils ont été nourris deux fois par jour aux granulés d'IVOGRAIN® puis hydratés avec de l'eau de robinet.

Pour les tests de toxicité aiguë et subaiguë, les rats albinos mâles et femelles étaient âgés de 2 à 3 semaines et pesaient entre 60 g et 120 g.

Pour l'étude des activités antiinflammatoire et antitussive, les rats albinos mâles et femelles adultes étaient âgés de 3 à 4 mois et pesaient entre 120 g et 190 g.



Figure 14 : *Rattus norvegicus* (Baïbo, 2022)

2.1.3. Matériel et solvant de préparation d'extrait

L'eau distillée a été utilisée pour la préparation des différents extraits. Le matériel utilisé est constitué d'une balance numérique pour la pesée de la poudre végétale, d'une éprouvette graduée pour la mesure des volumes de solvant. Le matériel est aussi composé d'un passoir, d'un tissu, du papier filtre wattman n°3 et du coton hydrophobe pour filtrer l'homogénat. Un entonnoir et une potence ont été utilisés pour l'extraction. Enfin, une étuve a été utilisée pour le séchage de l'extrait.

2.1.4. Matériel, solvants et réactifs de l'étude de tests phytochimiques

Au cours de cette étude, les solvants utilisés sont les suivants : une solution alcoolique de chlorure ferrique à 2% qui a été utilisée pour mettre en évidence les polyphénols. L'alcool chlorhydrique a aussi servi à la mise en évidence des flavonoïdes. Le réactif de Stiasny (formol 30%, HCl concentré : 1/0.5) quant à lui, a été utilisé pour la mise en évidence des tanins catéchiques. Les tanins galliques ont été mis en évidence par l'acétate de sodium utilisé pour la saturation de la solution. Pour la mise en évidence des tanins galliques, le trichlorure de fer (FeCl_3) a aussi été utilisé. L'ammoniaque diluée à 50 %, a été utilisé pour le dosage des quinones. Ensuite, l'acide chlorhydrique (HCl) utilisé a servi à dissoudre le résidu de l'extrait aqueux lors de la mise en évidence des quinones. Quant au chloroforme utilisé, il a servi à extraire l'hydrolysate obtenu lors de la mise en évidence des quinones. Le réactif de Dragendorff a été utilisé comme révélateur lors de la mise en évidence des alcaloïdes. Enfin, l'alcool 60° a été utilisé pour récupérer le résidu de l'extrait porté au bain de sable lors de la mise en évidence des alcaloïdes.

Quant au matériel utilisé, il est composé d'une balance électrique de précision pour la pesée des extraits, d'une étuve de marque Memmert™ pour sécher les extraits, d'un bain de sable pour sécher des solutions utilisées. Ce matériel comprend aussi un bain-marie pour le chauffage des solutions utilisées lors du test phytochimique, une cuve de migration pour recueillir les solvants et un détecteur à ultra-violet.

2.1.5. Matériel, solvants et réactifs de l'étude de la toxicité

Le matériel utilisé pour l'étude de toxicité est constitué de tubes avec anticoagulant (EDTA) et de tubes secs pour les prélèvements sanguins. Il est aussi composé d'une balance de précision électrique de marque Ohaus™ pour la pesée des rats. Une seringue à sonde et une micropipette ont respectivement été utilisées pour le gavage des rats. Une pipette et une pipette Pasteur ont été utilisées pour le prélèvement sanguin. Enfin une balance analytique de marque SF-400 a été utilisée pour la pesée des extraits. Au cours de cette étude, un spectrophotomètre semi-automatique de marque URIT-810 et une centrifugeuse de marque SMART ont servi à la centrifugation des échantillons sanguins obtenus dans les tubes secs, ce qui a servi aux dosages de ces paramètres

biochimiques. Pour la numération de la formule sanguine, un automate d'hématologie de marque URIT-3000Plus a été utilisé. Enfin, une balance électrique de précision a été aussi utilisée pour la pesée des extraits de gavage des rats.

Les réactifs utilisés dans ce test sont composés d'éther cooper pour l'anesthésie des rats. Ces solvants sont aussi composés du kit de la Créatinine/Alcaline picrate (BIOLABO), du kit de Cholestérol oxidase/peroxidase (BIOLABO), du kit des Triglycérides GPO-POD, d'enzyme colorimétrique (BIOLABO), du kit de l'AST/TGO IFCC (BIOLABO) et du kit de l'ALT/TGP IFCC (BIOLABO) respectivement utilisés pour le dosage de la créatinine, du cholestérol, des triglycérides, des transaminases Aspartate aminotransaminase, des transaminases Alanine aminotransaminase et de l'urée.

2.1.6. Matériel et solvant de l'étude de l'activité antiinflammatoire

La carragénine a permis d'induire l'inflammation à partir d'une seringue. L'eau distillée a servi à dissoudre les extraits totaux et la solution saline a été utilisée pour dissoudre la carragénine. Le diclofénac de sodium 75 mg (Sanofi-Aventis[®]) a été utilisé comme produit de référence standard anti-inflammatoire. Le pied à coulisse (METRICA) a été utilisé pour mesurer le diamètre des œdèmes des pattes des rats. Enfin, un mortier a servi à rendre en poudre le diclofénac de sodium qui était sous formes de comprimés.

2.1.7. Matériel et solvant pour l'étude de l'activité antitussive

Une cage de 5 L contenant une grille a servi de plateforme au déplacement de l'animal. L'ammoniaque liquide (25 % NH₄OH) fabriqué par Merck KGaA, a été utilisée pour induire la toux. Une seringue a permis de prélever l'ammoniaque liquide puis un bol de 15 mL pour recueillir l'ammoniaque prélevée. Le temps d'observation a été mesuré à l'aide d'un chronomètre (type XINJE XJ-O13). Le dextrométhorphan a servi de produit de référence standard d'antitussif à côté de notre extrait aqueux d'Asthpadose.

2.1.8. Matériel de récolte et de traitement de données

Les matériels durables et équipements utilisés pour la réalisation des travaux sont les suivants : un box wifi pour la recherche documentaire, un ordinateur portable et un logiciel Graph Pad Prism 8.0.2. afin de saisir et de traiter les résultats. Enfin, un appareil photo numérique a permis de prendre des photos.

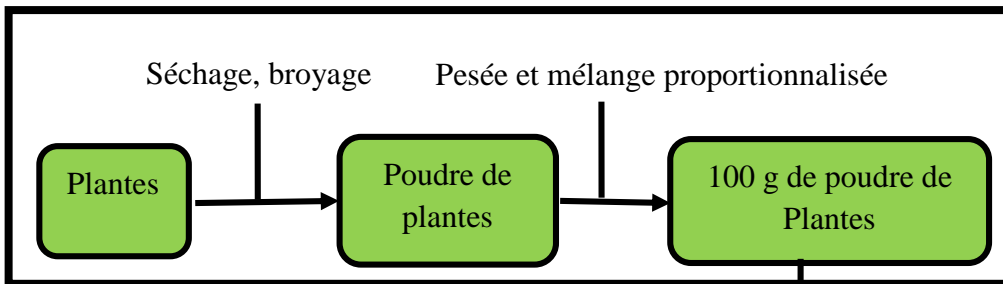
2.2. Méthodes

Pour mettre en évidence l'activité antiasthmatique de l'asthpadose, quatre méthodes ont été appliquées afin d'atteindre les objectifs spécifiques de ce projet de recherche : les préparations des extraits, la réalisation du tri phytochimique, la réalisation des tests de toxicité aiguë et subaiguë, l'évaluation des activités anti-inflammatoire et antitussive de l'Asthpadose.

2.2.1. Préparation de l'extrait végétal

La poudre du phytomédicament a servi à la préparation de l'extrait total aqueux. L'extrait aqueux a été préparé selon la méthode de Zirihi *et al.* (2003) décrite par Yayé *et al.* (2011) et a servi à nos différents tests. Cet extrait a été obtenu, à partir du macéré de 100 g de poudre de l'Asthpadose (un remède à base de plante utilisé contre l'Asthme) dans 1 L d'eau distillée puis homogénéisé immédiatement dans un mixeur. L'homogénat obtenu a été filtré deux fois sur du coton hydrophile puis une fois sur du papier filtre Whattman N°3. Le filtrat obtenu a été déshydraté pendant 3 jours, à 55 °C à l'étuve. L'évaporat a été récupéré le 4^{ème} jour sous forme de pâte marron qui est l'extrait aqueux de l'Asthpadose (EAA). Le diagramme de préparation de l'extrait total aqueux d'Asthpadose est représenté par la Figure 15.

Partie a : Obtention de la poudre d'Asthpadose



Partie b : Obtention de l'extrait aqueux d'Asthpadose (EAA)

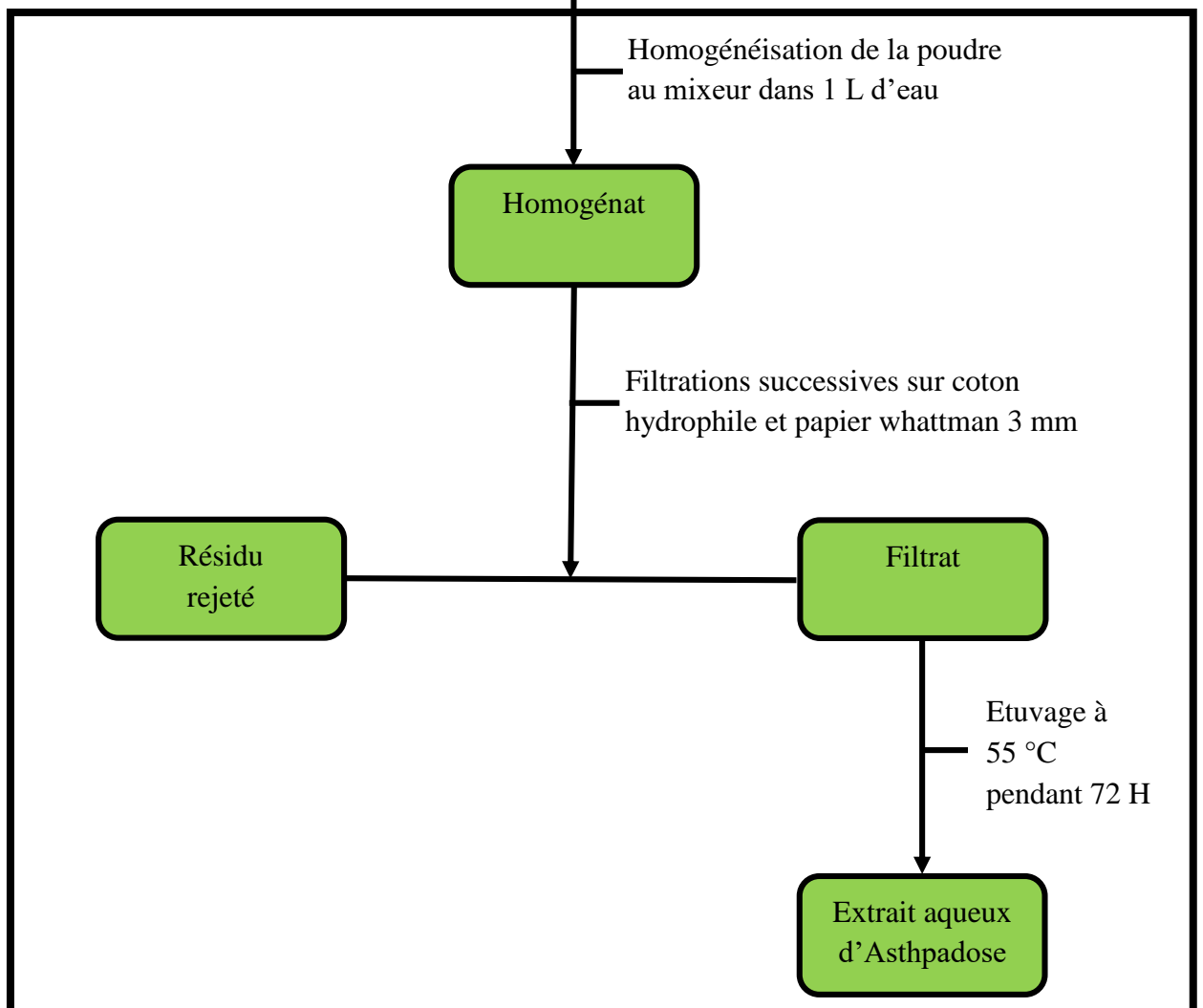


Figure 15 : Diagramme simplifié de préparation de l'extrait total aqueux d'Asthpadose (EAA)

2.2.2. Rendement de l'extraction

Le rendement de l'extraction est le rapport entre la quantité d'extrait obtenue et la matière sèche (poudre végétale). Il est exprimé en pourcentage (Bassaibis *et al.*, 2009 ; Dinzedi, 2015). Le rendement a été calculé selon la formule suivante :

$$\mathbf{R = M_t * 100 / M_0} \quad (1)$$

R : Rendement de l'extrait exprimé en pourcentage (%)

M_t : Masse de l'extrait total en gramme (g)

M₀ : Masse de poudre végétale en gramme (g)

2.2.3. Screening phytochimique de l'extrait végétal

Le screening phytochimique est un moyen pour mettre en évidence la présence des groupes de composés chimiques (phytomolécules) dans une plante. La caractérisation qualitative des composés chimiques (phytomolécules) a été faite à partir des réactions de précipitation ou de coloration à l'aide des réactifs spécifiques. Cette méthode a été rapportée par Akre *et al.* (2023) avec quelques modifications. Les réactions de précipitations ont mis en évidence les tanins et les alcaloïdes. La présence des polyphénols, des flavonoïdes, des anthocyanes, des terpènes et des composés quinoniques a été révélée à partir des réactions de coloration. Enfin, les composés phénoliques (antioxydants, polyphénols totaux, flavonoïde totaux et tanins totaux) de l'extrait aqueux d'Asthpadose ont été dosés à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible de type Jasco V-533 (Badiaga, 2011). Le récapitulatif du screening phytochimique est présenté par le Tableau I.

Tableau I: Récapitulatif du screening phytochimique

Metabolites secondaires	Tests	Réactions attendues
Alcaloïdes	Dragendorff	Précipité ou d'une coloration orangée
	Bouchardat	coloration brun rougeâtre
Flavonoïdes	Cyanidine	Coloration rose-orange ou violacée
Polyphénols	Trichlorure de fer à 2%	Coloration bleue noirâtre ou verte plus ou moins foncée
Leucoanthocyanes	Cyanidine	Apparition de coloration rouge
Anthocyanes	Acidification	Accentuation de la coloration par acidification et virage au bleu violacé en milieu basique
Tanins catéchiques	Stiasny	Gros précipités en flocons
Tanins galliques	Stiasny	Coloration bleu-noire intense
Terpènes et Stérols	Leiberman et Burchard	Anneau pourpre ou violet, virant au bleu puis au vert
Saponosides	Formation de mousse	Persistance de la mousse
Quinonone	Bornstraëgen	Coloration allant du rouge au violet

2.2.3.1. Détection des alcaloïdes

- **Principe :**

Les alcaloïdes sont caractérisés par leur propriété à se combiner avec les métaux lourds tels que l'iode, le bismuth, le tungstène, le mercure, etc. Ils sont aussi caractérisés par leur propriété à précipiter sous forme de sels.

- **Caractérisation**

A 2 mL d'extrait sont ajoutés 5 gouttes de réactif de Dragendorff. L'apparition de coloration orangée ou de précipité indique la présence d'alcaloïdes. Lorsque le test est positif, il est confirmé avec la présence de polyphénols par le test au Réactif de Nessler. A 2 mL d'extrait aqueux d'Asthpadose, on ajoute deux à trois gouttes de réactif de Nessler. L'apparition d'un précipité jaunâtre indique la présence d'alcaloïdes

2.2.3.2. Détection des saponosides

- **Principe :**

La mise en évidence des saponosides est basée sur l'élévation de l'indice de mousse. Cette propriété est mise à profit par agitation d'un échantillon de volume d'extrait. Une hauteur de mousse formée et supérieure ou égale à 10 mm indique donc la présence des saponosides.

- **Caractérisation**

Introduire 1 g de poudre végétale dans un erlenmeyer de 250 mL puis ajouter 100 mL d'eau distillée. Chauffer légèrement le mélange. Filtrer, refroidir et compléter à 100 mL avec de l'eau distillée. Dans un tube à essai, introduire 10 mL du filtrat et agiter vigoureusement pendant 15 secondes. Placer le tube verticalement pendant 15 min. Si la mousse persiste au bout de cette période, la drogue végétale contient des saponines.

2.2.3.3. Détection des triterpènes et stérols

- **Principe**

L'homogénat de l'extrait végétal est acidifié par l'ajout de l'anhydride acétique. Les stérols et les terpènes sont mis en évidence par l'acide sulfurique. La réaction de ce test est dite positive lorsqu'il apparaît un anneau pourpre ou violet, qui vire au bleu puis au vert.. Une comparaison est réalisée à l'aide d'un témoin avec le cholestérol ou le sitostérol.

- **Caractérisation**

Pour sa réalisation, un volume de 5 mL de l'EAA est évaporé à sec dans une capsule sur un bain de sable. Le résidu obtenu est dissout à chaud dans 1 mL d'anhydride acétique, puis 0,5 mL d'acide sulfurique concentré a été ajouté. L'apparition d'un anneau pourpre ou violet virant au bleu puis au vert a indiqué une réaction positive.

2.2.3.4. Détection des composés phénoliques

- **Principe**

- ✓ La formation de précipité coloré avec une solution de chlorure ferrique (FeCl_3) met en évidence les polyphénols. L'apparition d'une coloration bleu-noirâtre ou verte, montre la présence des polyphénols. Les tanins précipitent en présence des sels de métaux lourds comme le Cu, le Zn, le Sn, le Pb et le Hg, en solution aqueuse. Ainsi, la réaction au réactif de STIASNY (formol chlorhydrique) permet de différencier les tanins cathéchiqes des tanins galliques. Cette différenciation se fait par saturation à l'acétate de sodium.
- ✓ Les tanins cathéchiqes non hydrolysables sont précipités à 80 °C au bain-marie. L'apparition de gros flocons après refroidissement indique la présence de tanins cathéchiqes.
- ✓ Les tanins galliques (hétérosides), sont hydrolysés par l'ajout de l'acétate de sodium. L'ajout de gouttes du perchlorure de fer, entraîne une coloration verdâtre spécifique qui marque la présence des tanins galliques.

- **Caractérisation des polyphénols**

Les polyphénols ont été mis en évidence par l'apparition d'une couleur bleu-noirâtre ou verte, réalisée à partir de 2 mL de l'extrait aqueux d'Asthpadose répartis dans des tubes étiquetés auxquels on a ajouté une goutte de solution aqueuse de chlorure ferrique (FeCl_3) à 2%.

- **Caractérisation des tanins galliques et des tanins cathéchiqes**

Dans un Erlenmeyer contenant 100 mL d'eau bouillante, on y ajoute 5 g d'EAA. Après infusion pendant 15 mn, on filtre et on complète le filtrat à 100 mL avec de l'eau distillée. 5 mL d'infusé à 5% est placé dans un tube à essai, puis on y ajoute 1 mL d'une solution aqueuse de FeCl_3 à 1 %. En présence des tanins galliques, il se développe une coloration verdâtre ou bleu noire. Quant aux tanins cathéchiqes, leur présence est révélée par l'apparition d'une couleur verte foncée à partir du réactif de Stiasny (Edeoga *et al.*, 2005 ; Koffi *et al.*, 2015).

- **Détection des flavonoïdes**

Le principe est basé sur la coloration en fonction de la structure chimique du flavonoïde des hétérosides flavoniques en solution alcoolique en présence d'hydrogène naissant,

- ✓ Les flavones vont donner une coloration orange ;
- ✓ Les flavonols vont donner une coloration rouge ;
- ✓ Les flavonones vont donner une coloration rouge-violacé.

Ainsi, l'ajout successif de copeaux de magnésium et d'alcool iso amylique, fait apparaître une coloration rose-orangé ou rouge-violacé. Cela indique la présence de flavonoïdes (Browman & Rand, 1980).

Concernant leur caractérisation, dans un tube à essai contenant 2 mL d'extrait d'Asthpadose, 2 mL d'alcool chlorhydrique (mélange équivolumique d'éthanol à 95%, d'eau distillée et d'acide chlorhydrique concentré), 1 mL d'alcool n-amylque, 2 à 3 de copeaux de magnésium ont été ajoutés. L'apparition d'une coloration rose-orangée indique la présence de flavones. La coloration rose-violacée indique les flavanones et le rouge indique la présence des flavonones ou des flavanonols rassemblées dans la couche surnageante d'alcool isoamylique indiquant la présence d'un flavonoïde libre (génine). Les colorations sont moins intenses avec les hétérosides flavoniques. L'addition de 3 gouttes d'alcool isoamylique permet d'intensifier la coloration afin de confirmer la présence de flavonoïdes (Azzi, 2012).

2.2.3.5. Détection des anthocyanes

A 5mL d'infusé à 5 % présentant une coloration plus ou moins foncée, on ajoute 5 mL d'acide sulfurique puis 5 mL d'hydroxyde d'ammonium. Si la coloration s'accroît par acidification, puis vire au bleu violacé en milieu basique, cela révèle la présence d'anthocyanes.

2.2.3.6. Détection des leucoanthocyanes

Les leucoanthocyanes sont caractérisés par la réaction à la cyanidine avec ajout de copeaux de magnésium avec un chauffage pendant 15 min au bain-marie. En présence de leucoanthocyanes, il se développe une coloration rouge cerise ou violacée. Les catéchols donnent une teinte brun-rouge.

2.2.3.7. Détection des quinones

- **Principe :**

Les quinones sont caractérisés par un lessivage alcalin (ammoniacal, soude, eau de chaux) de l'extrait. Ce lessivage entraîne une coloration rouge.

- **Caractérisation**

La mise en évidence des substances quinoniques a été réalisée en utilisant le réactif de Bornstraëgen (ammoniacal dilué 2 fois). On évapore 1 g d'extrait aqueux d'Asthpadose. Le résidu est repris avec 5 mL de HCl (1/5), puis mis à ébullition pendant 30 min au bain-marie dans un tube à essai. Après refroidissement sous courant d'eau froide, l'hydrolysate est extrait avec 20 mL de chloroforme dans un tube à essai. A la phase organique recueillie, on ajoute 0,5 mL d'ammoniacal dilué 2 fois. Le virage de la coloration au rouge ou violet indique la présence de composés quinoniques.

2.2.4. Etude de la toxicité

2.2.4.1. Phase d'observation

Après acclimatation des animaux pendant 1 semaine, avant l'administration de l'extrait, des prises de poids quotidiennes des animaux pendant 1 semaine ont été effectuées afin de vérifier s'il n'y a pas d'éventuelles variations pendant le traitement avec l'EAA.

2.2.4.2. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë a été déterminée selon la ligne directrice n°425 de l'OCDE (2008). L'objectif de cette ligne directrice est de ramener à un minimum le nombre d'animaux nécessaires pour estimer la toxicité orale aiguë d'un produit chimique. Pour cette étude, des rats femelles nullipares et non gravides, les rats ont été d'abord mis à jeûn pendant 12 heures avant l'administration orale du produit. Après identification par marquage des animaux choisis au hasard, 3 lots de 3 rats chacun ont été constitués et traités comme suit : le lot 1 (Lot témoin) représente les animaux traités avec de l'eau distillée (1 mL/100 g). Quant aux lots 2 et 3, ils ont été traités avec l'extrait aqueux d'Asthpadose aux doses respectives de 2000 mg et de 5000 mg/kg de poids corporel (p.c). L'administration des substances a été réalisée par prise unique.

Les observations ont été faites sur chaque rat, toutes les trente minutes pendant les quatre premières heures puis chaque jour de 7 heures 30 minutes à 10 heures pendant 14 jours. L'agressivité, la mobilité, la vigilance, l'état des selles, la masse, la modification du pelage, la respiration, la sensibilité au bruit après un choc métallique, le vomissement, de la couleur des yeux, la perte d'appétit et la mortalité ont été observés au cours de cette étude. L'effet de l'extrait aqueux d'Asthpadose sur les rats a ensuite été apprécié à partir des données hématologiques et biochimiques du sang issu d'un prélèvement sanguin au 14^e jour.

2.2.4.3. Toxicité subaiguë

L'étude a été réalisée suivant la ligne directrice 407 de l'OCDE (OCDE, 2008b). Adoptée en 1981, cette ligne directrice 407 est une étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les rongeurs. Elle a été menée sur 24 rats (12 rats mâles et 12 rats femelles nullipares et non gravides) répartis en 4 lots égaux de 6 rats. Les rats de ces différents lots ont reçu différentes doses d'extrait d'Asthpadose, ainsi que de l'eau distillée. Les rats ont été traités par administration quotidiennement par voie orale à l'extrait aqueux d'Asthpadose ou à l'eau distillée pendant 28 jours. Ces rats ont été pesés aux jours J0, J7, J14, J21 et J28. Puis à la fin du traitement (Jour 28), un prélèvement sanguin a été effectué afin de réaliser des analyses hématologiques et biochimiques.

Dans cette étude, les rats ont été d'abord mis à jeun pendant 12 heures pour être gavés par voie orale à l'extrait aqueux d'Asthpadose. Après marquage des animaux pour identification, ils ont été choisis au hasard puis 4 lots de 6 rats ont été constitués et traités pendant 28 jours comme suit : le lot

1 (Lot témoin) représente les animaux traités avec de l'eau distillée (1 mL/100 g). Quant aux lots 2, lot 3 et lot 4, ils ont reçu quotidiennement l'extrait d'Asthpadose aux doses respectives de 200 mg et de 400 mg et 800 mg/kg de p.c.

2.2.4.3.1. Dosage des paramètres hématologiques ou sériques

A l'aide de tubes contenant un anticoagulant (EDTA), les échantillons de sang ont été prélevés puis utilisés le même jour pour la réalisation de l'hémogramme. Le sang recueilli dans les tubes à EDTA a été transporté au laboratoire dans un délai de 6 h pour être analysé. Dans ce test, les taux de globules blancs, de globules rouges (ou érythrocytes) et de plaquettes sanguines ont été déterminés selon des méthodes standards (Jain, 1986). Les résultats ont été transcrits sur papier à l'aide d'un automate URIT-2900 connecté à une imprimante graphique (Kraus, 1980).

2.2.4.3.2. Dosage des paramètres biochimiques

Les échantillons de sang des rats (témoins et testés) prélevés dans les tubes sans anticoagulant (tubes secs) ont été centrifugés à 2580 tours/mn pendant 10 min pour le recueil des sérums. Les sérums recueillis et conservés à -20 °C, ont par la suite servi au dosage des marqueurs biochimiques du foie, des reins et du cœur. Les paramètres dosés sont l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT), le cholestérol total, les triglycérides, la créatinine puis l'urée. L'analyse des paramètres biochimiques des échantillons de sang a été effectuée à l'aide d'un analyseur biochimique semi-automatique (Hospitex diagnostic, LIHD113 écran Master, Italie). La méthode utilisée pour le dosage de ces paramètres a été rapportée par Kplé (2020) mais avec quelques modifications.

2.2.4.3.2.1. Dosage des marqueurs sériques du foie

➤ Dosage de l'activité de l'aspartate aminotransférase (ASAT)

Principe

Le groupement aminé de l'ASAT est transféré sur l'atome de carbone de l' α -cétoglutarate induisant la formation de glutamate et d'oxaloacétate. Puis en présence de NADH réduit qui s'oxyde en NAD⁺, l'oxaloacétate est réduit en malate par la malate déshydrogénase (MDH). La quantité de NADH est proportionnelle à l'intensité d'oxaloacétate présente dans le sérum (intensité de l'activité de l'ASAT). Cette activité catalytique est déterminée à 340 nm de la disparition du NADH. Soit la réaction suivante :



MDH= Malate déshydrogénase

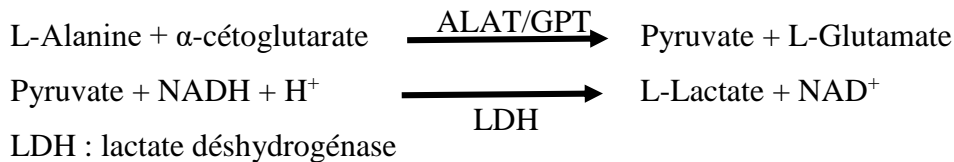
Protocole expérimental

A un volume de 0,5 mL du milieu réactionnel préchauffé pendant 2 à 3 min à 37 °C, a été ajouté un volume de 0,05 mL du serum à doser. Ce milieu réactionnel contenait le tampon Tris HCl à pH 7,8, le L-aspartate (240 mM), 12 mM de l' α ceto glutarate, le NADH à 0,18 mM, le MDH (\geq 500 U/L), le LDH (\geq 1200 U/L) et 0,9 % de l'azide de sodium, Puis l'activité enzymatique sérique a été déterminée après agitation, à l'aide d'un spectrophotomètre suite à la mesure des densités optiques (quatre fois toutes les minutes) à une longueur d'onde λ égale à 340 nm.

➤ Dosage de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT)

Principe

Le transfert du groupement amine de l'alanine sur l' α -céto glutarate est catalysé par l'Alanine Aminotransférase (ALAT) pour former du pyruvate et du L-glutamate. La conversion du pyruvate en lactate par le lactate déshydrogénase est réalisée suivant l'équation ci-dessous :



La quantité de réduction du NADH et la quantité de pyruvate formé dans le milieu réactionnel sont proportionnelles. Ce qui représente l'activité de l'enzyme. Cette activité enzymatique est déterminée par la mesure de l'absorbance à 340 nm par rapport à un témoin.

Protocole expérimental

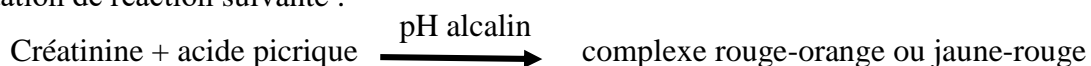
0,05 mL du serum à doser est ajouté à 0,5 mL d'un milieu réactionnel préchauffé pendant 2 à 3 min à 37 °C. Ce milieu contenait 100 mM du tampon Tris HCl avec un pH 7,8, du L-alanine (500 mM), 15 mM de l' α -cetoglutarate, 0,1 mM du NADH, du LDH (\geq 1428 U/L) et 0,9 % de l'azide de sodium. Puis les densités optiques ont par la suite été mesurées quatre fois toutes les minutes à une longueur d'onde λ égale à 340 nm au spectrophotomètre après agitation. Ce qui a permis de déterminer l'activité enzymatique sérique.

2.2.4.3.2.2. Dosage des marqueurs sériques des reins

➤ Dosage de la créatinine

Principe

Le dosage de la créatinine est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate formant un complexe jaune-rouge d'une intensité proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon. Cette réaction est réalisée dans une solution alcaline. Cette réaction est effectuée selon l'équation de réaction suivante :



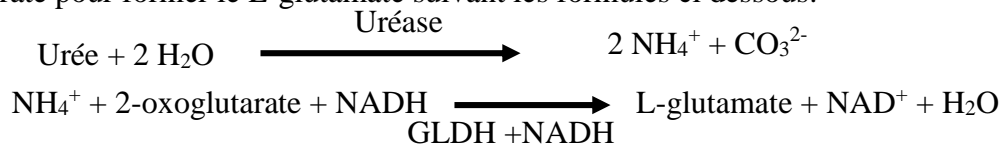
Protocole expérimental

Treize (13) μL de tampon alcalin dilué dans 71 μL d'eau déionisée et 13 μL d'acide picrique également dilué dans 20 μL d'eau déionisée ont été ajoutés à 10 μL de sérum dilué dans 20 μL d'eau déionisée. L'absorbance de la coloration jaune-rouge a été lue au spectrophotomètre à 520 nm.

➤ Dosage de l'urée

Principe.

Le principe du dosage de l'urée est basé sur la méthode cinétique de l'uréase (Talke et Schubert, 1965). L'urée est hydroxylée en présence de l'uréase en carbonate et ammoniac. En présence du glutamate déshydrogénase (GLDH) et le coenzyme NADH, l'ammoniac réagit avec le 2-oxoglutarate pour former le L-glutamate suivant les formules ci dessous:



La baisse du NADH, directement proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon, est mesurée à la longueur d'onde de 340 nm.

Protocole expérimental

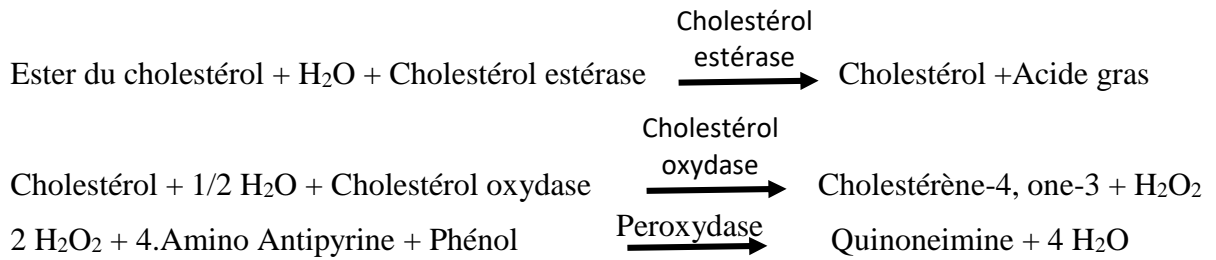
10 μL du sérum à doser a été ajouté à 1 mL d'un milieu réactionnel. Ce milieu réactionnel était composé de 0,5 mL de réactif A et de 0,5 mL de réactif B. Le réactif A contenait 62 mmol/L du salicylate de sodium, 3,4 mmol/L du nitroprussiate de sodium, 20 mmol/L du tampon phosphate à pH 6,9 et de l'uréase (>500 UI/mL). Quant au réactif B, il contenait 7 mmol/L de l'hydrochlorite de sodium et 150 mmol/L de l'hydroxyde de sodium. Après agitation le mélange sérum-réactif est incubé à la température ambiante (16 à 25 °C) pendant 10 min. L'absorbance (Abs) du sérum à doser a été obtenue à l'aide de la densité optique en comparaison avec le blanc réactif au spectrophotomètre à une longueur d'onde λ égale à 500 nm.

2.2.4.3.2.3. Dosage des marqueurs lipidiques

➤ Dosage du cholestérol total

Principe

Par l'action de la cholestérol-estérase, le cholestérol libre et le cholestérol estérifié donnent les esters du cholestérol scindés en cholestérol libre et en acides gras dans un échantillon (Mehdioui *et al.*, 2009). Par la catalyse de la cholestérol-oxydase et en présence d'oxygène, le cholestérol est transformé en cholest-4-ène-3-one et de l'eau oxygénée. La réaction de l'eau oxygénée avec le phénol et l'amino - 4 - phénazone donne un dérivé coloré rouge (quinone-imine) en présence de peroxydase. Cette réaction donne une intensité de coloration proportionnelle à la concentration de cholestérol.



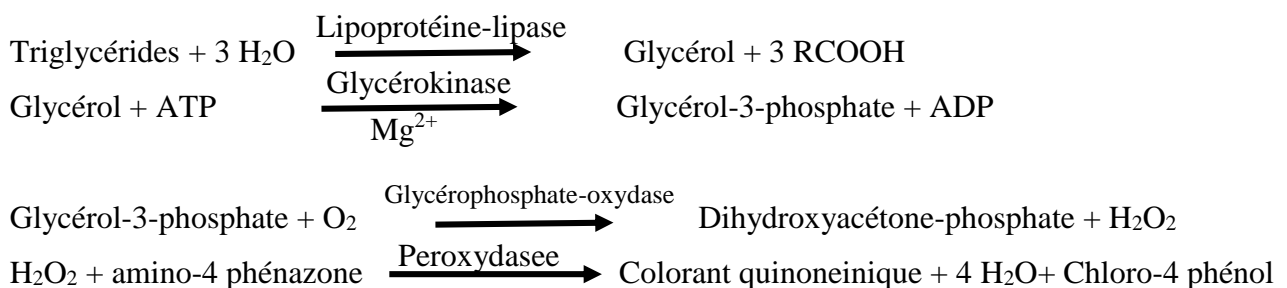
Protocole expérimental

Un volume de 10 μL du sérum à doser a été ajouté à 1 mL d'un milieu réactionnel à pH 7,0. Ce milieu contenait 35 mmol/L du PIPES (acide pipérazine-1,4-bis (éthane-2 sulfonique)), du cholate de sodium à 0,5 mmol/L, du phénol (> 28 mmol/L), du cholestérol estérase (>0,2 UI/mL), du cholestérol oxydase (> 0,1 UI/mL), Peroxydase (> 0,8 UI/L), et 0,5 mmol/L du 4-Amino antipyrine. L'ensemble du mélange a été agité puis incubé à une température comprise entre 16 et 25 °C pendant 10 min. La lecture de la densité optique a permis d'obtenir l'absorbance (Abs) du sérum à doser au spectrophotomètre à une longueur d'onde λ égale à 500 nm en comparaison avec le blanc réactif.

➤ Dosage des Triglycérides

Principe

Le dosage des triglycérides est réalisé par une méthode enzymatique. Les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acides gras en présence des lipoprotéine-lipases (LPL). Ainsi, le glycérol est phosphorylé en glycérol-3-phosphate par l'ATP. Cette phosphorylation a lieu pendant une réaction catalysée par la glycérolkinase. Au cours cette réaction, la glycérol-phosphate oxydase catalyse le glycérol-3-phosphate puis forme le dihydroxyacétone-phosphate et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Enfin, le peroxyde d'hydrogène formé entraîne la liaison oxydatif du 4-chlorophénol et de la 4-aminophénazol puis la présence de peroxydase (POD). Le couple oxydatif du 4-chlorophénol et de la 4-aminophénazol est produit en présence de la peroxydase (POD) à partir du peroxyde d'hydrogène formé pour produit une coloration quinoneinique rouge ayant une intensité proportionnelle à la concentration des triglycérides. Lipoprotéine-lipase



Protocole expérimental

A 2 μL de sérum ont été ajoutés un mélange de 148 μL de milieu réactionnel contenant 120 μL du réactif R et 28 μL d'eau déionisée. Le réactif R est constitué à partir de tampon PIPES, 50

mmol/L à pH 6,8; Mg²⁺, 40 mmol/L; cholate de sodium, 0,20 mmol/L; ATP, 1,4 mmol/L; amino-4-phénazone, 0,13 mmol/L; chloro-4-phénol, 4,7 mmol/L; lipoprotéine-lipase (*Pseudomonas*), 83 µkat/L; glycérokinase (*Bacillus stearothermophilus*), 3 µkat/L ; glycérophosphate oxydase (*E. coli*), 41 µkat/L; peroxydase (raifort), 1,6 µkat/L. L'intensité de la coloration rouge mesurée au photomètre à 512 nm est proportionnelle à la concentration en triglycérides (Fossati & Principe, 1982 ; McGowan *et al.*, 1983).

2.2.5. Evaluation de l'efficacité antiinflammatoire et antitussive de l'Asthpadose

2.2.5.1. Evaluation de l'activité antiinflammatoire de l'extrait aqueux de l'Asthpadose :

Test d'inhibition de l'œdème de la patte du rat à la carragénine

- **Principe**

La Carragénine (1 %) a été utilisée pour l'induction de l'inflammation chez les rats. Le test de l'activité anti-inflammatoire a été effectué selon la méthode de Winter *et al.* (1962) ; Kouadio *et al.* (2021) et modifiée par Anupana *et al.* (2012). L'injection de la carragénine sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure du rat entraîne l'apparition d'un œdème (signe clinique de l'inflammation) de la région métatarsienne. L'intensité de cet œdème, qui atteint son maximum de développement en 5 h, est évaluée grâce à l'augmentation du volume de la patte (par rapport au volume initial). L'administration préventive par voie orale d'un produit anti-inflammatoire réduit de façon significative le développement de l'œdème. Cette méthode a été rapportée par Agnero (2019) avec quelques modifications.

- **Protocole expérimental**

Trente (30) rats ayant un poids compris entre 120 g et 190 g ont été mis à jeun pendant 12 h. Ces rats ont été répartis en 5 lots de 6 rats. A l'aide d'un pied à coulisse numérique, le diamètre de la patte postérieure droite de chaque animal a été mesuré au temps T₀ (Bukhari, 2013 ; Kouadio *et al.*, 2021). Le lot 1 (témoin) non traité et le lot 2 a reçu de l'eau distillée à la dose de 1 ml / 100g de p.c. Les rats du lot 3 (témoin de référence) ont reçu le Diclofenac de Sodium (25 mg/kg de pc). Quant aux lots 4 et 5 (lots tests), ils ont reçu l'extrait d'Asthpadose aux doses respectives de 250 mg/kg et 500 mg/kg de p.c. Une heure après administration 0,1 mL par gavage de la solution de carragénine à 1 % a été injectée au niveau de l'aponévrose plantaire de la patte arrière droite par voie cutanée de chaque rat des différents lots 1, 2, 3, 4 et 5. L'évolution de l'œdème de la patte droite a été mesurée à 1 h, 2 h, 3 h, 4 h et 5 h à l'aide d'un pied à coulisse (Anupana *et al.*, 2012 ; Kouadio *et al.*, 2021). Par la suite l'effet de l'extrait de l'Asthpadose sur l'inflammation a été apprécié par la détermination du taux d'augmentation (% AUG) du diamètre de l'œdème de la patte de chaque rat suivant la formule ci-dessous :

$$\%AUG = ((D_t - D_0) / D_0) \times 100$$

(2)

% AUG : Pourcentage d'augmentation de la patte induite par la carragénine

D_t : Volume de la patte des rats au temps t

D_0 : Volume initial de la patte des rats au temps T_0

Le calcul du pourcentage de l'inhibition (% INH) de l'œdème a aussi permis d'évaluer l'activité anti-inflammatoire. Ce calcul a été réalisé selon la formule suivante:

$$\% INH = ((\% AUG_{TM} - \% AUG_{TT}) / \% AUG_{TM}) \times 100$$

(3)

% INH : Pourcentage d'inhibition des œdèmes

% AUG_{TM} : pourcentage d'augmentation de la patte des rats témoins

% AUG_{TT} : pourcentage d'augmentation de la patte des rats traités

2.2.5.2. Evaluation de l'activité antitussive de l'extrait aqueux l'Asthpadose

L'expérimentation a été menée selon la méthode décrite par Xu *et al.* (1991) et Yéo *et al.* (2008) puis rapportée par Agnéro (2019) mais avec quelques modifications. Pour sa réalisation, une grille a été placée dans une cage. Sous cette grille, il a été déposé un bol. La grille a servi de plateforme pour le déplacement des animaux exposés à l'ammoniaque contenue dans le bol. Trois millilitres (3 mL) d'ammoniaque liquide (25% NH_4OH) ont été prélevés à l'aide d'une seringue puis versés dans le bol. Trente secondes après, l'animal a été exposé à l'ammoniaque liquide pendant 2 minutes sur cette plateforme dans la cage fermée hermétiquement. Le rat a été sorti de cette cage et placé dans une seconde cage (cage d'observation). Chaque toux a été détectée par une observation visuelle de l'animal. Le nombre de toux de l'animal a été noté pendant 5 minutes. Le temps d'observation a été mesuré à l'aide d'un chronomètre.

- **Comportement des animaux**

La méthode de détection de la toux chez les animaux mis en cage d'observation après inhalation de l'ammoniaque a été décrite par Morice *et al.* (2007). La toux a été détectée par les symptômes suivants : ouverture de la bouche, son caractéristique étirement des pattes avant vers l'avant du cou. Ces symptômes sont accompagnés d'inspiration et d'expiration.

- **Fréquence de toux**

Les animaux ont été répartis de façon aléatoire en 5 lots de 6 animaux (3 mâles et 3 femelles). Les animaux du lot 1 (lot témoin) ont été non traités. Le second lot (lot 2) a reçu 1 mL/100 g de p.c d'eau distillée. Quant au lot 3 (témoin de référence), les rats de ce lot ont reçu le Dextrométhorphanne à 20 mg/kg de p.c. Les rats des lots 4 et 5 ont quant à eux reçu l'EAA aux doses respectives de 250

mg/kg et 500 mg/kg de p.c avec une quantité de 1 mL/100 g de p.c. Les animaux ont ensuite été replacés dans la cage d'exposition (cage contenant l'ammoniaque liquide 25 % NH₄OH) une heure après l'administration d'extrait et d'eau distillée pour être exposés à nouveau pendant 2 minutes. Le nombre de toux a été à nouveau déterminé pendant les 5 premières minutes.

La fréquence de toux a été calculée suivant la formule ci-dessous:

$$\% \text{ FT} = (1 - T / C) \times 100$$

4

% FT : pourcentage de fréquence de toux

T : nombre de toux des rats enregistré après traitement à l'Asthpadose ou au dextrométhorphan

C : nombre de toux émis par les animaux du lot témoin (Lot 1)

Le calcul du taux d'inhibition de la toux a été réalisé en utilisant la formule ci-dessous :

$$\% \text{ IT} = (1 - \text{Ta} / \text{Ca}) \times 100$$

5

% IT : taux d'inhibition de la toux

Ta : fréquence de la toux des animaux des lots traités à l'Asthpadose ou au dextrométhorphan

Ca : nombre de toux émis par les animaux du lot témoin (Lot 1)

2.2.6. Analyse statistique

Au cours de cette étude, les données obtenues ont été soumises à l'Analyse de Variance à un facteur (Anova one- way) suivie du test de comparaison multiple de Tukey sous le logiciel GraphPadPrism 8.0.2. La différence est considérée comme : non significative (ns) pour un niveau de probabilité $p > 0,05$; significative (*) pour un niveau de probabilité $p \leq 0,05$; très significative (**) pour un niveau de probabilité $p \leq 0,01$; et hautement significative (***) pour un niveau de probabilité $p \leq 0,001$.



TROISIEME PARTIE :
RESULTATS ET DISCUSSION

3.1. Détermination de la composition phytochimique de l'extrait aqueux d'asthpadose

Les composés bioactifs jouent un rôle très important car ils sont le support explicatif des activités biologiques d'une plante (activités allergiques, inflammatoires et asthmatiques). Ainsi, la connaissance de ces composés reste une nécessité. C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail à savoir l'étude phytochimique de l'extrait aqueux d'Asthpadose et d'estimer la teneur de ce phytomédicament en composés bioactifs essentiels.

3.1.1. Rendements de l'extraction de l'extrait aqueux d'Asthpadose

La quantité d'extrait aqueux d'Asthpadose (EAA) obtenue pour 100 g de poudre initiale, a été de 10 g soit un rendement de 10 %. L'EAA obtenu a été sous forme de pâte et visqueux présentant une couleur marron foncée avec un aspect brillant. Les caractéristiques de l'extrait sont présentées dans le tableau II.

Tableau II : Caractéristiques physiques de l'extrait aqueux d'Athpadose

Quantité de poudre végétale (g)	Quantité de l'EAA	Rendement (%)	Etat de l'EAA	Couleur de l'EAA (g)	Aspect de l'EAA
100	10	10	Pâteux et visqueux	Marron	Brillant

3.1.2. Screening phytochimique

Le screening phytochimique de l'extrait aqueux de l'Aspathose (EAA) réalisé a montré la présence de plusieurs métabolites secondaires tels que les polyphénols, les flavonoïdes, les tanins catéchiques, les alcaloïdes, les leucoanthocyanes et les anthocyanes. Par contre, l'on a noté l'absence de tanins galliques, de quinones, de stérols, de terpènes et de saponosides. Ces résultats sont consignés dans le Tableau III.

Tableau III : Composition phytochimique de l'extrait aqueux d'Asthpadose

Composés chimiques recherchés	Réactions obtenues
Alcaloïdes	+
Flavonoïdes	+
Leucoanthocyanes	+
Anthocyanes	+
Tanins catéchiques	+
Tanins galiques	-
Quinones	-
Terpènes et stérols	-
Saponosides	-

+ : présence

- : absence

3.1.3. Discussion partielle

Le solvant utilisé pour l'extraction au cours de cette étude est l'eau distillée. Le choix de ce solvant pour ces travaux relève de l'utilisation traditionnelle de ce phytomédicament par décoction avec de l'eau. L'extrait obtenu a été une pâte de couleur marron avec un rendement de 10 %. L'étude phytochimique de l'extrait aqueux de l'Asthpadose (EAA) basée sur les réactions en tubes, a permis de montrer la présence des alcaloïdes, des flavonoïdes, des leucoanthocyanes, des anthocyanes et des tanins catéchiques dans cet extrait. La présence de ses composés dans l'EAA serait liée à leur polarité à l'eau contrairement aux autres composés chimiques. Cette étude corrobore celle menée par Tahouo (2016) lors de l'extraction des composés contenus dans les feuilles de *Sida acuta* et de *Combretum micranthum*. En effet, cet auteur a extrait plus d'alcaloïdes, de flavonoïdes, de leucoanthocyanes, de anthocyanes et de tanins catéchiques en ajoutant de l'eau distillée à des solvants organiques préalablement utilisés.

La présence de ces différents composés chimiques dans l'Asthpadose serait aussi liée à l'association des différentes plantes qui composent la recette Asthpadose. Ces résultats sont semblables à ceux des travaux réalisés par certains auteurs qui ont étudié individuellement les plantes contenues dans l'Asthpadose. En effet, Fatunla *et al.* (2016) ont montré la présence des flavonoïdes, des tannins, des terpènes dans *Newbouldia leavis*. Quant à Lantum (1980), Ma *et al.* (2011) et Manzione *et al.* (2022), ils ont mis en évidence les saponines, les anthocyanes, les tanins et les flavonoïdes dans le *Desmodium adscendens*. Aussi, selon Kabran *et al.* (2011) et Amadou (2020), *Baphia nitida* renferme des alcaloïdes, des terpènes, des flavonoïdes et des tanins. Enfin, la présence des tanins catéchiques et des flavonoïdes dans *Paullinia pinata* a été mise en évidence par Annan & Houghton (2010).

La richesse de l'Asthpadose en flavonoïdes, en tanins catéchiques et en alcaloïdes justifierait son utilisation traditionnelle dans le traitement de nombreuses maladies en particulier l'inflammation, la toux, l'asthme, ainsi que les problèmes respiratoires et bronchiques. Cette étude est en harmonie avec celle menée par Kouassi *et al.* (2013) et Diomandé *et al.* (2018) qui ont montré que les polyphénols possèdent une activité antioxydante qui prévient des maladies inflammatoires. Aussi, Sanou (2021) a montré que les flavonoïdes et les tanins possèdent des propriétés antioxydantes utiles dans la prise en charge des maladies de l'appareil respiratoire comme l'asthme. Enfin, selon l'étude menée par Ahounou (2011), les alcaloïdes, les tannins, les flavonoïdes, les anthocyanes, et les leucoanthocyanes contenue dans le mélange *Aframomum*

melegueta - *Citrus aurantifolia* lui confèrent des propriétés antitussives, anti-inflammatoires et antiallergiques.

3.1.4. Conclusion partielle

Le screening phytochimique de l'extrait aqueux de l'Asthpadose a montré la présence des différents composés chimiques bioactifs. Ces molécules sont les tannins, les alcaloïdes, les flavonoïdes, les antocyanes et les leucoantocyanes. Comme rapporté dans la littérature, certains de ces constituants sont dotés de propriétés antiinflammatoires et antitussives intéressantes dans le traitement de l'asthme. Toutefois, il ressort de ces analyses que l'extrait est plus riche en tanins totaux, puis en composés phénoliques et en flavonoïdes totaux. Ce qui nous permet de déduire que l'effet de l'Asthpadose serait lié à ces différents composés chimiques qu'il renferme.

3.2. Etude de la toxicité aiguë et subaiguë de l'extrait aqueux de l'asthpadose chez des rats

Les plantes médicinales contiennent des composés chimiques ou des métabolites secondaires qui leur confèrent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Toutefois, pour être mis sur le marché, un médicament même naturel doit subir des essais de toxicité pour bien évaluer sa nocivité, puisque ses composés sont parfois à l'origine de plusieurs effets secondaires et maladies. Cette étude a donc permis de mettre en évidence la toxicité aiguë et la toxicité subaiguë de l'extrait aqueux de l'Asthpadose (EAA) chez des rats Wistars. Dans cette étude de toxicité aiguë et subaiguë, les signes cliniques et comportementaux ont été observés et les paramètres biochimiques et hématologiques ont été mesurés. En effet, ces différents paramètres permettent de montrer l'effet du médicament sur les paramètres sanguins ainsi que son effet sur les organes vitaux (foie, reins et cœur).

3.2.1. Résultat sur la toxicité aiguë

3.2.1.1. Effet de l'Asthpadose sur le comportement et la mortalité des rats

Les résultats de l'analyse de toxicité aiguë de l'extrait aqueux d'Asthpadose (EAA) n'ont montré aucun signe de toxicité après l'administration de doses uniques de 2000 mg/kg et 5000 mg/kg de p.c par voie orale chez les rats. Ces résultats n'ont montré aucun changement de comportement comme la somnolence, l'immobilité, le manque d'appétit, le changement de pelage, consistance des selles ou de la couleur des yeux durant toute la période d'observation. Enfin, au bout de ces 14 jours d'observation, aucune mortalité ni morbidité n'a été enregistrée dans les différents lots.

3.2.1.2. Effet de l'Asthpadose sur la variation de la masse corporelle des rats

Pendant les 14 jours d'observation des animaux, il a été constaté une augmentation de la masse corporelle des rats témoins (lot 1 : traité avec de l'eau distillée) de $62,7 \pm 9,2$ g à $95,7 \pm 7,8$ g. De même, on a noté également chez les lots traités avec 2000 mg/kg et 5000 mg/kg de p.c d'extrait aqueux d'Asthpadose, une augmentation de masse corporelle des rats. Ces gains moyens de poids corporel ont été respectivement de $67,3 \pm 9,3$ g à $81 \pm 2,5$ g pour le lot 2 (lot traité avec 2000 mg/kg de p.c) et de $55 \pm 6,1$ g à $75 \pm 8,1$ g pour le lot 3 (lot traité avec 5000 mg/kg de p.c). Cependant, ces gains moyens de poids corporel observés chez les rats des lots traités n'ont montré aucune différence significative ($p > 0,05$) par rapport aux rats du lot témoin non traité (Figure 16).

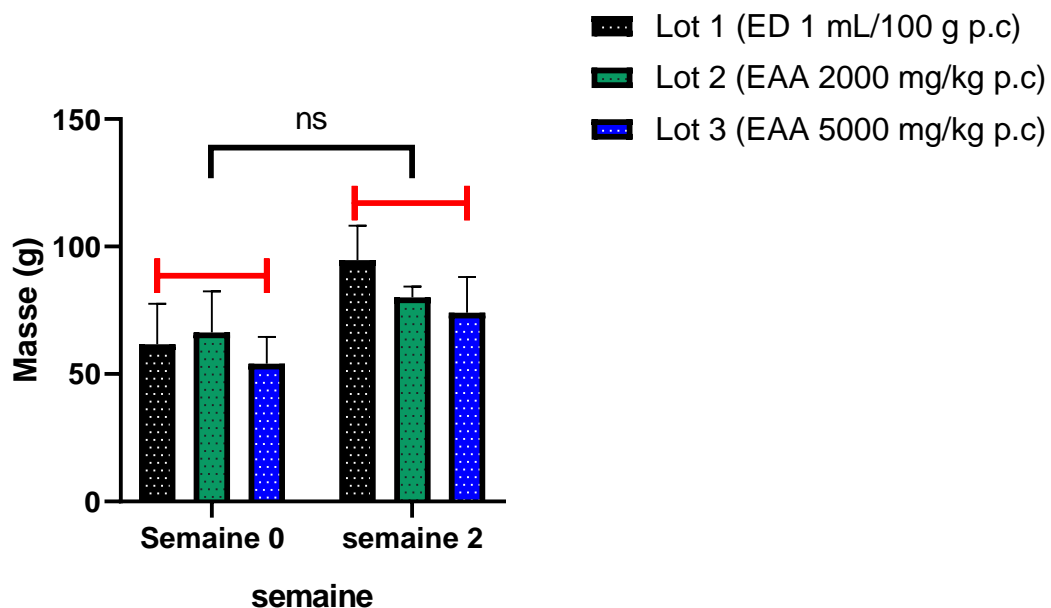


Figure 16 : Effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur la masse corporelle chez les rats après 14 jours

ED : eau distillée

EAA : extrait aqueux d'Asthpadose

Lot témoin traite avec l'ED à la dose 1 mL/100 g p.c ;

Lot traité avec l'EAA à la dose 2000 mg/kg p.c ;

Lot traité avec l'EAA à la dose 5000 mg/kg p.c ;

ns : non significatif

Les valeurs moyennes de la masse corporelle des animaux des lots traités (L2 et L3) comparées à celle du lot 1 n'ont pas été statistiquement significative ($p > 0,05$) du jour 0 au jour 14.

3.2.1.3. Effet de l'Asthpadose sur les paramètres hématologiques

Les paramètres hématologiques étudiés sont les nombres de globules blancs (GB), de globules rouges (GR) et des plaquettes sanguines (PLT).

Les résultats de l'action de l'extrait aqueux d'Asthpadose (EAA) sur les paramètres hématologiques indiquent une augmentation de la valeur moyenne des globules blancs (leucocytes) chez les rats des lots testés par rapport au lot témoin (lot 1 traité avec de l'eau distillée) ($10,57 \pm 0,90 \times 10^3$ cellules/ μL). Cette augmentation s'observe avec une différence non significative ($p > 0,05$). Le lot 2 et le lot 3 (lots traités respectivement avec 2000 mg/kg et 5000 mg/kg de p.c) ont eu un nombre moyen respectif de leucocytes de $12,00 \pm 0,58 \times 10^3$ cellules/ μL et $12,33 \pm 0,33 \times 10^3$ cellules/ μL (Tableau IV).

Pour les globules rouges des rats des lots 2 et 3 (traités avec 2000 mg/kg et 5000 mg/kg de p.c de l'EAA), les résultats montrent que leurs valeurs moyennes ont été respectivement de $7,93 \pm 0,32 \times 10^3$ cellules/ μL et $8,27 \pm 0,43 \times 10^3$ cellules/ μL . Quant au lot témoin (lot 1 traité avec de l'eau distillée), la valeur moyenne du nombre des globules rouges était de $7,71 \pm 0,24 \times 10^3$ cellules/ μL (Tableau IV). Cette différence des valeurs chez les lots testés par rapport à celle du lot témoin était non significative ($p > 0,05$).

Il a été constaté une augmentation des valeurs des plaquettes sanguines des rats des lots 2 et 3 testés avec l'EAA par rapport à ceux des rats du lot témoin (lot 1). Les moyennes du nombre des plaquettes sanguines ont été les suivantes : $894,3 \pm 48,50 \times 10^6$ cellules/ μL pour le lot 1, $1030 \pm 35,12 \times 10^6$ cellules/ μL pour le lot 2 et $1213 \pm 31,52 \times 10^6$ cellules/ μL pour le lot 3. Toutefois, cette augmentation entre la valeur du lot 2 et celle du lot témoin a été non significative ($p > 0,05$), mais très significative ($p \leq 0,01$) entre la valeur du lot 3 et celle du lot témoin. Ces résultats sont représentés par le Tableau IV.

Tableau IV : Effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur les paramètres hémathologiques chez les rats après 14 jours.

Lots	Paramètres hématologiques		
	Globules blancs (GB) (× 10 ³ cellules/μL)	Globules rouges (GR) (× 10 ³ cellules/μL)	Plaquettes sanguines (PLT) (× 10 ⁶ cellules/μL)
L1 (ED 1 mL/100 g p.c)	10,57 ± 0,90	7,71 ± 0,24	894,3 ± 48,50
L2 (EAA 2000 mg/kg p.c)	12,00 ± 0,584 ^{ns}	7,93 ± 0,32 ^{ns}	1030 ± 35,12 ^{ns}
L3 (EAA 5000 mg/kg p.c)	12,33 ± 0,33 ^{ns}	8,27 ± 0,43 ^{ns}	1213 ± 31,52 ^{**}

ED : eau distillée

EAA : extrait aqueux d'Asthpadose

L1 : lot témoin traite avec l'ED à la dose 1 mL/100 g p.c ;

L2 : lot traité avec l'EAA à la dose 2000 mg/kg p.c ;

L3 : lot traité avec l'EAA à la dose 5000 mg/kg p.c ;

ns : non significatif

****** : très significatif ($p \leq 0,01$)

La variation des valeurs moyennes des globules blancs des animaux des lots traités (L2 et L3) comparées à celle du lot 1 ont a statistiquement non significative ($p > 0,05$).

La variation des valeurs moyennes des globules rouges des animaux des lots traités (L2 et L3) comparées à celle du lot 1 ont a statistiquement non significative ($p > 0,05$).

La variation de la valeur moyenne des plaquettes sanguines des animaux du lot traité (L2) comparees à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$). Par ailleurs, la valeur moyennedes plaquettes sanguines des animaux du lot traité (L3) a été statistiquement très significativecelle du lot non traité (lot 1) ($p \leq 0,01$)

3.2.1.4. Effet de l'Asthpadose sur les paramètres biochimiques

L'administration par voie orale, des doses uniques de 2000 mg/kg et 5000 mg/kg de p.c d'extrait aqueux d'Asthpadose aux rats mâles et femelles a modifié les valeurs de certains paramètres biochimiques. Ces paramètres biochimiques sont : l'urée, la créatinine, l'ASAT, l'ALAT, les triglycérides et les cholestérols totaux.

3.2.1.4.1. Effet de l'Asthpadose sur les paramètres hépatiques

Le résultat des paramètres biochimiques a montré une diminution non significative ($p > 0,05$) des moyennes des valeurs des transaminases (ASAT et ALAT) chez les rats des lots traités à l'Asthpadose (lot 2 et lot 3) par rapport à celle des rats du lot témoin (lot 1).

En effet, les valeurs moyennes des ASAT chez les lots traités étaient respectivement de $393,2 \pm 8,1$ UI/L pour les rats du lot 2 (lot traité avec 2000 mg/kg de p.c) et $383,2 \pm 15,9$ UI/L pour les rats du lot 3 (lot traité avec 5000 mg/kg de p.c) contre $395,3 \pm 7,217$ UI/L pour le lot témoin. Toutefois, les valeurs moyennes des ASAT des lots 2 et 3 étaient statistiquement non significatives à celle du lot 1 ($p > 0,05$) (Tableau V).

Aussi, les résultats de l'effet de l'EAA sur les valeurs moyennes des ALAT ont été de $93,20 \pm 8,089$ UI/L pour le lot 2 et $93,1 \pm 8$ UI/L pour le lot 3, tandis qu'elle a été de $93,8 \pm 17,7$ UI/L pour le lot témoin (Tableau V). Cependant, la variation des valeurs moyennes des ALAT entre les lots traités (lot 2 et lot 3) et le lot témoin (lot 1) était non significative ($p > 0,05$).

3.2.1.4.2. Effet de l'Asthpadose sur les paramètres lipidiques

Pour les valeurs moyennes des composés lipidiques, les résultats ont montré une variation non significative des teneurs moyennes en triglycérides chez les rats des lots traités (lot 2 traité avec 2000 mg/kg de p.c et lot 3 traité avec 5000 mg/kg de p.c) comparativement au lot témoin non traité. Les rats de ces différents lots (lot 1, 2 et 3) ont enregistré respectivement des teneurs moyennes en triglycérides de $1,4 \pm 0,1$ g/L, $1,5 \pm 0,3$ g/L et $1,3 \pm 0$ g/L. Aucune différence significative n'a été observée avec $p > 0,05$ (Tableau V).

Aussi, les résultats ont montré que la variation des valeurs moyennes en cholestérols totaux chez les rats des lots traités ($0,9 \pm 0,1$ g/L pour le lot 2 et $0,7 \pm 0,1$ g/L pour le lot 3) a été non significative par rapport à celle du témoin (lot 1 : $0,7 \pm 0,1$ g/L). Ce résultat est présenté par le Tableau V.

3.2.1.3.3. Effet de l'Asthpadose sur les paramètres rénaux

Les résultats de l'effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose (EAA) sur les paramètres rénaux, ont montré une augmentation de la valeur moyenne de l'urée chez les rats du lot 2 traité avec 2000 mg/kg de p.c ($0,09 \pm 0$ mg/dL) par rapport à celle des rats du lot témoin (lot 1 traité avec l'eau distillée) ($0,08 \pm 0$ mg/dL), tandis que celle des rats du lot 3 traité avec 5000 mg/kg de p.c ($0,07 \pm 0,03$ mg/dL) a subi une légère diminution par rapport à celle du lot 1 (Tableau V). Cependant, cette variation a été non significative ($p > 0,05$).

Quant aux valeurs moyennes des taux de créatinine chez des rats des lots 2 et 3, elles ont subi une augmentation avec des valeurs respectives de $3,6 \pm 0,1$ mg/dL et $3,8 \pm 0,5$ mg/dL par rapport à celle du lot 1 ($3,1 \pm 0,2$ mg/dL). Cependant, la différence des valeurs moyennes des taux de créatinine entre les rats des lots testés (lot 2 et lot 3) et celle des rats du lot témoin (lot 1) reste non significative ($p > 0,05$) (Tableau V).

Tableau V : Effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur les paramètres biochimiques chez les rats après 14 jours.

Lots	Paramètres biochimiques					
	Transaminases ASAT (UI/L)	Transaminases ALAT (UI/L)	Triglycérides (g/L)	Cholestérols totaux (g/L)	Urée (mg/dL)	Créatinine (mg/dL)
L1 (ED 1 mL/100 g p.c)	395,3 ± 7,217	93,8 ± 17,7	1,4 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,08 ± 0	3,1 ± 0,2
L2 (EAA 2000 mg/kg p.c)	393,2 ± 8,1 ^{ns}	93,20 ± 8,089 ^{ns}	1,5 ± 0,3 ^{ns}	0,9 ± 0,1 ^{ns}	0,09 ± 0 ^{ns}	3,6 ± 0,1 ^{ns}
L3 (EAA 5000 mg/kg p.c)	383,2 ± 15,9 ^{ns}	93,1 ± 8 ^{ns}	1,3 ± 0 ^{ns}	0,7 ± 0,1 ^{ns}	0,07 ± 0,03 ^{ns}	3,8 ± 0,5 ^{ns}

ED : eau distillée

EAA : extrait aqueux d'Asthpadose

L1 : lot témoin traité avec l'ED à la dose 1 mL/100 g p.c ;

L2 : lot traité avec l'EAA à la dose 2000 mg/kg p.c ;

L3 : lot traité avec l'EAA à la dose 5000 mg/kg p.c ;

ns : non significatif

La variation des valeurs moyennes des ASATs des animaux des lots traités (L2 et L3) comparées à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$).

La variation des valeurs moyennes des ALATs des animaux des lots traités (L2 et L3) comparées à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$).

La variation des valeurs moyennes des triglycérides des animaux des lots traités (L2 et L3) comparées à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$).

La variation des valeurs moyennes des cholestérols totaux des animaux des lots traités (L2 et L3) comparées à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$).

La variation des valeurs moyennes de l'urée des animaux des lots traités (L2 et L3) comparées à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$).

La variation des valeurs moyennes de la créatinine des animaux des lots traités (L2 et L3) comparées à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$).

3.2.2. Résultat de la toxicité subaiguë

3.2.2.1. Effet de l'Asthpadose sur le comportement et la mortalité des rats

Les résultats de la toxicité subaiguë de l'extrait aqueux d'Asthpadose (EAA) ont montré que durant toute la période d'expérimentation (28 jours), aucun changement de comportement (sommolence, immobilité, manque d'appétit, pelage, consistance des selles, couleur des yeux) n'a aussi été observé chez les rats suite à l'administration par voie orale des différentes doses (200 mg/kg, 400 mg/kg et 800 mg/kg de p.c) de l'extrait. Aussi, au bout de ces 28 jours d'expérimentation, aucune mortalité ni morbidité n'a été enregistrée dans les différents lots.

3.2.2.2. Variation de la masse corporelle des rats

Les résultats de la variation de la masse corporelle de ces animaux ont montré une croissance de la masse des rats du lot témoin (lot 1 traité avec 1 mL/100 g de p.c d'eau distillée) de $86,33 \pm 9,503$ g à $127,3 \pm 8,671$ g. De même, il a également été remarqué une augmentation de la masse des rats des lots traités respectivement avec 200 mg/kg de p.c, 400 mg/kg de p.c et 800 mg/kg de p.c d'extrait aqueux d'Asthpadose (lot 2, lot 3 et lot 4). Ces gains moyens ont été de $71,5 \pm 10,33$ g à $101 \pm 14,89$ g pour le lot 2, de $63,5 \pm 8,842$ g à $91,83 \pm 9,610$ g pour le lot 3 et de $59,2 \pm 10,74$ g à $97,6 \pm 12,58$ g pour le lot 4. Cependant, ces gains de poids corporel observés chez les rats des lots traités avec l'EAA n'ont montré aucune différence significative ($p > 0,05$) par rapport à ceux des rats du lot témoin traités avec l'eau distillée. La variation de ces poids est représentée par la Figure 17.

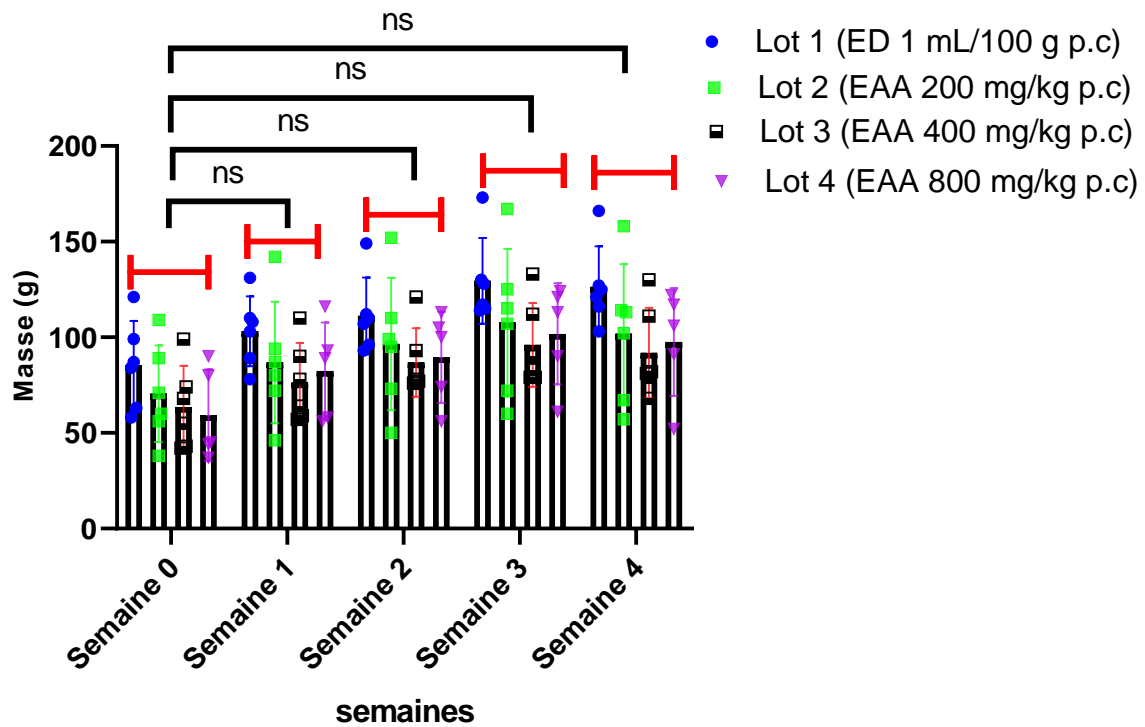


Figure 17 : Effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur la masse corporelle chez les rats après 28 jours

ED : eau distillée;
EAA : extrait aqueux d'Asthpadose;
LT : lot témoin traité avec l'ED à la dose 1 mL/100 g p.c ;
L2 : lot traité avec l'EAA à la dose 200 mg/kg p.c ;
L3 : lot traité avec l'EAA à la dose 400 mg/kg p.c ;
L4 : lot traité avec l'EAA à la dose 800 mg/kg p.c ;

Les valeurs moyennes de la masse corporelle des animaux des lots traités (L2, L3 et L4) comparées à celle du lot 1 ont été statistiquement non significatives ($p > 0,05$).

3.2.2.3. Effet de l'asthpadose sur les paramètres hématologiques

Les paramètres hématologiques évalués au cours de cette étude ont été : le nombre de globules blancs (GB), le nombre de globules rouges (GR) et le nombre de plaquettes sanguines (PLT).

3.2.2.3.1. Effet de l'Asthpadose sur la défense immunitaire

L'évolution du nombre de leucocytes ou globules blancs (Tableau VI) a indiqué une augmentation des leucocytes chez les rats des lots testés (lot 2 traité avec 200 mg/kg de p.c, lot 3 traité avec 400 mg/kg de p.c et lot 4 traité avec 800 mg/kg de p.c) par rapport au lot témoin (lot 1 traité avec de l'eau distillée). Cette augmentation s'observe avec une différence non significative ($p > 0,05$) dans les différents lots de rats. Les valeurs moyennes du nombre des globules blancs ont été de $13,8 \pm 0,9 \times 10^3$ cellules/ μL pour le lot 1, $14 \pm 0,4 \times 10^3$ cellules/ μL pour le lot 2, $13,8 \pm 0,7 \times 10^3$ cellules/ μL pour le lot 3 et $15,8 \pm 0,3 \times 10^3$ cellules/ μL pour le lot 4.

3.2.2.3.2. Effet de l'Asthpadose sur les cellules sanguines

Les valeurs moyennes du nombre de globules rouges chez les rats des lots traités avec l'extrait aqueux d'Asthpadose (EAA) (lot 2 : traité avec 200 mg/kg de p.c, lot 3 : traité avec 400 mg/kg et lot 4 : traité avec 800 mg/kg de p.c) étaient respectivement de $7,6 \pm 0,2 \times 10^3$ cellules/ μL , $7,8 \pm 0,2 \times 10^3$ cellules/ μL et $7,7 \pm 0,2 \times 10^3$ cellules/ μL . Toutes ces valeurs moyennes des globules rouges chez ces rats traités ont augmenté par rapport à celle du lot témoin non traité (lot 1 traité à l'eau distillée) dont la valeur moyenne était de $7,4 \pm 0,1 \times 10^3$ cellules/ μL (Tableau VI). Cette augmentation a été non significative chez ces rats ($p > 0,05$).

Le taux de plaquettes sanguines des rats des lots testés avec l'EAA a augmenté par rapport à celui des rats du lot témoin non traité (Tableau VI). Les valeurs moyennes des plaquettes sanguines chez ces rats ont été : $1198 \pm 41,7 \times 10^6$ cellules/ μL pour le lot 2, $1274 \pm 115,0 \times 10^6$ cellules/ μL pour le lot 3 et $1291 \pm 116,1 \times 10^6$ cellules/ μL pour le lot 4 contre $1101 \pm 136,7 \times 10^6$ cellules/ μL pour le lot témoin. Cependant, cette augmentation du nombre de plaquettes sanguines de ces rats traités reste non significative ($p > 0,05$) pour l'ensemble des lots traités par rapport à ceux des témoins.

Tableau VI : Effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur les paramètres hématologiques chez les rats après 28 jours

Lots	Paramètres hématologiques		
	Globules blancs (GB) (× 10 ³ cellules/μL)	Globules rouges (GR) (× 10 ³ cellules/μL)	Plaquettes sanguines (PLT) (× 10 ⁶ cellules/μL)
L1 (ED 1 mL/100 g p.c)	13,80 ± 0,90	7,4 ± 0,1	1101,3 ± 136,7
L2 (EAA 200 mg/kg p.c)	14,00 ± 0,4 ^{ns}	7,60 ± 0,2 ^{ns}	1198 ± 41,7 ^{ns}
L3 (EAA 400 mg/kg p.c)	13,80 ± 0,7 ^{ns}	7,80 ± 0,43 ^{ns}	1274 ± 115,00 ^{ns}
L4 (EAA 800 mg/kg p.c)	15,80 ± 0,3 ^{ns}	7,70 ± 0,2 ^{ns}	1291 ± 116,10 ^{ns}

ED : eau distillée

EAA : extrait aqueux d'Asthpadose

L1 : lot témoin traite avec l'ED à la dose 1 mL/100 g p.c ;

L2 : lot traité avec l'EAA à la dose 200 mg/kg p.c ;

L3 : lot traité avec l'EAA à la dose 400 mg/kg p.c ;

L4 : lot traité avec l'EAA à la dose 800 mg/kg p.c ;

ns : non significatif

La variation des valeurs moyennes du nombre de globules blancs des animaux des lots traités (L2, L3 et L4) comparées à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$).

La variation des valeurs moyennes du nombre de globules rouges des animaux des lots traités (L2, L3 et L4) comparées à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$).

La variation des valeurs moyennes du nombre de plaquettes sanguines des animaux des lots traités (L2, L3 et L4) comparées à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$).

3.2.2.4. Effet de l'asthpadose sur les paramètres biochimiques

L'administration unique d'extrait d'Asthpadose aux rats mâles et femelles par voie orale, a modifié les valeurs de certains paramètres biochimiques. Ces paramètres biochimiques sont l'urée, la créatinine, l'ASAT, l'ALAT, les cholestérols totaux et les triglycérides.

3.2.2.4.1. Effet de l'Asthpadose sur les paramètres hépatiques

Le résultat de l'effet de l'extrait d'Asthpadose sur les paramètres hépatiques montre une diminution non significative des moyennes des valeurs des transaminases (ASAT) chez les rats des lots traités à l'extraire aqueux de l'Asthpadose (EAA), par rapport à celle du lot témoin traité avec de l'eau distillée. La valeur moyenne pour le lot 2 (traité avec 200 mg/kg de p.c) était de $107,6 \pm 7,7$ UI/L. Pour le lot 3 (traité avec 400 mg/kg de p.c), elle était de $113,8 \pm 6,9$ UI/L et $104,9 \pm 6,6$ UI/L pour le lot 4 (traité avec 800 mg/kg de p.c). Celle des rats du lot témoin (lot 1) a été de $106,9 \pm 8,1$ UI/L (Tableau VII).

Quant aux valeurs moyennes des transaminases (ALAT), elles ont aussi subi une diminution non significative ($p > 0,05$) de celles-ci chez les rats des lots traités à l'EAA par rapport à celle des rats du lot 1 (lot témoin non traité) avec une valeur de $53,3 \pm 5,5$ UI/L. Ces valeurs chez les lots traités avec l'EAA étaient les suivantes : lot 2 ($41,5 \pm 1,8$ UI/L), lot 3 ($41,4 \pm 2,5$ UI/L) et lot 4 ($42,9 \pm 5,9$ UI/L) (Tableau VII).

3.2.2.4.2. Effet de l'Asthpadose sur les paramètres lipidiques

Les résultats de l'effet de l'Asthpadose sur les paramètres lipidiques (paramètres cardiaques) ont présenté une variation non significative des valeurs moyennes des triglycérides chez les rats des lots traités avec l'extrait aqueux d'Asthpadose (EAA) par rapport au lot témoin traité avec de l'eau distillée ($p > 0,05$). Les valeurs obtenues ont été de $1,03 \pm 0$ g/L pour le lot témoin (lot 1), $1,41 \pm 0,2$ g/L pour le lot 2 (lot traité avec 200 mg/kg de p.c.), $1,2 \pm 0$ g/L pour le lot 3 (lot traité avec 400 mg/kg de p.c.) et $1,08 \pm 0,1$ g/L pour le lot 4 (lot traité avec 800 mg/kg de p.c.) (Tableau VII).

Les résultats ont aussi montré une variation non significative des valeurs moyennes des cholestérols totaux ($p > 0,05$) : en effet, on observe une diminution des valeurs moyennes du cholestérol du lot témoin non traité (lot 1) jusqu'au lot 4 (lot ayant reçu la plus forte concentration de l'EAA, soit 800 mg/kg de p.c). Ces résultats sont présentés par le Tableau VII. Les valeurs moyennes des cholestérols totaux sont les suivantes : $2,6 \pm 0,5$ g/L pour le lot témoin (lot 1), $2 \pm 0,2$ g/L pour le lot 2. Enfin, les valeurs moyennes du cholestérol total ont été $1,7 \pm 0,2$ g/L pour le lot 3 et $1,6 \pm 0,2$ g/L pour le lot 4.

3.2.2.4.3. Effet de l'Asthpadose sur les paramètres rénaux

Les résultats de l'effet de l'extrait aqueux d'Asthpadose (EAA) sur les paramètres rénaux, ont montré une diminution de la valeur moyenne de l'urée chez les rats du lot 2 traité avec 200 mg/kg de p.c ($0,09 \pm 0$ mg/dL) par rapport à celle des rats du lot témoin (lot 1) non traité ($0,08 \pm 0$ mg/dL), tandis que celles des rats du lot 3 traité avec 400 mg/kg de p.c ($0,07 \pm 0$) et du lot 4 traité avec 800 mg/kg de p.c ($0,1 \pm 0$ mg/dL) ont subi une augmentation non significative par rapport à celle des rats du lot témoin (lot 1) non traité ($p > 0,05$) (Tableau VII).

Quant aux résultats de l'effet de l'EAA sur les taux de créatinine, les valeurs moyennes chez les rats du lot 3 et du lot 4 ont augmenté par rapport à celle des témoins. Ces valeurs ont été respectivement de $3 \pm 0,4$ mg/dL pour le lot 3 et de $3,9 \pm 0,1$ mg/dL pour le lot 4 contre $2,7 \pm 0,2$ mg/dL pour le lot 1 (lot témoin non traité). Par ailleurs, celle du lot 2 avec une valeur moyenne de $2,5 \pm 0,4$ mg/dL a diminué par rapport à celle du lot témoin (lot 1) (Tableau VII). Toutefois, la différence des valeurs des taux de créatinine et de l'urée chez les rats des lots traités à l'EAA, reste non significative ($p > 0,05$) par rapport à celles des rats du lot non traité (lot 1).

Tableau VII : Effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur les paramètres biochimiques chez les rats après 28 jours.

Lots	Paramètres biochimiques					
	Transaminases ASAT (UI/L)	Transaminases ALAT (UI/L)	Triglycérides (g/L)	Cholestérols totaux (g/L)	Urée (mg/dL)	Créatinine (mg/dL)
L1 (ED 1 mL/100 g p.c)	106,9 ± 8,1	53,3 ± 5,5	1,03 ± 0,0	2,6 ± 0,5	0,08 ± 0,0	2,7 ± 0,2
L2 (EAA 200 mg/kg p.c)	107,6 ± 7,7 ^{ns}	41,5 ± 1,8 ^{ns}	1,41 ± 0,2 ^{ns}	2,0 ± 0,2 ^{ns}	0,07 ± 0 ^{ns}	2,5 ± 0,4 ^{ns}
L3 (EAA 400 mg/kg p.c)	113,8 ± 6,9 ^{ns}	41,4 ± 2,5 ^{ns}	1,2 ± 0,0 ^{ns}	1,7 ± 0,2 ^{ns}	0,07 ± 0 ^{ns}	3 ± 0,4 ^{ns}
L4 (EAA 800 mg/kg p.c)	104,9 ± 6,6 ^{ns}	42,9 ± 5,9 ^{ns}	1,08 ± 0,1 ^{ns}	1,6 ± 0,2 ^{ns}	0,1 ± 0 ^{ns}	3,9 ± 0,1 ^{ns}

ED : eau distillée

EAA : extrait aqueux d'Asthpadose

L1 : lot témoin traité avec l'ED à la dose 1 mL/100 g p.c ;

L2 : lot traité avec l'EAA à la dose 200 mg/kg p.c ;

L3 : lot traité avec l'EAA à la dose 400 mg/kg p.c ;

L4 : lot traité avec l'EAA à la dose 800 mg/kg p.c ;

ns : non significatif

La variation des valeurs moyennes des ASATs sanguines des animaux des lots traités (L2, L3 et L4) comparées à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$).

La variation des valeurs moyennes des ALATs des animaux des lots traités (L2, L3 et L4) comparées à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$).

La variation des valeurs moyennes des triglycérides des animaux des lots traités (L2, L3 et L4) comparées à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$).

La variation des valeurs moyennes des cholestérols totaux sanguins des animaux des lots traités (L2, L3 et L4) comparées à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$).

La variation des valeurs moyennes de l'urée des animaux des lots traités (L2, L3 et L4) comparées à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$).

La variation des valeurs moyennes de la créatinine des animaux des lots traités (L2 et L3) comparées à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$).

3.2.3. Discussion partielle

Au cours de l'étude de toxicité aiguë et subaiguë, l'absence de mortalité et de changement de comportement (sommolence, immobilité, manque d'appétit, pelage, couleur des yeux et consistance des selles) observée après administration unique des doses 2000 mg/kg et 5000 mg/kg de p.c par voie orale, montre que la DL50 de l'extrait de l'Asthpadose serait supérieure à 5000 mg/kg de p.c. Ces résultats montreraient aussi le non toxicité de l'Asthpadose par voie orale. En effet, la ligne directrice 425 de l'OCDE, qualifie tout produit dont la DL50 est supérieure à 5000 mg/kg de p.c de produit non toxique et le classe dans la catégorie 5 (OCDE, 2008). Cette étude corrobore celle menée par Gbogbo *et al.* (2022), en classant les tiges de *Massularia acuminata* (Rubiaceae) non toxiques après avoir administré l'extrait éthanolique des tiges de cette plante aux rats wistar à la dose de 5000 mg/kg de p.c. Au cours de cette étude, ces auteurs n'ont observé aucun signe clinique et aucune mort chez les rats après 14 jours d'observation. Le gain hebdomadaire de poids corporel obtenu chez les rats traités à l'Asthpadose, semblable à celui du groupe des rats témoins (traité à l'eau distillée) montre que l'extrait aqueux de l'Asthpadose n'aurait pas d'effets néfastes ni sur le poids des animaux traités, ni sur leurs organes. En effet, des auteurs ont montré que le changement de comportement général et de poids corporel sont des indicateurs critiques de la toxicité liée aux drogues et aux produits chimiques (Ezeja *et al.*, 2015). Aussi, Michael *et al.* (2007) le confirment lorsqu'ils considèrent le poids corporel comme un indicateur sensible de la toxicité.

Au cours de ces 28 jours d'expérimentation, une augmentation non significative des globules blancs a été observée chez les rats des lots traités par rapport au lot témoin. En effet, les globules blancs sont des cellules produites par la moelle osseuse ayant pour fonction de lutter contre les attaques microbiennes. Son élévation chez les rats traités indiquerait un renforcement du système immunitaire (Hariri *et al.*, 2011; Kplé, 2020). L'extrait aqueux de l'Asthpadose pourrait donc avoir un effet sur les globules blancs (Guyton & Halle 2006 ; Kplé, 2020). Cet extrait renfermerait donc des substances bioactives pouvant avoir un pouvoir d'amplificateur de la réponse immunitaire par l'augmentation du taux de globules blancs. Selon Feldman *et al.* (1999), cette stimulation du système immunitaire serait liée aux tanins contenus dans l'extrait de l'Asthpadose. Quant à l'élévation des globules rouges constatée, il indiquerait un potentiel pouvoir de l'Asthpadose dans la lutte contre l'anémie. Karamoko *et al.* (2020) confirme le rôle des globules rouges dans la lutte contre l'anémie. Concernant les plaquettes sanguines, leur élévation montrerait le rôle de l'Asthpadose dans la coagulation sanguine.

Dans cette étude de toxicité subaiguë, l'extrait aqueux de l'Asthpadose aux doses 200 mg, 400 mg et 800 mg/kg de p.c ne perturbe pas la fonction enzymatique (ALAT et ASAT) des rats traités. Ce résultat s'expliquerait par le rôle hépato-protecteur des polyphénols et de leurs dérivés présents dans l'Asthpadose. Ce résultat pourrait également s'expliquer par l'activité antioxydante que possède l'Asthpadose. Cette étude est en harmonie avec celle menée par Kplé (2020) qui a évalué la toxicité des extraits (DZHm et EZHm) sur des rats. La diminution des enzymes (ALAT et ASAT) serait due à une probable activité hépato protectrice de l'extrait (Ozturk *et al.*, 2009). Aussi, selon Pagana & Pagana (2002), l'élévation des ALAT et des ASAT pourrait être généralement liée à des dommages ou des maladies affectant le foie conduisant à la libération de ces enzymes hépatocellulaires dans la circulation sanguine. Ce qui indique que le foie n'a pas été endommagé par l'extrait d'Asthpadose pour libérer ces enzymes dans le sang en quantité significative dans cette étude (Odutola, 2000).

Quant aux paramètres lipidiques, leurs concentrations sériques n'ont pas varié significativement chez les rats en présence de l'extrait aqueux d'Asthpadose après administration pendant les 28 jours des doses quotidiennes de 200 mg, 400 mg et 800 mg/kg de p.c. En effet, le cholestérol total et les triglycérides sont des marqueurs de la fonction cardiaque et du foie selon Coulibaly *et al.* (2010). L'absence de modification de leur valeur prouverait donc que l'Asthpadose n'affecte pas ces organes. Ce résultat montrerait aussi une absence de risque de l'athérosclérose, du diabète et de l'hypertension qui serait liée à la prise de l'Asthpadose. En effet, des travaux ont effectivement montré qu'une élévation significative du cholestérol total chez les souris traitées aux doses de substances actives pouvait induire une hyperlipidémie et exposer au risque de l'athérosclérose, du diabète et de l'hypertension (Moriyama *et al.*, 2003).

La concentration d'urée et de la créatinine (marqueurs de la fonction rénale) est très importante et constitue un indicateur de la fonction rénale (Gnanamani *et al.*, 2008 ; Mukinda *et al.*, 2010 ; Bohui, 2020). Dans cette étude, après des prises quotidiennes d'extrait aqueux d'Asthpadose aux doses 200 mg/kg, 400 mg/kg et 800 mg/kg de p.c, du Jour 0 au Jour 28, les valeurs moyennes des paramètres rénaux n'indiquent pas de différence significative entre les lots traités et le lot témoin. Cette variation non significative des valeurs biochimiques entre les groupes des rats traités et le groupe des rats témoins signifierait que l'Asthpadose n'affecterait pas ni les reins, ni le foie, ni le cœur. Cela est en harmonie avec l'étude menée par Ouédraogo (2015).

3.2.4. Conclusion partielle

Les tests de toxicité réalisés au cours de cette étude ont permis de déterminer le niveau de toxicité de l'Asthpadose. En effet, aucun signe de toxicité n'a été observé chez les rats testés jusqu'à 5000 mg/kg de p.c de prise unique d'extrait aqueux d'Asthpadose. Aussi, aucun changement significatif n'a été observé sur les paramètres hématologiques et biochimiques chez les rats testés aux doses quotidiennes de 200 mg/kg, 400 mg/kg et 800 mg/kg de p.c comparés aux rats du témoin non traité après 28 jours.

3.3 : Action de l'extrait aqueux d'Asthpadose sur l'inflammation et sur la toux

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires (Caramori & Papi, 2004 ; Nadeem *et al.*, 2008). Un asthmatique en crise présente des difficultés à inspirer et à expirer l'air contenu dans ses poumons. Il produit aussi une toux qui entraîne le rétrécissement des bronches (Karila *et al.*, 2001). L'utilisation des produits naturels à base de plantes médicinales est alors un recours courant dans la santé humaine, puisque ces plantes regroupent des composés pour la prévention et le traitement de plusieurs maladies aiguës ou chroniques. Cette étude a donc consisté à mettre en évidence l'activité antiasthmatisque de l'Asthpadose en évaluant les activités anti-inflammatoire et antitussive de ce phytomédicament. Ainsi, l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'EAA a été effectuée en suivant l'évolution des œdèmes induits par la carragénine. Quant à l'activité antitussive, elle a été vérifiée par la réduction de la fréquence de toux provoquée par l'ammoniaque liquide.

3.3.1. Résultat de l'Asthpadose sur l'inflammation

3.3.1.1. Mesure des diamètres des œdèmes induits par la carragénine

Les résultats de l'effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose (EAA) sur les œdèmes des pattes traitées à la carragénine chez les rats sont consignés dans le Tableau VIII. Ces résultats ont montré une augmentation du diamètre de la patte (œdèmes) en fonction du temps chez les animaux du lot témoin (lot 1 non traité), ainsi que chez tous les animaux traités (au dichlofénac de sodium et à l'extrait aqueux de l'Asthpadose). Au cours de cette étude, aucun effet secondaire ni de mortalité n'a été observé chez les rats ayant reçu la carragénine par injection.

Le diamètre de la patte des animaux du lot 1 (Lot témoin) et du Lot 2 (traité avec 1 ml/100 g d'eau distillée) a augmenté graduellement de $0,196 \pm 0,001$ cm pour le lot 1 et de $0,190 \pm 0,003$ cm pour le lot 2 depuis la 1^{ère} heure pour atteindre un diamètre maximum à la 5^e heure avec un diamètre d'augmentation de $0,302 \pm 0,030$ cm pour le lot 1 et de $0,251 \pm 0,031$ cm pour le lot 2. Tandis que le diamètre des pattes chez les rats traités au dichlofénac de sodium a augmenté pour atteindre un diamètre maximum d'augmentation de $0,188 \pm 0,030$ cm à la 1^{ère} heure. Ce diamètre baisse à partir de la 2^e heure jusqu'à la 5^e heure pour atteindre une moyenne de $0,137 \pm 0,070$ cm.

Cependant, chez les rats du lot 4, lot ayant reçu 250 mg/kg de p.c de l'EAA, l'œdème a atteint son diamètre maximal à la 1^{ère} heure avec une augmentation du diamètre de plus de $0,17 \pm 0,02$ cm. Ce diamètre baisse à partir de la 2^e heure, passant ainsi à $0,164 \pm 0,014$ cm pour atteindre des diamètres constants d'œdème à partir de la 4^e heure jusqu'à la 5^e heure. Ce diamètre constant a été de $0,156 \pm 0,070$ cm.

Quant aux rats du lot 5, rats traités avec la dose de 500 mg/kg de p.c de l'extrait l'Asthpadose, l'œdème des pattes a atteint son augmentation maximale à la 1^{ère} heure ($0,148 \pm 0,002$ cm). Cet œdème a baissé graduellement à partir de la 2^e heure pour atteindre $0,102 \pm 0,060$ cm à la 5^e heure.

Tableau VIII: Effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur l'évolution de l'œdème de la patte induit par injection de la carragénine

Traitement	Diamètre de la patte (cm)					
	0 heure	1 heure	2 heures	3 heures	4 heures	5 heures
Lot 1 (Lot témoin)	0	$0,196 \pm 0,001$	$0,242 \pm 0,010$	$0,248 \pm 0,058$	$0,276 \pm 0,029$	$0,302 \pm 0,030$
Lot 2 (ED 1 mL/100 g)	0	$0,190 \pm 0,003$	$0,237 \pm 0,042$	$0,249 \pm 0,047$	$0,251 \pm 0,028$	$0,251 \pm 0,0314$
Lot 3 (DFS 25 mg/kg de p.c)	0	$0,188 \pm 0,030$	$0,130 \pm 0,027$	$0,130 \pm 0,084$	$0,147 \pm 0,072$	$0,137 \pm 0,070$
Lot 4 (EA 250 mg/kg de p.c)	0	$0,173 \pm 0,02$	$0,164 \pm 0,014$	$0,167 \pm 0,058$	$0,156 \pm 0,070$	$0,156 \pm 0,023$
Lot 5 (EA 500 mg/kg de p.c)	0	$0,148 \pm 0,002$	$0,121 \pm 0,047$	$0,118 \pm 0,068$	$0,110 \pm 0,068$	$0,102 \pm 0,060$

Lot 1 : lot témoin non traité ; **lot 2** lot traité avec l'eau distillée ; **lot 3** : lot traité avec du dichlofénac de sodium à la dose 25 mg/kg p.c ; **lot 4** lot traité avec l'extrait d'Asthpadose à la dose 250 mg/kg p.c ; **lot 5** lot traité avec l'extrait d'Asthpadose à la dose 500 mg/kg p.c ; **ED** : eau distillée ; **DFS** : dichlofénac de sodium ; **EA** : extrait d'Asthpadose

3.3.1.2. Pourcentage d'augmentation des œdèmes

Les pourcentages d'augmentation des œdèmes des pattes chez les rats sont représentés par la Figure 18. En effet, jusqu'à la 5^e heure, la plus petite valeur du taux d'augmentation (2,96 %) a été obtenue chez les rats du lot 5 (lot traité avec la dose de 500 mg/kg de p.c de l'extrait aqueux de l'Asthpadose). Le taux d'augmentation des œdèmes des pattes chez les rats du lot 5 était nettement inférieur à celui des œdèmes des pattes chez les rats du lot 3 (lot traité avec 25 mg/kg de p.c de dichlofénac de sodium) qui a enregistré une valeur un peu plus élevée (4,24 %). Quant au taux d'augmentation des œdèmes des pattes des rats du lot 4 (traité avec la dose 250 mg/kg de p.c de l'extrait aqueux de l'Asthpadose) avec une valeur de 7,24 %, il a été supérieur à celui du lot 3. Toutefois, ce taux d'augmentation de l'œdème de la patte des rats du lot 4 a été inférieur à ceux des rats du lot 2 (lot témoin traité avec 1 mL/100 g de l'eau distillée) et du lot 1 (lot témoin traité) dont le taux d'augmentation des œdèmes de la patte ont été les plus élevés (taux d'augmentation respectifs des œdèmes des pattes : 10,19 % et 10,25 %). Cependant, la différence des pourcentages d'augmentation des œdèmes des pattes entre les rats des lots 3, 4 et 5 était statistiquement non significatif ($p > 0,05$), mais très significatifs ($p \leq 0,01$) par rapport à ceux des lots 1 et 2. Quant à la différence des pourcentages d'augmentation des œdèmes entre les rats des lots 1 et 2, elle était statistiquement non significatif ($p > 0,05$).

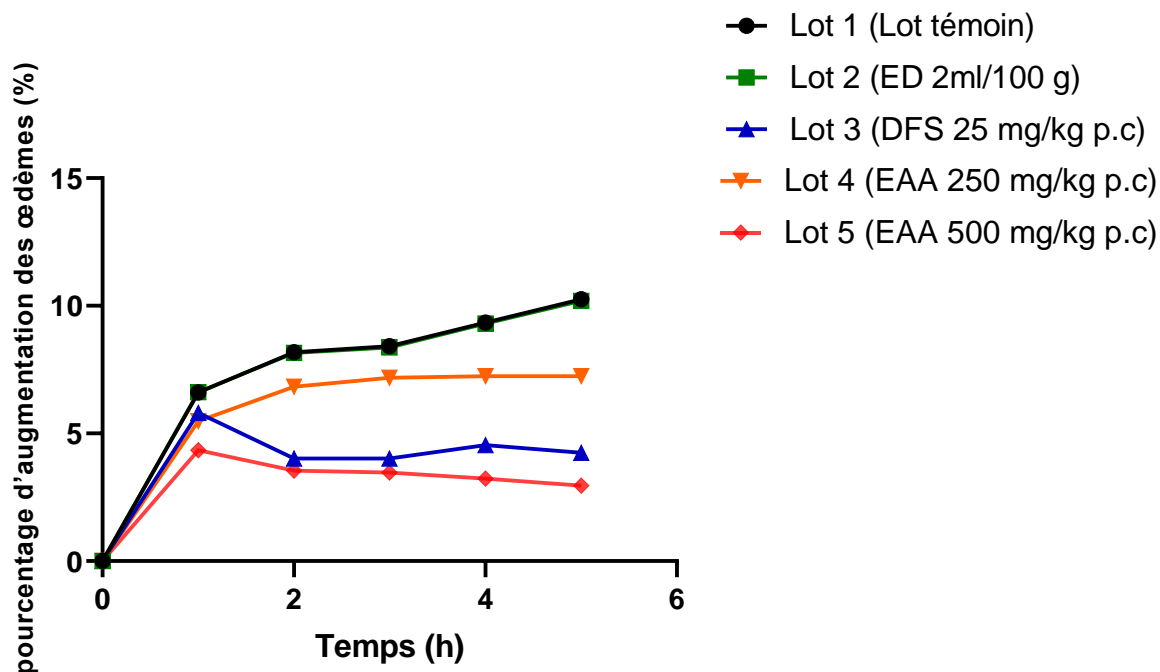


Figure 18 : Pourcentage d'augmentation des œdèmes de la patte induits par la carragénine chez les rats

ED : eau distillée

DFS : dichlofénac de sodium ;

EAA : extrait aqueux d'Asthpadose

Lot 1 : lot témoin non traité ;

Lot 2 : lot traité avec l'eau distillée à la dose 1 mL/100 g p.c ;

Lot 3 : lot traité avec le DFS à la dose 25 mg/kg p.c ;

Lot 4 : lot traité avec l'EAA à la dose 250 mg/kg p.c ;

Lot 5 : lot traité avec l'EAA à la dose 500 mg/kg p.c.

3.3.1.3. Pourcentage d'inhibition des œdèmes par l'extrait aqueux d'Asthpadose

Les résultats des pourcentages d'inhibition des œdèmes des pattes chez les rats sont présentés par la Figure 19. Ces résultats ont révélé que depuis la 1^{ère} heure jusqu'à la 5^e heure, l'extrait aqueux d'Asthpadose (EAA) a donné le plus fort pourcentage d'inhibition des œdèmes de la patte induits par la carragénine chez les rats du lot 5 traités avec une dose de 500 mg/kg de p.c. Ce pourcentage d'inhibition des œdèmes des pattes des rats de ce lot 5 variait de 34,29 % à 70,95 %. Aussi, le pourcentage d'inhibition des œdèmes des pattes des rats du lot 5 est suivi de celui des rats du lot 3 (lot traité avec 25 mg/kg de p.c du dichlofénac de sodium) avec des valeurs comprises entre 12,24 % et 58,39 % depuis la 1^{ère} heure jusqu'à la 5^e heure. Cette valeur de l'inhibition des œdèmes des pattes des rats du lot 3 a été supérieure à celle des rats du lot 4 (lot traité avec 250 mg/kg de p.c de l'extrait aqueux d'Asthpadose) qui a présenté des taux d'inhibition allant de 24,32 % à 55,64 % depuis la 1^{ère} heure jusqu'à la 5^e heure. Quant aux rats du lot 2 (lot témoin) traités avec 1 mL/100 g de l'eau distillée, les pourcentages d'inhibition de l'œdème de leur patte ont été le moins importants et étaient compris entre 17,22 % et 28,95 %.

La différence entre le pourcentage d'inhibition des œdèmes des lots 3, 4 et 5 a été statistiquement non significative entre ces lots ($p > 0,05$). Comparés à celui du lot 2 la différence des pourcentages d'inhibition des œdèmes de ces lots 3, 4 et 5 a été statistiquement très significative ($p \leq 0,01$). Cette différence non significative entre les doses de l'EAA et le dichlofénac de sodium montre que l'EAA mime l'activité du dichlofénac de sodium. Cependant, l'extrait aqueux d'Asthpadose à la dose de 500 mg/kg de p.c, avec des pourcentages d'inhibition compris entre 34,29 % à 70,95 %, reste plus efficace que le dichlofénac de sodium avec des pourcentages d'inhibition qui varient entre 12,24 % à 58,39 % à la dose de 25mg / kg de p.c. Toutefois, les pourcentages d'inhibition de l'EAA qui croissent aux doses de 250 mg/kg et 500 mg/kg de p.c montre que l'activité anti-inflammatoire de cet extrait varie en fonction de la dose et en fonction du temps. Cette activité est donc dose dépendante.

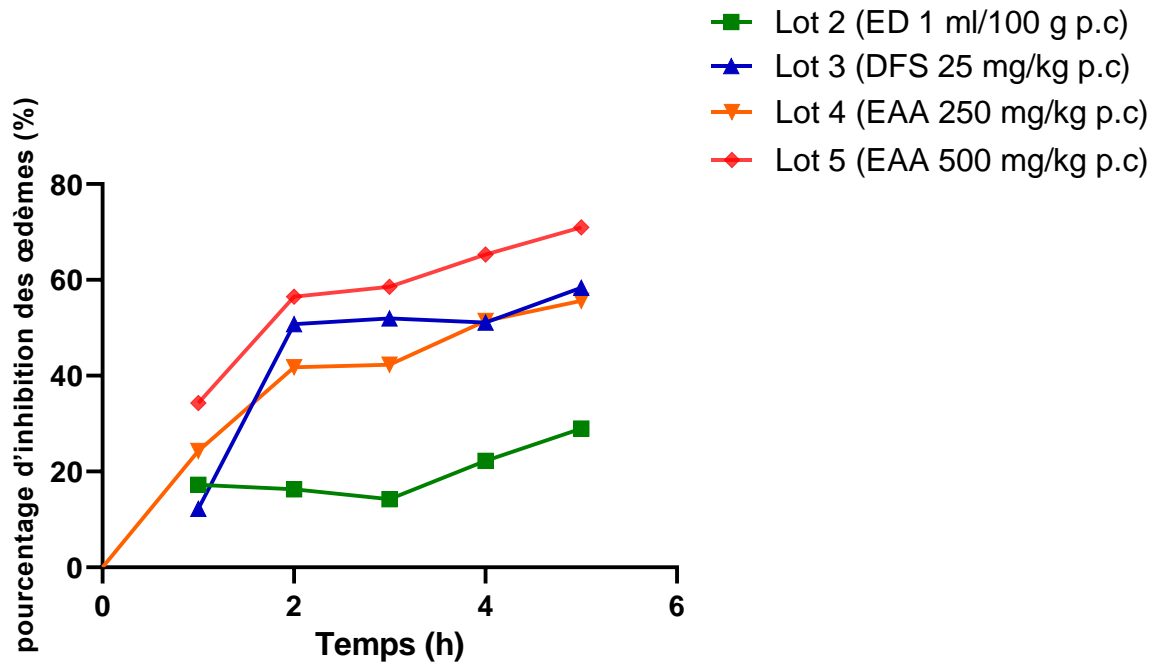


Figure 19 : Pourcentage d’inhibition des œdèmes de la patte induits par la carragénine chez les rats

ED : eau distillée ;

DFS : dichlofénac de sodium ;

EAA : extrait aqueux d’Asthpadose

Lot 1 : lot témoin non traité

Lot 2 : lot traité avec l’eau distillée à la dose 1 mL/100 g p.c ;

Lot 3 : lot traité avec le DFS à la dose 25 mg/kg p.c ;

Lot 4 : lot traité avec l’EAA à la dose 250 mg/kg p.c ;

Lot 5 : lot traité avec l’EAA à la dose 500 mg/kg p.c ;

3.3.2. Résultat de l'action de l'Asthpadose sur la toux

3.3.2.1. Influence de l'extrait aqueux d'Asthpadose sur la fréquence de toux

L'étude *in vivo* de l'effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose (EAA) sur la toux a donné les résultats illustrés par la Figures 20.

Le lot 1 non traité a indiqué une fréquence de toux plus élevée de $19,40 \pm 0,93$ %. Quant au lot 2 (lot traité avec de 1 mL/100 g l'eau distillée), la fréquence de toux a été de $17,20 \pm 0,86$ %; tandis que pour le lot 3 qui a reçu 20 mg/kg de p.c de la molécule de référence antitussive (dextrométhorphan), la fréquence de toux a été de $8,0 \pm 0,71$ %. Enfin, les fréquences de toux des animaux des lots 4 et 5 ayant reçu les doses respectives de 250 mg/kg et 500 mg/kg de p.c de l'EAA, ont été de $10,0 \pm 1,41$ % pour le lot 4 et de $5,0 \pm 0,71$ % pour le lot 5.

Les fréquences de toux des lots 1 et 2 ont été statistiquement identiques entre elles ($p \geq 0,05$). Par ailleurs, les fréquences de toux des lots 3, 4 et 5 ont aussi été statistiquement identiques entre elles ($p \geq 0,05$). Cependant, les fréquences de toux des lots 3, 4 et 5 ont été significativement inférieures à celles du témoin (lot 1) et du lot 2 ($p \leq 0,05$). Toutefois, la valeur de la fréquence de toux de l'EAA, à 500 mg/kg de p.c, reste inférieure à celle du dextrométhorphan (une molécule de référence antitussive).

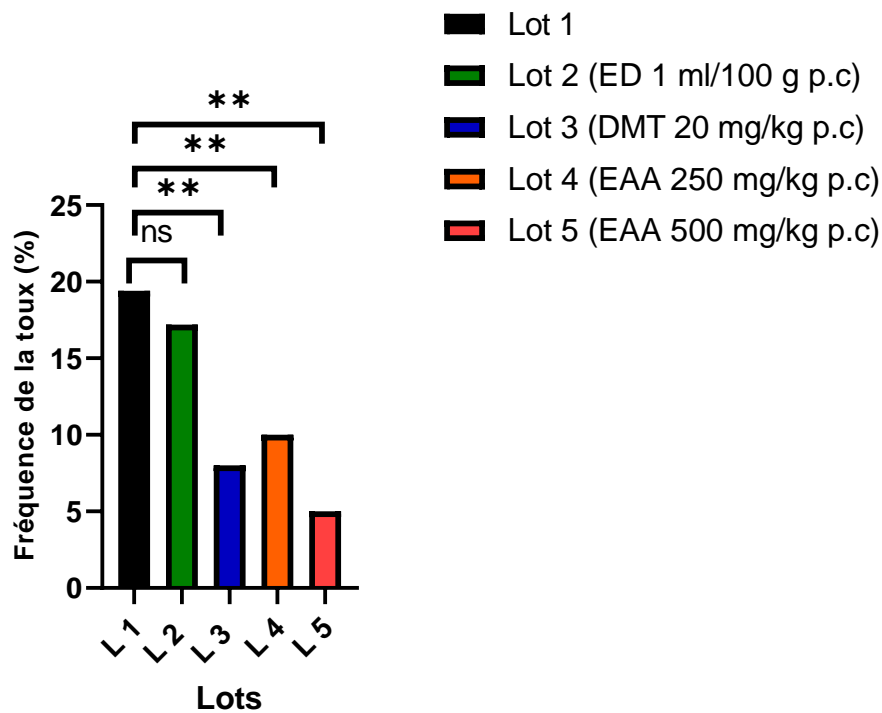


Figure 20 : Fréquence de la toux induite par l'ammoniaque chez les rats

ED : eau distillée;

EAA : extrait aqueux d'Asthpadose ;

DMT : dextrométhopane

L1 : lot témoins non traité;

L2 : lot traité avec l'ED à la dose 1 mL/100 g p.c ;

L3 : lot traité avec le DMT à la dose 20 mg/kg p.c ;

L4 : lot traité avec l'EAA à la dose 250 mg/kg p.c ;

L5 : lot traité avec l'EAA à la dose 500 mg/kg p.c ;

** : très significatif ($p \leq 0,01$)

ns : non significatif ($p > 0,05$)

La variation des valeurs de la fréquence de toux observées chez les animaux du lot traité (L2) comparée à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$). Par ailleurs, les variations valeurs moyennes de la fréquence de toux des animaux des lots traités (L3, L4 et L5) enregistrées ont été statistiquement très significatives par rapport celle du lot non traité (lot 1) ($p \leq 0,01$)

3.3.2.2. Pourcentage d'inhibition de la toux

L'évolution de l'activité antitussive de l'EAA est représentée par la Figure 21. Le pourcentage d'inhibition de toux obtenu avec les animaux du lot 2 auxquels a été administré 1 mL/100 g de l'eau distillée a été de 11,34 %, tandis que celui du lot 3, ayant reçu 20 mg/kg de p.c de dextrométhorphan a été de 58,76 %. Quant à celui du lot 4 (lot traité avec une dose de 250 mg/kg de p.c de l'EAA), il a été de 48,45 %. Enfin, pour le lot 5, lot ayant reçu la dose 500 mg/kg de p.c de l'EAA, le pourcentage d'inhibition de la toux a été de 74,22 %. Les différences entre les pourcentages d'inhibition de la toux ont été statistiquement non significatifs ($p > 0,05$) entre le lot 3, le lot 4 et le lot 5. Toutefois, la différence entre le pourcentage d'inhibition de la toux entre le lot 1 et le lot 2 a été non significatif ($p > 0,05$). Cependant, en comparant les pourcentages d'inhibition de la toux du lot 3, du lot 4 et du lot 5 à ceux du lot témoin (lot 1) et du lot 2, la différence des pourcentages d'inhibition a été statistiquement très significative ($p \leq 0,01$). De manière générale, l'EAA à la dose 500 mg/kg de p.c reste le plus efficace avec un pourcentage d'inhibition le plus élevé. Cette dose de l'EAA est suivie de celui du dextrométhorphan (une molécule de référence antitussive) à 20 mg/kg de p.c, puis de celui de l'EAA à la dose 250 mg/kg de p.c pour terminer par celui de l'eau distillée.

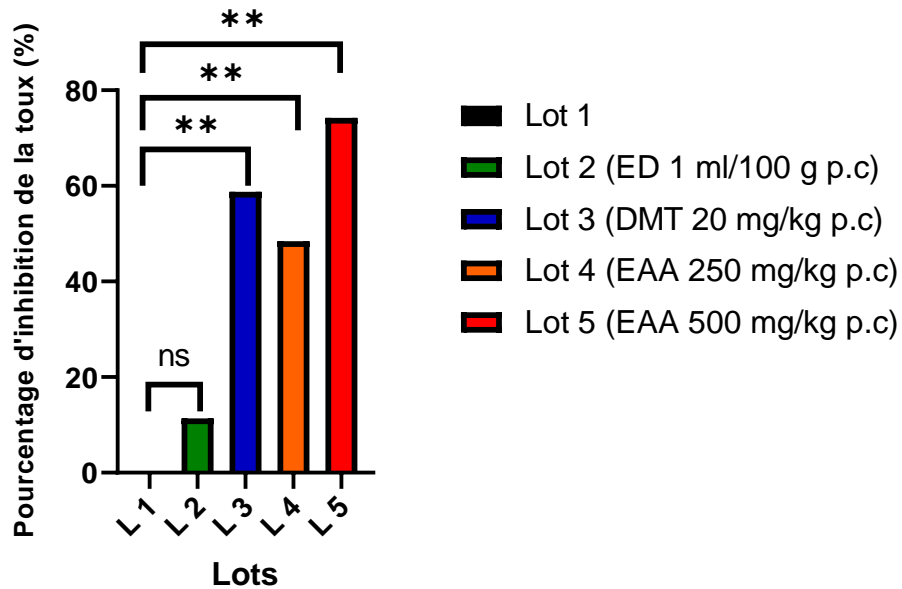


Figure 21 : Pourcentage d'inhibition de la toux induite par l'ammoniaque chez les rats

ED : eau distillée;

EAA : extrait aqueux d'Asthpadose ;

DMT : dextrométhopane

L1 : lot témoins non traité;

L2 : lot traité avec l'ED à la dose 1 mL/100 g p.c ;

L3 : lot traité avec le DMT à la dose 20 mg/kg p.c ;

L4 : lot traité avec l'EAA à la dose 250 mg/kg p.c ;

L5 : lot traité avec l'EAA à la dose 500 mg/kg p.c ;

ns : non significatif ($p > 0,05$) ;

** : très significatif ($p \leq 0,01$) ;

La valeur de l'inhibition de la toux des animaux du lot (L2) comparées à celle du lot 1 a été statistiquement non significative ($p > 0,05$). Par ailleurs, les valeurs moyennes du pourcentage d'inhibition de la toux des animaux des lots L3, L4 et L5 ont été statistiquement très significatives par rapport celle du lot témoin (lot 1) ($p \leq 0,01$).

3.3.3. Discussion partielle

La diminution de l'œdème des pattes des rats en présence de l'extrait aqueux d'Asthpadose pourrait s'expliquer selon Ghedira (2005), par l'action des tannins, des flavonoïdes et des leucoanthocyanes contenus dans l'extrait sur les terminaisons nerveuses nociceptives afférentes. Cette action agirait par un éventuel blocage de l'excitation de ces terminaisons nerveuses. L'activité anti-inflammatoire serait liée à la présence des flavonoïdes et des tanins dans l'Asthpadose. Cette activité anti-inflammatoire des flavonoïdes a été montrée par plusieurs auteurs (Baumann, 1980 ; Emeraux, 2019). Ainsi, l'extrait aqueux d'Asthpadose pourrait agir sur l'inflammation par la réduction de la prostaglandine. Ce résultat se justifie par l'étude menée par Morimoto *et al.*, (1988) qui ont montré que les flavonoïdes agissaient sur les prostaglandines, qui sont impliqués dans la phase finale de l'inflammation aiguë et de la douleur. Uguru *et al.* (2011) et Hajjaj (2017) ont aussi montré l'effet des flavonoïdes dans l'inhibition de la synthèse des prostaglandines ainsi que l'effet des tanins dans l'inhibition de l'acide arachidonique produit au cours de l'inflammation.

L'étude de l'activité antitussive de l'Asthpadose a consisté à induire une toux sèche en exposant les rats à la vapeur d'une solution d'ammoniaque liquide (NH_2OH , 25 %) et à les traiter avec différentes doses d'extrait aqueux d'Asthpadose (EAA) en comparaison avec le dextrométhorphan qui est un antitussif de référence. Au cours de cette étude, une diminution significative du nombre de toux chez les animaux a été observée après traitement au dextrométhorphan ainsi qu'aux extraits aqueux d'Asthpadose. L'extrait aqueux d'Asthpadose pourrait donc avoir une action sur le système nerveux central principalement au niveau du tronc cérébral puisque selon des études menées par Cantekin *et al.* (1983) et Gavliakova *et al.* (2013), le dextrométhorphan (molécule de référence dans le traitement de la toux) aurait une action sur le système nerveux central. Cette action agirait au niveau du tronc cérébral. Ces mêmes auteurs affirment que le dextrométhorphan stimule les récepteurs opioïdes mu et kappa par la dépolarisation du nerf vague. Ainsi, cette dépolarisation se traduit par une augmentation du seuil de la toux, entraînant la diminution de la fréquence de la toux. L'extrait aqueux de l'Asthpadose a donc démontré un potentiel pouvoir antitussif *in vivo*. Smith & Woodcock (2016) ont montré que le dextrométhorphan agit sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du système nerveux central. Nos travaux corroborent ceux de Jain *et al.* (2013) sur *Caesalpinia bonducella* chez des souris. En effet, ces auteurs ont montré que les extraits de cette plante auraient une activité antitussive. Ces résultats sont aussi en accord avec ceux de Agnero (2019) qui a évalué l'activité

antitussive de *Chrysophyllum welwitschii* Engl. chez le rat. L'effet antitussif de l'Asthpadose pourrait être dû à la présence des alcaloïdes dans l'extrait. En effet, des études menées par Advenier *et al.* (1987), Hosseinzadeh et Ghenaati (2006) et Shang *et al.* (2010) ont montré les propriétés antitussives des extraits aqueux et éthanolique de *Crocus sativus* contenant des alcaloïdes. L'extrait aqueux de l'Asthpadose aurait donc un effet antiasthmatique puisque selon certaines études, l'asthme et la toux sont souvent associés (Harborne, 1998). Aussi, tout comme l'asthme, la toux est provoquée par un stimulus et ce stimulus serait de nature inflammatoire (allergènes), mécanique, chimique (inhalation de gaz, de fumée) ou thermique (Charpin, 1984). Il est donc probable que l'extrait aqueux d'Asthpadose réduise le nombre de toux en inhibant soit le processus inflammatoire, soit l'influx nerveux responsable du déclenchement de la toux (Harborne, 1998). Cette activité antitussive de l'Asthpadose pourrait aussi montrer l'activité antiasthmatique de l'extrait puisque selon certains chercheurs, la toux est parfois associé à l'asthme et est liée à une inflammation des voies aériennes mixtes impliquant une interactions entre les éosinophiles et d'autres cellules tels que les neutrophiles (Niimi *et al.*, 2005 ; Cepuc, 2016).

3.3.4. Conclusion partielle

L'extrait aqueux de l'Asthpadose utilisé dans cette étude exerçait un effet thérapeutique sur l'asthme par son action sur l'inflammation et sur la toux. En effet, l'EAA agit sur l'inflammation par la réduction de l'œdème de la patte arrière droite induit par la carragénine au cours des 5 heures d'expérimentation. Aussi il agit sur la toux par la réduction de la fréquence de toux induite par l'ammoniaque liquide. L'effet bénéfique de l'Asthpadose testé dans le traitement de l'asthme serait attribué aux composés phénoliques et aux alcaloïdes. Cet effet bénéfique pourrait également résulter de son action combinée sur les prostaglandines, l'histamine et l'acide arachidonique de l'inflammation. L'extrait aqueux d'Asthpadose bien que n'étant pas purifié, reste plus efficace que le diclofénac de sodium (molécule de référence) dans la lutte contre l'inflammation. Il reste également meilleur au dextrométhorphan (molécule de référence) dans le traitement de la toux. Toutefois ses activités antiinflammatoire et antitussive sont doses dépendantes.



**CONCLUSION GENERALE
ET PERSPECTIVES**

L'objectif général de cette étude était de valoriser l'utilisation de l'Asthpadose dans le traitement de l'asthme.

Ce travail a d'abord porté sur l'étude phytochimique de l'extrait aqueux d'Asthpadose. Il Par la suite, il a été basé sur la toxicité aiguë et subaiguë de l'extrait aqueux d'Asthpadose. Ce travail s'est également focalisé sur l'évaluation des activités antiinflammatoires et antitussives de l'extrait d'Asthpadose.

L'étude phytochimique de l'extrait aqueux étudié a révélé la présence d'alcaloïdes, de flavonoïdes, d'anthocyanes et de leucoanthocyanes ainsi que des tanins catéchiques. Ces composés bioactifs sont responsables de l'effet pharmacologique de l'Asthpadose.

L'administration des doses uniques (2000 mg/kg et 5000 mg/kg de p.c) et quotidiennes (200 mg/kg, 400 mg/kg et 800 mg/kg de p.c) de l'Asthpadose aux rats pendant 14 et 28 jours respectivement, n'a pas modifié pas significativement les valeurs sériques de l'ensemble des paramètres biochimiques des marqueurs des reins (urée, créatinine), du cœur (triglycéride, cholestérol total) et du foie (ALAT, ASAT) des rats témoins et des rats traités. Au cours de ces études de toxicité aiguë et subaiguë, les valeurs des différents paramètres biochimiques étaient comprises entre $93,2 \pm 8,1$ UI/L et $383,2 \pm 15$ UI/L pour l'ASAT, $41,4 \pm 2,5$ UI/L et $93,2 \pm 0,089$ UI/L pour l'ALAT, $0,7 \pm 0,1$ g/L et $2 \pm 0,2$ g/L pour le cholestérol total, $1,08 \pm 0,1$ g/L et $1,5 \pm 0,3$ g/L pour le triglycéride, $0,07 \pm 0$ mg/dL et $0,1 \pm 0$ mg/dL pour l'urée puis entre $2,5 \pm 0,4$ mg/dL et $3,8 \pm 0,5$ mg/dL pour la créatinine. Ce qui suggère que cet extrait n'a pas affecté ces organes vitaux. Ainsi, les données toxicologiques des études effectuées sur l'extrait aqueux d'Asthpadose montrent que l'Asthpadose est sans danger pour l'organisme. Aussi son utilisation a été justifiée.

Par ailleurs, l'extrait aqueux d'Asthpadose exerce une activité anti-inflammatoire *in vivo* qui s'explique par l'inhibition des oedèmes des pattes induits par la carragénine chez les rats. Cette activité, à la dose 500 mg/kg de p.c reste efficace que celle du diclofenac de Sodium (molécule de référence). Enfin, cette étude a aussi confirmé l'effet antitussif de l'extrait aqueux d'Asthpadose par la réduction de la toux induite par l'ammoniaque liquide. Aussi, l'activité antitussive de l'Asthpadose reste meilleure à celle du dextrométhorphan, une molécule de référence, à partir de 500 mg/kg p.c. Ces activités sont liées à la présence de composés bioactifs contenus dans l'Asthpadose.

Cette étude devra donc être complétée par :

- la réalisation d'une extraction bioguidée des principes actifs ;

Conclusion générale et perspectives

- l'évaluation de l'effet de l'extrait de l'Asthpadose sur les immunoglobulines éosinophile et les mastocytes : des cellules cibles pour une prise en charge d'Asthme ;
- Connaître le mécanisme d'action de l'Asthpadose sur l'asthme.



REFERENCES

- Adamko D., Odemuyiwa S.O. & Moqbel R. (2003). The eosinophil as a therapeutic target in asthma: beginning of the end, or end of the beginning? *Current opinion in pharmacology*, 3(3): 227-232.
- Addy M.E, (1989). Several chromatographical fractions of *Desmodium adscendens* inhibit smooth muscle contraction. *Internal Journal of Crude Drug Research*, 27:81-91.
- Adeyemo- Salami O.A & Makinde J.M. (2013). Acute and sub-acute toxicity studies of the methanol extract of the leaves of *Paullinia pinnata* (Linn.) in wistar albino mice and rats. *African Journal of Medecine and Medical Sciences*, 42(1): 81-90.
- Adeyemo-Salami O.A., Farombi E. & Adermowo O.G. (2014). An investigation into the antimalarial effect of *Paullinia pinnata* leaves in *Plasmodium berghei* infected mice and course of infection. *African Journal of Medecine and Medical Sciences*, 43(1): 93-100.
- Adjanohoun E. & Aké-Assi L. (1979). Contribution au recensement des plantes médicinales de Côte d'Ivoire. *Centre National de Floristique*, Abidjan (Côte d'Ivoire), 358 p.
- Adjanohoun E.J., Ahyi A.M.R., Aké-Assé L., Baniakina J., Chibon P., Cusset G., Doulou V., Enzanza A., Eyme J., Goudote E., Keita A., Mbemba C., Mollet J., Moutsambote J.M., Mpati J. & Sita P. (1979). Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques en République Populaire de Congo. *Agence de Coopération Culturelle et Technique*, Paris(France), 615 p
- Adoumou C.A., Dassou H.G., Yedomonhan H., Favi G.A., Ouachinou J.M.A.S., Aboudja M.J.M. & Houenon G.A.H. (2018). Analyse des connaissances traditionnelles et des déterminants relatifs à l'utilisation de *Newbouldia leavis* (P.Beauv.) Seemann ex Bureau (Bignoniaceae) au Sud-Bénin. *Afrique Science*, 14(1) : 194-205.
- Advenier C., Naline E., Drapeau G. & Regoli D. (1987). Modifications pathologiques dans l'asthme. *La Lettre du Pharmacologue*, 7(2): 24-28.
- Afrite A., Allonier C., Com-Ruelle L. & Le Guen N. (2006). L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Institut de recherche et documentation en économie de la sante. *Rapport n° 549* (biblio n° 1820) Janvier 2011, 122 p.
- Agnero S.M. (2019). Evaluation des activités anti-inflammatoire, antitussive, analgésique et antipyrétique de *chrysophyllum welwitschii* Engl. chez le rat et la souris. Thèse de Doctorat, Pharmacologie des Substances Naturelles, Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY, 189 p.

- Agyare C., Spegler V., Sackodie H., Asse A., Liebau E. & Hensel A. (2009). An ethnopharmacological survey and in vitro confirmation of the ethnopharmacological use of medicinal plants as anthelmintic remedies in the Ashanti region, in the central part of Ghana. *Journal Ethnopharmacol*, 158 (2): 255-63
- Ahounou J.F. (2011). Evaluation de l'activité des extraits aqueux de *Sterculia setigera* Delile (Sterculiaceae) et du mélange *Aframomum melegueta* (Roscoe) K. Schum (Zingiberaceae)- *Citrus aurantifolia* (Christm et Panzer) Swingle (Rutaceae) Sur l'asthme induit par l'effort. Thèse de Doctorat, Pharmacologie et Physiologie, Université d'Abomey-Calavi (Cotonou, Bénin), 143 p.
- Ainooson G.K., Woode E., Obiri D.D. & Koffour G.A. (2009). Antinociceptive Effects of *Newbouldia laevis* (P. Beauv.) Stem Bark Extract in a Rat Model. *Pharmacology Magazine*, 5: 49-54.
- Aissani F. (2022). Caractérisation phytochimique, valorisation biologique et toxicologique des différents extraits d'une espèce Algérienne *Sonchus oleraceus* L. Thèse de Doctorat, Biochimie Appliquée, Université 8 Mai 1945 Guelma, Algerie, 188 p.
- Aka-Danguy E. (2005). Consensus national sur la prise en charge de l'asthme en Côte d'Ivoire. 1ère éd. *Rapport de Société Ivoirienne de Promotion Pharmaceutique (SIPP)*, Abidjan (Côte d'Ivoire), 49 p
- Akande L., Akande B. & Gbenle G. (2011). Toxicological and antioxidant effects of ethanolic extract of *Baphia nitida* on diazepam induced oxidative stress in rats. *African Journal of Biochemistry Research*, 5(8): 255-263.
- Aké-Assi E., Adou Y.C.Y., Ipou I.J., Neuba D.F., Aké-Assi L. & Traoré D. (2010). Représentations des plantes ornementales pour les populations d'Abidjan et San Pedro, en Côte d'Ivoire. In : *Systématique et conservation des plantes africaines. Royal Botanic Gardens, Kew* : 289-296.
- Akré D.S.T., Kouamé K.B., Okou O.C. Diakité D., Ackah J.A.B. A. & Djaman A.J. (2023). Tri phytochimique et activité antibactérienne des extraits hydroacétoniques de *Baphia nitida* (Fabaceae) sur *Shigella* spp et *E. coli*, deux entérobactéries impliquées dans les diarrhées infantiles à Daloa, Côte d'Ivoire. *European Scientific Journal*, 11: 711-733.
- Ali M., Abbasi B.H. & Ul-haq I. (2013). Production of Commercially Important Secondary Metabolites and Antioxidant Activity in Cell Suspension Cultures of *Artemisia absinthium* L. *Industrial Crops and Products*, 49: 400-406.

- Al-Muhsen S., Johnson J.R. & Hamid Q. (2011). Remodeling in asthma. *Journal Allergy Clinical Immunology*, 128(3): 451-462.
- Amadou K. (2020). Activité antibactérienne des extraits hydroacetoniques des feuilles, des tiges et des racines de *Baphia nitida* sur la croissance in vitro de *Shigella* sp (souche eeq). Mémoire de Master en biologie-santé et Substances Naturelles d'intérêt, Université Jean Lorougnon Guédé (Daloa, Côte d'Ivoire), 69 p.
- Amat F. (2017). Biomarqueurs systémiques associés à l'asthme persistant ou sévère de l'enfant. Thèse de Doctorat, Spécialité : Epidémiologie Clinique, Ecole doctorale Pierre Louis de Santé Publique à Paris, ED 393 Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale, Université Pierre et Marie Curie, (Paris, France), 176 p.
- ANAES (2001). Education thérapeutique du patient asthmatique adulte et adolescent. *service des recommandations et références professionnelles*. Paris (France), 129 p.
- Aniszewski T. (2007). Definition, Typology and Occurrence of Alkaloids. In : *Alkaloids - Secrets of Life*. Elsevier, Amsterdam (Pays-bas) : 1-59.
- Annan K. & Houghton P.J. (2010). Two novel lupine triterpenoids from *Paullinia pinnata*. *Journal Pharmacology*, 62: 663-668.
- Annesi-Maesano I., Caillaud D. Lavaud F., Moreau D., Le Moullec Y., Taytard A., Pauli G. & Charpin D. (2009). Exposure to fine air particles and occurrence of allergic diseases: results of ISAAC-France phase 2. *Archives of Pediatrics*, 16(3): 299-305.
- Anonyme (2009). Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.com>, Consulté le 12/11/2021.
- Anonyme (2020). Asthme et surpoids. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthme-vivre-maladie/asthme-et-surpoids>. Consulté le 27 juill 2020.
- Anonyme (2020a). Pneumologie - asthme. http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_184_Asthme-2017_04-d.pdf. Consulté le 23 juillet 2020.
- Anonyme (2020b). Pneumologie-asthme. <https://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-pne-asthme7.shtml>. Consulté 27 juill 2020.
- Anonyme (2020c). Netgen. b-bloquants et obstruction bronchique : un si mauvais menage ? *Revue Medicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-50/31009>. Consulté le 27 juillet 2020.

- Anupana A. S., Kishor N. R., Rahul D. K. & Kanchan S. M. (2012). Evaluation of antiinflammatory and analgesic activities of *Tamarindus indica* seeds. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(3): 213-217.
- Arbonnier M. (2004). Trees, Shrubs and Lianas of West African Dry Zones. 1^{ère} édition. CIRAD, Abidjan (Côte d'Ivoire), 194 p.
- Arnson Y., Shoenfeld Y. & Amital H. (2009). Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *Journal Autoimmun*, 34(3): 258-265.
- Arora N.S. & Gal T.J. (1981). Cough dynamics during progressive expiratory muscle weakness in healthy curarized subjects. *Journal of applied physiology respiratory environmental and exercise physiology*, 51: 494-498.
- Aubaret C. (2015). La phytothérapie traditionnelle orientale et occidentale : convergences et différences dans le traitement de la toux. Thèse de Doctorat, UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France, 87 p.
- Aubier M. (2003). L'épithélium bronchique. In : Traité d'allergologie. *Médecine-Sciences*, Flammarion, Paris (France) : 300-304.
- Ayik S.O., Basoglu O.K., Erdinc M., Bor S., Veral A. & Bilgen C. (2003). Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough. *Respiratory medicine*, 97: 695-701.
- Aziz S.S. & Iqbal R. (2018). Asthma as a respiratory disorder: A review. *Scientific Inquiry Review*, 2(2): 42-45.
- Azzi R. (2012). Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucre dans l'ouest algérien : enquête ethno pharmacologique, analyse pharmaco-toxicologique de figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat *Wistar*. Thèse de doctorat, UFR sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre et de l'univers, Université Abou Bekr Belkaid, Algérie, 75 p.
- Bach J.F. & Chatenoud L. (2012). Immunologie : hypersensibilité liée aux immunoglobulines E. 6^e édition, *médecine-science*, Lavoisier, Paris (France), 488 p.
- Badiaga M. (2011). Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali. Thèse de Doctorat, Chimie Organique, Université de Bamako (Bamako, Mali), 74 p.
- Barahona M.W. & Sanchez-Fortun S. (1999). Toxicity of carbamates to the brine shrimp *Artemia* and the effect of atropine, BW284c51, iso-OMPA and 2-PAM on carbaryl toxicity. *Environnemental Pollution*, 104: 469-476.

- Barnes P.J. & Kharitonov S.A. (1996). Exhaled nitric oxide: a new lung function test. *Thorax*, 51(3): 233-237.
- Barrett N.A. & Austen K.F. (2009). Innate cells and T helper 2 cell immunity in airway inflammation. *Immunity*, 31: 425-437.
- Bassaibis F., Gmira N. & Meziane M. (2009). Activité antibactérienne de *Ditrichia viscosa* (L.). Greuter W. *Microbiologie Industrielle Sanitaire et Environnementale*, 3: 44-55.
- Bate-Smith E.C. (1954). Leuco-anthocyanins. Detection and identification of anthocyanidins formed from leuco-anthocyanins in plant tissues. *Biochemical Journal*, 58: 122-125.
- Batra V., Musani A.I., Hastie A.T., Khurana S., Carpenter K.A., Zangrilli J.G. & Peters S.P. (2004). Bronchoalveolar lavage fluid concentrations of transforming growth factor (TGF)-beta 1, TGF-beta2, interleukin (IL)-4 and IL-13 after segmental allergen challenge and their effects on alpha-smooth muscle actin and collagen III synthesis by primary human lung fibroblastes. *Clinical & Experimental Allergy*, 34(3): 437-444.
- Battu V. & Saint-Paul A. (2014). L'asthme: Maladie et diagnostic. Actualité pharmaceutiques. *Elsevier Masson*, 53(537S): 1-4.
- Baumann J.V. Bruchhausen F. & Wurm G. (1980). Flavonoids and related compounds as inhibitors of arachidonic acid peroxidation. *Prostaglandins*, 20(4): 627-39.
- Beasley R., Roche W.R., Roberts J.A. & Holgate S.T. (1989). Cellular events in the bronchi in mild asthma and after branchial provocation. *American Review of Respiratory Disease*, 139 : 806-817.
- Becker M. (2017). Dermatite atopique : prise en charge et conseils à l'officine. Thèse de Docteur en Pharmacie, Université de Lorraine (Nancy, France), 107 p.
- Benbernou N., Esnault S., Shin H.C., Fekkar H. & Guenounou M. (1997). Differential regulation of IFN-gamma, IL-10 and inducible nitric oxide synthase in human T cells by cyclic AMP-dependent signal transduction pathway. *Immunology*, 91: 361-368.
- Berger P. & Tunon L.J.M. (2007). Mastocytes et asthme. *Traité EMC Pneumologie*, 6-039-A-43.
- Berhaut J. (1976). Flore Illustrée du Sénégal. Préf de L Sédar Singhor, Président de la république du Sénégal. T.I. Dicotylédones : Acanthacée à Avicienniacées. Volume 1 *Gouvernement du Sénégal, Ministère du développement rural et de l'hydraulique. Direction des Eaux et Forêts* (Dakar Sénégal), 626 p.

- Berthe W. (2010). Ecole d'asthme et d'allergie d'Abidjan : opinion des participants. Thèse de Doctorat, UFR Pharmacie et Odonto-Stomatologie, Université de Bamako, Mali, 113 p.
- Bice J.B., Leechawengwongs E. & Montanaro A. (2014). Biologic target therapy in allergic asthma. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*. 112 (2):108-115.
- Bochner B.S. & Busse W.W. (2005). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115: 953-959.
- Bohui G.S.P. (2020). Optimisation de la préparation d'un médicament traditionnel à base de trois plantes (*Azadirachta indica*, *Cymbopogon citratus* et *Psidium guajava*) utilise dans le traitement du paludisme: évaluation physico-chimique, toxicologique et de l'activité antiplasmodiale. Thèse de Doctorat, Chimie des Substances Naturelles, Institut National Polytechnique Félix HOUPHOUËT-BOIGNY de Yamoussoukro (Côte d'Ivoire), 156 p.
- Boinet T. & Leroy-David C. (2021). L'asthme chez l'adulte. *Actualités Pharmaceutiques Journal*, 60: 13-17.
- Bolser D.C., (1996). Mechanisms of Action of Central and Peripheral Antitussive Drugs. *Pulmonary Pharmacology*, 9 (5-6): 357-364.
- Borreani G., Peiretti P.G. & Tabacco, E. (2003). Evolution of yield and quality of sainfoin (*Onobrychis viciifolia* scop.) in the spring growth cycle. *Agronomie*, 23: 193-201.
- Bouaziz A. (2014). Mise au point d'une forme stable de l'allergène Der P3 de Dermatophagoides pteronyssinus pour le diagnostic rapide et le développement de nouvelles approches d'immunothérapie de l'allergie aux acariens. Thèse de Doctorat en Biochimie, Biophysique et Biologie moléculaire, Université de Liège, Belgique, 104 p.
- Boulet L. P., Becker A., Berube D., Beveridge R. & Ernst P. (1999). Summary of the recommendations of the Canadian Consensus Conference on Asthma. *Canadian Asthma Consensus Group* : 1-14.
- Boulet L.P., Boutin H., Beauchesne M.F., Ducharme F.M. & Ringuette L. (2016). L'asthme: comment devenir expert dans la prise en charge de cette maladie. *Presses Université Laval*, 193 p.
- Boumendjel A. (2012). Synthèse des IgE et asthme allergique: Aspects moléculaires et rôles de l'IL-27 Etude clinicobiologique dans une population pédiatrique asthmatique à Annaba. *Presses Académiques Francophones*, 176 p.

- Bouquet A. & Debray M. (1974). Plantes médicinales de la Côte d'Ivoire. *ORSTOM*, Paris (France) : 232 p.
- Brewster C.E.P., Howarth P.H., Djukanovic R., Wilson L., Holgate S.T. & Roche W.R. (1990). Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *American Journal of Respiratory Cell Molecular Biology*, 3: 507-511.
- Brightling C., Ward R, Parker D., Morgan M. & Wardlaw A. (2000). Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 356 (9240): 1480-1485.
- Brightling C.E., Symon F. A., Birring S.S., Bradding P., Pavord I.D. & Wardlaw A.J. (2002). TH2 cytokine expression in bronchoalveolar lavage fluid T lymphocytes and bronchial submucosa is a feature of asthma and eosinophilic bronchitis. *Journal of Allergy clinical Immunology*, 110(6): 899-905.
- Brightling C.E. (2011). Eosinophils, bronchitis and asthma: pathogenesis of cough and airflow obstruction. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 24(3): 324-327.
- Brightling C.E., Ward R., Goh K.L., Wardlaw A.J., & Pavord I.D. (1999). Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 160(2): 406-410.
- Browman W.C. & Rand M.J. (1980). Textbook of Pharmacology. *Blackwell Scientific Publication, Second Edition*. 5 : 1928 p.
- Bruneton J. (2005). Pharmacognosie ; phytochimie ; plantes médicinales (4e édition), 1269p.
- Bruneton J. (2009). Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. 4^e édition. *Lavoisier Technique et documentation*, Paris (France), 1268 p.
- Bukhari (2013). The central analgesic and anti-inflammatory activities of the methanolic extract of carthamus oxycantha. *Journal of physiology and Pharmacology*, 64(3): 369-375.
- Burkil A.D.H.M. (1986). The useful plants of west tropical Africa. 2^e édition. *Royal Botanic Gardens*, University Press of Virginia, 40: 648-976.
- Busse W.W. & Lemanske R.F., (2001). Advances in Immunology. *The New England Journal of Medicine*, 344(5): 350-362
- Busse P.J., Schofield B., Brimingham N., Yang N., Wen M.C. & Zhang T.(2010). The traditional Chinese herbal formula ASHMI inhibits lung inflammation in antigen-sensitized and antigen-challenged aged mice. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 104: 236-246.

- Camargo C.A.J., Weiss S.T., Zhang S., Willett W.C. & Speizer F.E. (1999). Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch International Medecine*, 159(21): 2582-2588.
- Candan F., Unlu M., Tepe B., Daferera D., Polissiou M., Sokmen A. & Akpulat H.A. (2003). Antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extracts of *Achillea millefolium* sub sp. *Millefolium Afan.* (Asteraceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 87(2-3) : 215-220.
- Cantekin E.I., Mandell E.M. & Bluestone C.D. (1983). Lack of efficacy of a decongestant-antihistamine combination for otitis media with effusion (“secretory” otitis media) in children: results of a double-blind randomized trial. *New Engl Journal of Medicine*, 308(6): 297-301.
- Caramori G. & Papi A. (2004). Oxidants and asthma. *Thorax*, 59(2):170-173.
- Casarett & Doull's (2008). Toxicology: The Basic Science of Poisons. 7^e édition. *Curtis D Klaassen*, New York, Etats-Unis, 1454 p.
- Cepuc T.A. (2017). La modulation du réflexe de toux par l'exercice chez le lapin sensibilisé à l'ovalbumine. Thèse de Doctorat en Biologie-Santé-Environnement, Université de Lorraine, France, 120 p.
- Charpin D. (1984). Définition et épidémiologie de l'asthme. Poumon - plèvre -médiastin, EMC, Paris (France), 6039 p.
- Chateaux V. (2005). Perception de l'asthme par les enfants et leurs parents, impact sur la qualité de vie et l'adhérence d'enfants asthmatiques. Thèse de Doctorat en Sciences Humaines, Université Metz_Paul Verlaine, France, 164 p.
- Chaya M.N. (2009). Asthme allergique : dosage des immunoglobulines E et des polynucléaires éosinophiles au service de pneumo-phtisiologie du CHU du point G. Thèse de Doctorat en Médecine, Université de Bamako, Mali, 103 p.
- Cheftel, J. C., Cheftel, H., & Besançon, R. (1989). Aspect toxicologique : introduction à la biochimie et à la technologie des aliments. Paris : Edition Lavoisier, 137-162.
- Chekchaki N. (2017). Effets Phyto-Thérapeutiques comparatifs entre l'huile et l'extrait aqueux de *Pistacia Lentiscus* sur les paramètres immunologiques et ceux du stress oxydant dans un modèle d'asthme expérimental. Thèse de Doctorat de biochimie et de microbiologie appliquées, Université Badji Mokhtar – Annaba, Algérie, 130 p.
- Chen Y., Horne S.L. & Dosman J.A. (1993). Body weight and weight gain related to pulmonary function decline in adults: a six-year follow up study. *Thorax*, 48(4): 375-380.

- Chong K. Y, Tan H.T.W. & Corlett R.T. (2009). A Checklist the Total Vascular Plant Flora of Singapore; Native, Naturalised and Cultivated Species. Raffles Museum of Biodiversity Research, National University of Singapore, 273 p.
- Chung, K.F. & Pavord I.D., 2008. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet*, 371: 1364-1374.
- Cohn L., Elias J.A. & Chupp G.L. (2004). Asthma: Mechanisms of disease persistence and progression. *Annual Review of Immunology*, 22: 789-815.
- Collins M.H., Moessinger A.C., Kleinerman J., Bassi J, Rosso P., Collins A.M., James L.S. & Blanc W.A. (1985). Fetal lung hypoplasia associated with maternal smoking: a morphometric analysis. *Pediatric Research*, 19(4): 408-412.
- Cordell, G.A., (1981). Introduction to Alkaloids: A Biogenetic Approach. John Wiley & Sons.
- Corren J., Parnes J.R., Wang L., Mo M., Roseti S.L. & Griffiths J.M. (2017). Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *The New England journal of medicine*, 377(10): 936- 46.
- Coulibaly A., Djih B.N., Dombia I., Yapi H.F. & Djaman A.J. (2010). Valeurs sériques enzymatiques du coeur chez les lapins traités par *Phyllanthus amarus* (Euphorbiacées). *Phytothérapie*, 8(6): 348-352.
- Coulibaly O. (2017). Aspects epidemio-cliniques et therapeutique de l'asthme de l'enfant de 2 à 15 ans dans le departement de pediatrie du chu Gabriel Toure. Thèse de médecine et d'odontostomatologie, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 112 p.
- Cousergue J.L. (1970). Les résultats de la désensibilisation allergique des asthmatiques au Maroc ; étude de 200 cas. *Maroc Médical*, 50: 437-42.
- Cox P.G., Miller J., Mitzner W. & Leff A.R. (2004). Radio frequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: Preliminary investigations. *European Respiratory Journal*, 24: 659-663.
- Croteau R., Kutchan T.M. & Lewis N.G. (2000). Natural products (secondary metabolites). *Biochemistry and molecular biology of plants*, 24: 1250-1319.
- Cushnie T.P.T., Cushnie B., & Lamb A.J. (2014). Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 44: 377–386.
- Dahlen S.E. (2006). Treatment of asthma with antileukotrienes: first line or last resort therapy, 1. *European Journal of Pharmacology*, 533(1-3): 40-56.

- Dally L.L, Coulibaly S., Angnime L.H. & Bamba M. (2007). Formulation, contrôle galénique, toxicologique et essai biogalénique d'une crème à activité cicatrisante à base de feuilles fraîches de *Baphia nitida* (papilionacées). *Journal of Pharmaceutical and Biological Science*, 8(1): 33-40.
- Dandeu J.P., Rabillon J. & David B. (1995). Structure et fonction de quelques protéines allergéniques d'origine animale et végétale. *Revue Française d'Allergologie*, 35: 519-523.
- Dautzenberg B. (2002). Guide pratique de pneumologie. MMI. Paris(France), 336 p.
- David B. (2003). Mieux comprendre les maladies allergiques, Annales de l'institut pasteur, actualités. *Elsevier Masson* : 11-240.
- Davous C. (2024). Impact thérapeutique de l'avapritinib dans la prise en charge des mastocytoses avancées. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Caen Normandi, 115 p.
- De Souza C., Koumaglo K. & Gbeassor M. (1995). Evaluation des propriétés antimicrobiennes des extraits aqueux totaux de quelques plantes médicinales. *Pharmacopée et médecine traditionnelles africaines*, 103-112.
- De Waal M. R., Abrams J.S., Zurawski S.M., Lecron J.C., Mohan-Peterson S., Sanjanwala B., Bennett B., Silver J., De Vries J.E. & Yssel H. (1995). Differential regulation of IL-13 and IL-4 production by human CD8⁺ and CD4⁺ Th0, Th1 and Th2 T cell clones and EBV transformed B cells. *International Immunology*, 7(9): 1405-1416.
- Debesse B. & Rochemaure J. (2008). Dictionnaire de l'appareil respiratoire, CILF. Paris (France), 336 p.
- DeFranco A.L., Locksley R.M. & Robertson M. (2009). L'asthme. In immunité : la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. De Boeck Edition. 1^{ère} Edition, Paris, 365 p.
- Derache R.G. (1986). Toxicologie et sécurité des aliments. Edition. *Lavoisier*, 08 p.
- Devulder J. (2019). Régulation de la réaction asthmatique par des agents microbiens : quelle place pour les cellules natural killer ?. Thèse de Doctorat en Sciences de la Vie et de la Santé, Université de Lille, France, 133p.
- Devulder P.Y., Hatron E. & Hachulla E. (2002). Physiologie de l'inflammation. Cedex, Paris (France), 15 p.
- Didier A, & Escamilla R. 2015. Toux chronique. Margaux Orange, Paris.

- Dijoux E. (2022). Influence des voies de sensibilisation dans la physiopathologie de l'asthme allergique. Thèse de Doctorat en Biologie Santé, Université de Nantes, France, 245 p.
- Dinzedi M.R. (2015). Activité antibactérienne des extraits de *Terminalia catappa* et *Thonningia sanguinea* sur *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* et *Staphylococcus aureus* multiresistances d'origine humaine. Thèse de Doctorat de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY (Abidjan, Côte d'Ivoire), 133 p.
- Diomande A., Yao K., Sylla Y., Tra B.F.H., Bakayoko A. & Kone M.W. 2018. Pouvoir antioxydant et teneurs en composés phénoliques de deux espèces du genre *Albertisia*: *Albertisia cordifolia* (Mangenot & J. Miège) Forman et *Albertisia scandens* (Mangenot & J. Miège) Forman (Menispermaceae). *European Scientific Journal*, 14(30): 128-145.
- Dizier M-H. et Lockhart A. (1991). Génétique de l'asthme. *Médecine/sciences*, 7(10): 1041-1047.
- Doherty M.J., Mister R., Pearson M.G. & Calverley P.M. (2000). Capsaicin responsiveness and cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 55 :643-649.
- Dromer F. & Dupont B. (1996). The increasing problem of fungal infection in immunocompromised host. *Journal of mycology medical*, 6(1): 1-6.
- Dubick M.A., Zaucha G.M., Korte Jr D.W., & Wade C.E. (1993). Acute and subacute toxicity of 7.5% hypertonic saline–6% dextran-70 (HSD) in dogs 2. Biochemical and behavioral responses. *Journal of applied toxicology*, 13(1): 49-55.
- Duffy D.L., Mitchell C.A. & Martin N.G. (1998). Genetic and Environmental Risk Factors for Asthma : a Cotwin-Control Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157: 840-845.
- Duffy D.L., Martin N.G., Battistutta D., Hopper J.L. & Matthews J.D. (1990). Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *American Review Respiratory Disease*, 142: 1351-1358.
- Dupont C. (1970). Détermination de la DL50 chez la souris, fiche technique n°6. *Journal of Pharmacological*, 1(3): 407-414.
- Durand F., Kippelen P., Ceugniet F., Gomez V.R., Desnot P., Poulain M. & Prefaut C. (2005). Undiagnosed exercise-induced bronchoconstriction in ski-mountaineers. *International Journal of Sports Medicine*, 26 (3): 233-237.

- Dzubak P., Hajduch M., Vydra D., Hustova A., Kvasnica M., Biedermann D., Markova L., Urban M., & Sarek J. (2006). Pharmacological activities of natural triterpenoids and their therapeutic implications. *Natural Product Reports*, 23: 394-411.
- Eccles R. (1996). Codeine, cough, upper respiratory infection. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 9(5-6): 293-297.
- Edeoga H.O., Okwu D.E., & Mbaebie B.O. (2005). Phytochemical constituent of some Nigerian medicinal plants. *African Journal of biotechnology*, 4(7): 685-68.
- Eisenbrand G., Pool-Zobel B., Baker V., Balls M., Blaauboer B.J., Boobis A., Carere A., Kevekordes S., Lhuguenot J.C., Pieters R. & Kleiner J. (2002). Methods of in vitro toxicology. *Food and Chemical Toxicology*, 40: 193-236.
- Emeraux E. (2019). Propriétés biologiques des flavonoïdes : étude bibliographique et évaluation de l'activité antioxydante. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Lorraine, France, 66 p.
- Ezeja M.I., Anaga A.O. & Asuzu I.U. (2015). Antidiabetic, antilipidemic, and antioxidant activities of *Goiania longipetala* methanol leaf extract in alloxan-induced diabetic rats. *Pharmaceutical biology*, 53(4): 605-614.
- Fatunla O.A., Ogundare A.O., Achimugu I.I. & Akindele P.O. (2016). Antibacterial Effect of *Newbouldia laevis* Leaf Extract on Vancomycin and Methicillin Resistant Bacterial Isolates from Federal Medical Center, Owo. *Journal of Advances in Microbiology*, 1(3): 1-11.
- Feldman K.S., Sahasrabudhe K., Smith R.S. & Scheuchenzuber W.J. (1999). Immunostimulation by plant polyphenols. A relationship between tumor necrosis factor-alpha production and tannin structure. *Biorganic and medical chemistry letters*, 9(7) : 985-990.
- Fontana, G.A., Pantaleo, T., Lavorini, F., Mutolo, D., Polli, G. & Pistolesi, M., (1999). Coughing in laryngectomized patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 160 : 1578-1584.
- Fontana, G.A. & Widdicombe, J. (2007). What is cough and what should be measured ?. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 20: 307-312.
- Fossati P. & Principe L. (1982). Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clinical chemistry*, 28: 2077-2080.
- Fournier E. (1993). Toxicologie, Ellipse, Edition *marketing*, Paris (France), 848 p.

- Fréour P. (1969). Les facteurs étiogéniques et la pathogénie de l'asthme. Evolution des idées. *Revue du Praticien*, 19 : 1003-1017.
- Gachet M.S., Salazar Lecaro J. & Kaiser M. (2010). Assessment of anti-protozoal activity of plants traditionally used in Ecuador in the treatment of leishmaniasis. *Journal of Ethnopharmacology*, 128:184-197.
- Galli S.J. & Costa J.J. (1995). Mast-cell-leukocyte cytokine cascades in allergic inflammation. *Allergy*, 50(11): 851-862.
- Garland A., Necheles J., White S.R., Neeley S.P., Leff A.R., Carson S.S., Alger L.E., McAllister K. & Solway, J. (1997). Activated eosinophils elicit substance P release from cultured dorsal root ganglion neurons. *The American journal of physiology*, 273: 1096-1102.
- Gauderman W.J., Avol E., Gilliland F., Vora H., Thomas D., Berhane K., McConnell R., Kuenzli N., Lurmann F., Rappaport E., Margolis H., Bates D. & Peters J. (2004). The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *New England Journal of Medicine*, 351: 1057-1067.
- Gavliakova S., Biringerova Z., Buday T., Brozmanova M., Calkovsky V., Poliacek I. & Plevkova J. (2013). Antitussive effects of nasal thymol challenges in healthy volunteers. *Respiratory Physiology and Neurobiological*, 187(1): 104-107.
- Gbogbo M., Koné M., Oussou N.J.B., Kporou K.E., Kouadio K. H.U. & Yapo A. P. (2022). Etude de la toxicité aigüe d'un extrait éthanoïque des tiges de *Massularia acuminata* (Rubiaceae) chez le rat Wistar. *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 35(2) : 260-267.
- Gbogbo M., KouadioY.R., Aboli T.-B.F., Kone M., Kporou K.E. & Yapo A.P. (2021). Evaluation de la toxicité d'un aphrodisiaque ivoirien d'origine naturelle (aphro) chez le rat. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 15(4): 1595-1604.
- Geney R., Chen J. & Ojima I. (2005). Recent advances in the new generation taxane anticancer agents, *Medicinal Chemistry*, 1: 125-39.
- Ghedira K. (2005). Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutiques. *Phytothérapie*, 4: 162-169.
- Gibson P.G., Denburg J., Dolovich J., Ramsdale E.H. & Hargraea V.E. F.E. (1989). Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet*, 1: 1346-1348.
- GINA (2011). Global strategy for asthma management and prevention. Global INitiative for Asthma. www.ginasthma.org. Consulté le 14-02-2024.

- GINA (2016). Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme (pour les adultes et les enfants de plus de 5 ans) www.ginasthma.org. Consulté le 05-09-2020.
- GINA (2020). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. www.ginasthma.org, consulté le 18-09-2020.
- GINA (2021). Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma. www.ginasthma.org. Consulté le 14-02-2024.
- Gnanamani A., Sudha M., Deepa G., Sudha M., Deivanai K. & Sadulla S. (2008). Hematological and biochemical effects of polyphenolics in animal models. *Chemosphere*, 72: 1321-1326
- Godard P.H., Bousquet J. & Michel F. (1993). Maladie respiratoire. *Edition Masson*, Paris (France), 828p.
- Godard P., Chanez P., Bousquet J., Demoly P., Pujol J. & Michele F. (1997). Asthmologie. *Masson*, Paris (France), 283 p.
- Gosselin, O.M. (2001). Role des endothelines dans un modèle murin d'asthme allergique. Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures de l'université Laval pour l'obtention du grade de maître des sciences (M.Sc.), Canada, 119 p.
- Gould, H.J. & Sutton, B.J. (2008). IgE in allergy and asthma today. *Nature Reviews Immunology*, 8(3): 205-217.
- Grenand P., Moretti C., Jacquemin H. & Prévost M. F. (2004). Pharmacopées traditionnelles en Guyane. Créoles, Palikur, Wayãpi. Paris, IRD Editions, *Guides illustrés* : 816
- Gu Q., Wiggers M.E., Gleich G.J. & Lee L.Y., (2008). Sensitization of isolated rat vagal pulmonary sensory neurons by eosinophil-derived cationic proteins. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 294: 544-552.
- Gupta R., Gupta M.K., Bhandari A., Gupta J. & Pathan I.K. (2014). Evaluation of Antitussive activity of Polyherbomineral formulation on cough reflex induced by different cough induced models in mice. *International Journal of Drug Development & Research*, 6 (4): 93-102.
- Guyton A.C. & Halle J.E. (2006). Textbook of medical physiology. *Elsevier Saunders*, 11e edition, Philadelphia (Etats Unis), 1152 p.
- Hagerman A.E., Riedl K.M., Jones G.A., Sovik K.N., Ritchard N.T., Hartzfeld P.W. & Riechel T.L. (1998). High molecular weight plant polyphenolics (tannins) as biological antioxidants. *Journal of agricultural and food chemistry*, 46(5): 1887-1892.

- Hajjaj G. (2017). "Screening phytochimique, étude toxicologique et valorisation pharmacologique de *Matricaria chamomilla* L. et de *Ormenis mixta* L. (asteraceae). Thèse de Doctorat, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohammed V (Rabat), Maroc, 168 p.
- Hamid Q. & Tulic M. (2009). Immunobiology of asthma. *Annual Review Physiology*, 71: 489-507
- Hammad H. & Lambrecht, B.N. (2008). Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nature Reviews of Immunology* 8 : 193-204.
- Harborne A.J. (1998). Phytochemical methods a guide to modern techniques of plant analysis. *Springer Dordrecht, 3eme édition*, Dordrecht (Pays- Bas), 302 p.
- Harborne J.B. (1967). Comparative biochemistry of the flavonoids-VI. : Flavonoid patterns in the bignoniaceae and the gesneriaceae. *Phytochemistry*, 6 (12) : 1643-1651.
- Hariri A.R., Hyde L.W. & Bogdan R. (2011). Comprendre le risque de psychopathologie grâce à l'imagerie des interactions gène-environnement. *Tendances des sciences cognitives*, 15 (9): 417-427.
- Hartmann T. (2007). From wasteproducts to Ecochemicals, Fifty Years Research of Plant Secondary Metabolism. *Phytochemistry*, 68: 2831–2846.
- Harwig J. & Scott P. (1997). Brine shrimp (*Artemia salina* L.) larvae as a screening system for fungal toxins. *Applical Microbiology*, 21: 1011-1016.
- Haslam E. (1989). Plant Polyphenols - Vegetables and Tannins Revisited. 9th ed. Cambridge : Cambridge University Press, 230 p.
- Hertel J. (2005). Etude bibliographique de l'asthme naturel du chat et de ses modèles expérimentaux, Thèse de Doctorat en Médecine -Pharmacie, Université Claude-Bernard - Lyon I, France, 188 p.
- Hesse M., (2002). Chapter 2 Classification of Alkaloids. In Alkaloids: Nature's Curse Or Blessing ?, *Verlag Helvetica Chimica Acta*, 400 p.
- Holgate S.T.A. (2010). Brief History of Asthma and Its Mechanisms to Modern Concepts of Disease Pathogenesis. *Allergy Asthma Immunology Research*, 2(3):165-71.
- Hosseinzadeh H. & Ghenaati J. (2006). Evaluation of the antitussive effect of stigma and petals of saffron (*Crocus sativus*) and its components, safranal and crocin in guinea pigs. *Fitoterapia*, 77: 446-448.
- Hostettmann K. & Marston A. (1995). Saponins. Cambridge University Press, Cambridge (New York), 552 p.

- Iri2-N'guessan A.G., Brou J.K., N'doua. G.K.S., Leblais. V. & Champy P. (2011). Evaluation de la toxicité de cinq plantes antiasthmatiques de la médecine traditionnelle ivoirienne. *International Journal Biological Chemical Science*, 5(3): 1316-1319.
- Isidoro-García M., Dávila I., Laffond E., Moreno E., Lorente F. & González-Sarmiento R. (2005). Interleukin-4 (IL4) and Interleukin-4 receptor (IL4RA) polymorphisms in asthma: a case control study. *Clinical Molecular Allergy*, 3(1): 15-24.
- Jackson D.J., Gangnon R.E., Evans M.D., Roberg K.A., Anderson E.L. & Pappas T.E. (2008). Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *American Review of Respiratory and Critical Care Medicine* : 667–672.
- Jain N.C. (1986). Schalm's Veterinary Haematology. 4e Editor, Lea and Febiger, Philadelphia, 1221 p.
- Jain S., Barik R., Yadav N. & Singh S. (2013). Evaluation of anti-tussive activity of leaves of *Caesalpinia bonducella*. In experimentally induced cough in mice. *International Journal of Pharmaceutique Sciences and Research*, 4(1): 415-418.
- Jaki B., Orjala J., Bürji H.R. & Sticher O. (1999). Biological screening of cyanobacteria for antimicrobial and molluscicidal activity, brinr Shrimp lethality, and cytotoxicity. *Pharmacological Biological*, 37: 138-143.
- Johnston S., Pattemore P.K., Sanderson G., Smith S., Lampe F., Josephs L., Symington P., O'Toole S., Myint S.H., Tynell D.A., & Holgate S.T. (1995). Community study of viral infection in exacerbation of asthma in 9-11 year old children. *British Medical Journal*, 310 : 1225-1228.
- Jonchery M. (2012). Élaboration et évaluation d'une grille d'aide à l'entretien pharmaceutique pour accompagner les patients asthmatiques : de l'expérience de l'école de l'asthme grenobloise, à l'application en officine. Thèse de Doctorat en pharmacie, Université Joseph Fourier (Nantes, France), 66 p.
- Joos S., Miksch A., Szecsenyi J., Wieseler B., Grouven U. & Kaiser T. (2008). Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: A systematic review. *Thorax*, 63: 453-462.
- Judd W.S., Campbell C.S., Kellogg E.A. & Stevens P. (2002). Botanique Systématique, une perspective phylogénétique. *Edition De Boeck Université* : 396-399.
- Kabran G.R., Ambeu N. C. & Mamyrbékova B.J. (2011). CCM d'extraits sélectifs de 10 Plantes utilisées Dans le Traitement Traditionnel du Cancer du Sein en Côte d'Ivoire. *European Journal of Scientific Research*, 63(4): 592-603.

- Kagho K.D.U. (2020). Métabolites Secondaires de deux plantes médicinales Camerounaises à activités antibactériennes : *Celtis tessmannii* Rendle (Cannabaceae) et *Nauclea latifolia* Smith (Rubiaceae). Structures, transformations chimiques et évaluations de quelques activités biol. Université de Yaoundé 1 faculté des sciences département de chimie organique. 226 p.
- Kamatou P.G.P., Vermaak I., Viljoen A.M. & Lawrence B.M. (2013). Menthol : a simple with remarkable biological properties. *Phytochemistry*, 96: 15-25.
- Kandé B., Yao K., Allah K.E. & Koné M.W. (2018). Enquête sur l'utilisation et l'effet des médicaments à base de plantes chez les patients hépatiques hospitalisés du Centre Hospitalier Universitaire de Cocody en Côte d'Ivoire. *Journal of Applied Biosciences*, 130 : 13220-13231.
- Karamoko C.M., Touré A.O., Bla K.B., Tuo K., N'guessan Y.H. & Bidie A.P. (2020). Evaluation of the in vitro antiplasmodial activity of *Millettia zechiana* and its action on the evolution of anemia in albino rats. *Journal of Bioscience and Applied Research*, 5(1): 32-43.
- Karila C., de Blic J., Waernessyckle S., Benoist M.R. & Scheinmann P. (2001). Cardiopulmonary exercise testing in children. An individualized protocol for workload increase. *Chest*, 120: 81-87.
- Kariyawasam H.H. & Robinson D.S. (2007). The role of eosinophils in airway tissue remodelling in asthma. *Current Opinion in Immunology*, 19(6): 681-686.
- Kato M., Kephart G.M., Talley N.J., Wagner J.M., Sarr M.G., Bonno M., McGovern T.W., & Gleich G.J. (1998). Eosinophil Infiltration and Degranulation in Normal Human Tissue. *Anatomical Record*, 252(3): 418-425.
- Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R., Paggiaro P., Beck E. & Vandewalker M. (2012). Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *New England Journal of Medicine*, 367: 1198-1207.
- Khan K. M., Scott A., Cook J.L. & Duronio V. (2004). What is "inflammation"? Are we ready to move beyond Celsus? *British Journal of Sports Medicine*, 38(3): 248-249.
- Kharitonov S.A., Yates D., Robbins R.A., Logan-Sinclair R., Shinebourne E.A. & Barnes P.J. (1994). Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet*, 343(8890): 133-135.
- Kingham, P.J., McLean, W.G., Sawatzky, D.A., Walsh, M.T. & Costello, R.W. (2002). Adhesion-dependent interactions between eosinophils and cholinergic nerves.

- American journal of physiology. *Lung cellular and molecular physiology*, 282: 1229-1238.
- Kittakoop, P., Mahidol, C., & Ruchirawat, S. (2013). Alkaloids as Important Scaffolds in Therapeutic Drugs for the Treatments of Cancer, Tuberculosis, and Smoking Cessation. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 14: 239-252.
- Klein M., Dijoux E., Dilasser F., Hassoun D., Moui A., Loirand G., Colas L., Magnan A., Sauzeau V. & Bouchaud G. (2021). Nouveaux acteurs dans la physiopathologie de l'asthme. Manuscript_8984a3abdbf6ba0d98612bd0fd75e98c, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498219300351>.
- Kleinschek M.A., Owyang A.M., Joyce-Shaikh B., Langrish C.L., Chen Y. & Gorman D.M. (2007). IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *The Journal of experimental medicine*, 204(1): 161-170.
- Klier J., Fuchs S., Winter G. & Gehlen H. (2022). Inhalative Nanoparticulate CpG Immunotherapy in Severe Equine Asthma: An Innovative Therapeutic Concept and Potential Animal Model for Human Asthma Treatment. *Animals*, 12: 2087.
- Koes R., Verweij W. & Quattrocchio F. (2005). Flavonoids: a colorful model for the regulation and evolution of biochemical pathways. *Trends in Plant Sciences*, 10(5) : 236-242
- Koffi N. (2006). Prévalence de l'asthme en Côte d'Ivoire : résultats de l'étude ISSAC phase I et II ; Symposium sur l'asthme et les maladies respiratoires ; SOAPL, 2è congrès ; Lomé.
- Koffi, A. J, Bla, K. B., Yapi, H. F., Bidie, A. P., & Djaman, A. J. (2015). Phytochemical Screening of Some Medicinal Plants in Côte D'ivoire and Evaluation of their Extraction Efficiency. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 7(3): 563-569.
- Kouadio K. J., Ouattara-Soro F. S., Abizi G., Zougrou N. E., Kouakou K. R., Begbin K. E., Kplé T. K. M., Kablan K. J.J. & Koffi S. (2021). Activité Anti-Inflammatoire et études phytochimiques le l'extrait aqueux des écorces de *Distemonanthus Benthamianus* Baill. (Caesalpiniaceae: Leguminosae - Caesalpinioideae). *European Scientific Journal* : 17(7): 74-87.
- Kouassi K., N'guessan J.D., Méité S., Yapi A., Yapi H.F. & Djaman A.J. (2013). Antioxidant Activity and Phenolic Contents of the Leaves of *Olax subscorpioidea* and *Distemonanthus benthamianus*; *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 4(4): 1419-1430.

- Kplé T.K.M. (2020). Activité anti drépanocytaire, investigations phytochimique et toxicologique de la combinaison de quelques plantes médicinales utilisées en Côte d'Ivoire pour la prise en charge de la drépanocytose. Thèse de Doctorat en Pharmacologie des Substances Naturelle, l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY (Abidjan, Côte d'Ivoire), 193 p.
- Kraus A. L. (1980). Research methodology in the Laboratory Rat. *New York Academic Press*, 2: 1-30.
- Kroa E., Diaby B., Niaré A., Traoré Y., Ahoussou E.M., Yao G.H.A., Coulibaly G.S. & Kouassi D. (2014). Analyse de la collaboration entre médecines traditionnelle et moderne dans la région du Sud Bandama (Côte d'Ivoire). *Pharmacopée et Médecine Traditionnelle Africaine*, 17(1): 21-27.
- Kuipers, H. & Lambrecht, B.N. (2004). The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Current Opin in Immunology*, 16(6): 702-708.
- Kunz-Schughart L.A., Freyer J.P., Hofstaedter F. & Ebner R. (2004). The use of 3-D cultures for high-through- put screening: The multicellular spheroid model. *Journal of Biomolecular Screening*, 9: 273-285.
- Lagnika L., Amoussa M. & Adjovi Y. (2012). Antifungal, antibacterial and antioxidant properties of *Adansonia digitata* and *Vitex doniana* FROM Bénin pharmacopeia. *Journa of pharmacognosy and phytotherapy*. 4(4): 44-52.
- Lantum D.N. (1980). The knowledge of medicinal plants in Africa today. *Journal of Ethnopharmacology*. 2: 9-17.
- Lapointe G. (2004). Notions de Toxicologie. Commission de la santé et de la sécurité du travail, 2e édition, (Québec, Canada), 20 p.
- Lapointe N., St-Hilaire M., Martinoli M. G., Blanchet J., Gould P., Rouillard C. & Cicchetti, F. (2004). Rotenone induces non-specific central nervous system and systemic toxicity. *The FASEB journal*, 18(6): 717-719.
- Laroche M.J., Fabiani P. & Rousselet F. (1986). L'expertise toxicologique des médicaments. *Masson*, Paris (France), 367 p.
- Lauwerys R., Haufroid V., Houet P. & Lison D. (2007). Toxicologie industrielle & intoxications professionnelles. *Masson*, 5ème Édition, Paris (France), 1252 p.
- Lavietes, M.H., Smeltzer, S.C., Cook, S.D., Modak, R.M. & Smaldone, G.C. (1998). Airway dynamics, oesophageal pressure and cough. *The European respiratory journal* :

- official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 11: 156-161.
- Leclere M., Lavoie-Lamoureux A. & Lavoie J.P. (2011). Heaves, an asthma-like disease of horses. *Revue des maladies respiratoires*, 16: 1027-1046.
- Lee S. A., Moon S. M., Choi Y. H., Han S. H., Park B. R., Choi M. S., Kim J. S., Kim Y.H., Kim D. K. & Kim C.S. (2017). Aqueous extract of *Codium fragile* suppressed inflammatory responses in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells and carrageenan-induced rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93: 1055-1064.
- Lee L.Y. & Gu Q., Gleich G.J. (2001). Effects of human eosinophil granule-derived cationic proteins on C-fiber afferents in the rat lung. *Journal Application Physiology* 91: 1318–1326.
- Leuppi J.D., Kuhn M., Comminot C. & Reinhart W.H. (1998). High prevalence of bronchial hyper responsiveness and asthma in ice hockey players. *European Respiratory Journal*, 12(1): 13-16.
- Lincoln T. & Eduardo Z. (2006). Secondary metabolites and plant defense. *Plant Physiology*, 4^e Edition, *Sinauer Associates*, 700 p.
- Liu Y.P., Yu X. M., Zhang W., Wang T., Jiang B., Tang H. X., Su Q.T. & Fu Y H. (2020). Prenylated chromones and flavonoids from *Artocarpus heterophyllus* with their potential antiproliferative and anti-inflammatory activities. *Bioorganic Chemistry*, 101: 104-150
- Los H., Koppelman G.H. & Postma D.S. (1999): The importance of genetic influences in asthma. *Revue des maladies respiratoires*, 14: 1210-1227.
- Ludwiczuk A., Skalicka-Wozniak K. & Georgiev M.L. (2017). Terpenoids. *Pharmacognosy. Fundamentals, Applications and Strategies*, 11: 233-266.
- Ma X., Zheng C., Hu C., Rahman K. & Qin L. (2011). The genus *Desmodium* (Fabaceae)-traditional uses in Chinese medicine, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 138(2): 314-332.
- Macheix J.J., Fleuriot A. & Jay-Allemand C. (2005). Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. *Presse polytechniques et universitaires Romandes*, Lausanne (Italie), 187 p.
- Magnusson C.G. (1986). Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 78(five (1)): 898-904.

- Malecky M. (2008). Métabolisme des terpénoïdes chez les caprins. Thèse de Doctorat, Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement (Agro Paris Tech), France, 207 p.
- Mannix E.T., Farber M.O., Palange P., Galasetti P. & Manfredi F. (1996). Exercise-induced asthma in figure skaters. *Chest*, 109: 312-315.
- Manziona M., Herrer-Bravo J., Sharifi-Rad J., Kregiel D., Sevindik M. & Sevindik E. (2022). *Desmodium adscendens* (Sw.) DC: A magnificent plant with biological and pharmacological properties. *Food Frontiers Review*, 3(4): 677-688.
- Marchese A., Barbieri R., Coppo E., Orhan Erdogan I., Daglia M., Nabayi S.F., Izadi M., Abdollahi M., Ajami M. & Nabavi M.S. (2017). Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: A mechanistic viewpoint. *Critical Reviews in Microbiology*, 43(6): 668-689.
- Maria G.M., Jesús H.B., Zeliha S., Wissam Z., Sara V., Hano C., Wirginia K.K., Wojciech K. & Raffaele P. (2022). *Desmodium adscendens* (Sw.) DC.: A magnificent plant with biological and pharmacological properties. *Food Frontiers Review* : 1-12.
- Marieb E. N. & Hoehn K. (2010). Le système respiratoire. In : Anatomie et physiologie humaine. *Editions du Renouveau Pédagogique*, Paris (France) : 931-984.
- Marone G., Triggiani M. & De Paulis A. (2005). Mast cells and basophils: friends as well as foes in bronchial asthma. *Trends Immunology*, 26(1): 25-31.
- Martinez M., Del Ramo J., Torreblanca A. & Diaz-Mayans J. (1998). Effect of cadmium exposure on zinc levels in the brine shrimp *Artemia*. *Partenogenetica Aquaculture*, 172: 315-325.
- Masoli M., Fabian D. & Beasley R. (2004). The global burdens of asthma: Executive summary of GINA Dissemination committee report. *Allergy*, 59: 469-478.
- Mathias R.A., Grant A.V., Rafaels N., Hand T., Gao L. & Vergara C. (2010). A genome-wide association study on African-ancestry populations for asthma. *Journal Allergy Clinical Immunology*, 125: 336-346.
- Matricardi P.M., Grüber C., Wahn U. & Lau S (2007). The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only. *Clinical & Experimental Allergy*, 37(4): 476-484.
- McCool F.D. & Rosen M.J. (2006). Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidencebased clinical practice guidelines. *Chest*, 129(1): 250-259.

- McFadden E.R.J. (2004). A century of asthma. *American Review of Respiratory and Critical Care Medicine*, 170(3): 215-221.
- McGowan M.W., Artiss J.D., Strandbergh D.R. & Zak B. (1983). A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clinical Chemistry*, 29: 538-542.
- Mclaughlin J.L., Chang C.J. & Smith D.L. (1991). Bench top "bioassay for the discovery of bioactive natural products: an update. *Natural Products Chemistry* : 383- 409.
- Mecheri S. & David B. (2018). Le parcours historique du mastocyte. Institut Pasteur, Paris(France), 12 p.
- Medina-Tato D.A, Watson M.L & WardS .G. (2006). Leukocyte navigation mechanisms as targets in airway diseases. *Drug Discovery Today*, 11 (19-20) : 866-879.
- Medjdoub H. (2013). Contribution à la recherche d'éventuelles activités biologiques de *Zygophyllum geslini* Coss. Thèse de Doctorat en biologie, Université Abou Bekr Belkaid (Algérie), 108 p.
- Meena A.k., Yadav A. & Rao M.M. (2011). Ayurvedic uses and pharmacological activities of *Calotropis procera* Linn. *Asian Journal of traditional Medicines*, 6(2): 45-53.
- Mehdioui A., Hellara I., Neffati F., Hichem M.H., Mohamed F. & Najjar M.F. (2009). Évaluation d'une technique enzymatique colorimétrique pour le dosage du cholestérol libre. *Revue francophone des laboratoires*, 39: 63-66.
- Meulemans H. (2021). Le traitement de l'asthme et les nouvelles approches thérapeutiques de prise en charge. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Bordeaux (France), 73 p.
- Meyer B.N., Ferrigni N.R., Putnam J.E., Jacobsen L.B., Nichols D.E., Mclaughlin J.L. & Brine S. (1982). A convenient General Bioassay for Active Plant Constituents. *Journal of Medicine*, 42: 1-15.
- Michael B., Yano B.L., Sellers R.S., Perry R., Morton D., Roome N., Johnson J.K., Schafer K. (2007). Evaluation of organ weights for rodent and non-rodent toxicity studies: A review of regulatory guidelines and a survey of current practices. *Toxicol Pathol*, 35(5): 742-750.
- Michel F.B. (1981). Asthmologie. *Rueil. Malmaison : Sandoz*, 82 p.
- Middleton, E., Kandaswami, C., & Theoharides, T.C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological reviews*, 52(4) : 673-751.

- Mitchell VL & Gershwin LJ (2007). Progesterone and environmental tobacco smoke act synergistically to exacerbate the development of allergic asthma in a mouse model. *Clin Exp Allergy*, 37(2): 276-286.
- Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F., Strachan D.P., Bouzigon E. & Heath S.A. (2010). Large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma. *New England Journal Medicine*, 363: 1211-1221.
- Mohammedi Z. (2013). Etude Phytochimique et Activités Biologiques de quelques Plantes médicinales de la Région Nord et Sud-Ouest de l'Algérie. Thèse de Doctorat en Biologie, Université Abou Bekr Belkaid (Tlemcen, Algérie), 169 p.
- Mooi F. R., Van O. H., Heuvelman K., Van Der Heide H. G., Gaastra W. & Willems R. J., (1998). Polymorphism in the Bordetella pertussis virulence factors P.69/pertactin and pertussis toxin in The Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution. *Infection and Immunity*, 66(2): 670-675.
- Morice A. H., Menon M. S., Mulrennan S. A., Everett C. F., Wright C., Jackson J. & Thompson R. (2007). Opiate therapy in chronic cough. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 175: 312-315.
- Morimoto A., Nakamori T., Watanabe T., Ono T. & Murakami N. (1988). Pattern differences in experimental fevers induced by endotoxin, endogenous pyrogen, and prostaglandins. *American Journal of Physiology*, 254: 633-640.
- Moriyama H, Iizuka T, Nagai M, Miyataka H & Satoh T. (2003). Antiinflammatory activity of heat-treated *Cassia alata* leaf extract and its flavonoid glycoside. *Yakugaku Zasshi*, 123 (7) : 607-611.
- Mouffouk C. (2019). Evaluation des activités biologiques et étude de la composition chimique de la plante *Scabiosa stellata* L. Thèse de Doctorat, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, département de Biologie des Organismes, Université de Batna 2, 174p.
- Mshana N.R., Abbiw, D K., Addae-Mensah I., Adjanouhoun E., Ahyi M.R.A. & Ekpere J.A. (2000). Traditional medicine and Pharmacopoeia Contribution to the revision of Ethnobotanical and floristic Studies in Ghana. Organisation of African Unity/Scientific, *Technical and Research Commission*, 49 p.
- Mueller-Harvey I., Bee G., Dohme-Meier F., Hoste H., Karonen M., Kölliker R., Lüscher A., Niderkorn V., Pellikaan W.F., Salminen J.P., Skøt L., Smith L.M J., Thamsborg S.M., Totterdell P., Wilkinson I., Williams A.R., Azuhwi B.N., Baert N., Grosse-Brinkhaus A., Copani G., Desrues O., Drake C., Engström M., Fryganas C., Girard M., Huyen

- N.T., Kempf K., Malisch C., Mora-Ortiz M., Quijada J., Ramsay A., Ropiak H.M. & Waghorn G.C. (2018). Benefits of condensed tannins in forage legumes fed to ruminants : importance of structure, concentration and diet composition. *Invited review. Crop Science*, 59:861-885.
- Mukinda T.J., Syce A.J., Fisher D. & Meyer X.M. (2010). Effect of the Plant Matrix on the Uptake of Luteolin Derivatives-containing *Artemisia afra* Aqueous-extract in Caco-2 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 130: 439-449.
- Nadeem A., Masood A. & Siddiqui N. (2008). Oxidant-antioxidant imbalance in asthma: scientific evidence, epidemiological data and possible therapeutic options. *Therapeutic Advances Respiratory Disease*, 22: 15-35.
- Niimi A. (2013). Cough, asthma, and cysteinyl-leukotrienes. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 26: 514-519.
- Niimi A., Amitani R., Suzuki K., Tanaka E., Murayama T. & Kuze F. (1998). Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *The European respiratory journal*, 11: 1064-1069.
- Niimi A., (2011). Structural changes in the airways: cause or effect of chronic cough? *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 24: 328-333.
- Niimi A., Brightling C.E., & Diczpinigaitis P.V. (2014). Cough in asthma is due to eosinophilic airway inflammation: a pro/con debate. *Lung*, 192: 33-38.
- Niimi A., Torrego A., Nicholson A.G., Cosio B.G., Oates T.B., & Chung K.F. (2005). Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 116: 565-570.
- Nitiema I.J. (2006). Aspects Epidemio-Cliniques De L'asthme En Milieu Scolaire Dans La Ville De Ouagadougou. Thèse de Doctorat en Medecine, Universite de Ouagadougou, Burkina Faso, 122 p.
- Niu X., Li Y., Li, W., Hu U., Yao H., Li H. & Mu Q. (2014). The anti-inflammatory effects of *Caragana tangutica* ethyl acetate extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 152(1): 99-105.
- Nwaehujor C.O., Udegbonam R.I., Ode J.O. & Madubuike S.A. (2015). Antithrombotic activities of *Newbouldia laevis* (P. Beauv) seem. Ex Bureau leaves. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(5): 075-079.
- OCDE (2008b). Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Essai n°407 : Toxicité orale à doses répétées pendant 28 jours sur les rongeurs, 25 p.

- OCDE (2008). Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Essai n°425: Toxicité orale aiguë -Méthode de l'ajustement des doses, p 29.
- Odonne G. (2010). Approche ethnopharmacologique comparative des traitements phytothérapeutiques de la leishmaniose en Amazonie. Application aux communautés Chayahuita (Pérou) et du haut et moyen Oyapock (Guyane française). Thèse de Doctorat de chimie des substances naturelles, Université des Antilles et de la Guyane, 248 p.
- Odutola A. (2000). Rapid Interpretation of Routine Clinical Laboratory Tests S. *Asekome and Company, Zaria* : 24-28.
- Okou O.C. (2012). Efficacité et spectre d'activité des extraits de *Mitracarpus scaber* Zucc. Ex Schult + Scult f. (Rubiaceae) et de l'acide furoïque sur les Bactéries Cocci Gram Positif. Thèse de Doctorat de l'Université Félix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire, 229 p.
- Oliver B.G.G., Robinson P., Peters M. & Black J. (2014). Viral infections and asthma: an inflammatory interface? *European Respiratory Journal*, 44: 1666–1681.
- Olumayokun A., Olayide A.S.O. & Makinde J.M. (1997). Pharmacological studies on *Newbouldia laevis* stem bark. *Fitoterapia*, 68(5): 439-443.
- OMS (2000). Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle. Département Médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques (EDM) Organisation mondiale de la Santé, 79 p.
- OMS (2002). Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005. Organisation Mondiale de la Santé, Genève (Suisse) 118 p. <https://www.who.int/fr> [consulté le 04 .11. 2023].
- Onwukaeme N.D. (1995). Anti-inflammatory activities of flavonoids of *Baphia nitida* Lodd. (Leguminosae) on mice and rats. *Journal Ethnopharmacol*, 46(2): 121-124.
- OOAS (2020). Pharmacopée de l'Afrique de l'Ouest, Bobo-Dioulasso (Burkina Faso), 2 : 308.
- Otero R., Fonnegra R., Jimenez S.L., Nunez V., Evans N., Alzate S.P., Garcia M.E., Saldarriaga M, Del-Valle G., Osorio R.G., Diaz A., Valderrama R., Duque A. & Velez HN. (2000). Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia Part I: Traditional use of plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 71: 493-504.
- Ouattara L.H., Kabran G.R.M., Guessennnd N.K., Konan K.F., Mamyrbekova-Bekro J.A. & Bekro Y.A. (2016). Activités antibactériennes in vitro des extraits d'écorces de racines de *Mezoneuron benthamianum* et de tiges de *Paullinia pinnata*: 2 plantes de la

- pharmacopée Ivoirienne. *Revue CAMES-Série Pharmacopée et médecine traditionnelle africaine*, 18(1) : 31-40.
- Ouédraogo G.G. (2015). Etude de la toxicité d'extraits de poudre d'écorces de racines de *Calotropis procera* (ait.) r.br. (Asclepiadaceae), composante du faca®, phytomédicament utilisé au Burkina Faso. Thèse de Doctorat en Toxicologie Appliquée, Université de Ouagadougou, Burkina Faso, 154 p.
- Ouédraogo Y., Nacoulma O., Guissou I. P. & Guede Guina F. (2001). Evaluation in vivo et in vitro de la toxicité des extraits aqueux d'écorces de tige et de racines de *Mitragyna inermis* (Willd). O. Ktz (Rubiaceae). *Pharmacopée et Médecine Traditionnelle Africaine*, 11: 13-29.
- Owens C., Baergen R. & Puckett D. (2014). Online Sources of Herbal Product Information. *American Journal of Medicine*, 127(2): 109-115.
- Ozier A. (2011). Étude physiopathologique de l'inflammation et du remodelage bronchique dans l'asthme. Thèse de Doctorat en Biologie Cellulaire et Physiopathologie, Université de Bordeaux 2, France, 226 p.
- Ozturk F., Gul M., Ates B., Ozturk I.C., Centin A., Vardi N., Otlu A. & Yilmaz I. (2009). Protective effect of apricot (*Prunus armeniaca* L.) on hepatic steatosis and damage induced by carbon tetrachloride in Wistar rats. *British Journal of Nutrition*, 102: 1767-1775.
- Pagana K.D. & Pagana T.J. (2002). Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests. 2nd Edition., Mosby, St Louis, *Missouri USA* : 1-44.
- Parihar M., Chouhan A., Harsoliya M.S., Pathan J.K., Banerjee S., Khan N. & Patel V.M., (2011). A review-cough & treatments. *International Journal of Applied Research in Natural Products*, 1(1): 9-18.
- Pearce N., Pekkanen J. & Beasley R. (1999). How much asthma is really attributable to atopy ?. *Thorax*, 54: 268-272.
- Peters-Golden M. (2004). The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *American Journal Respiratory Cellular Molecular Biological*, 31(1): 3-7.
- Petsky H.L., Kynaston J.A., Turner C., Li A.M., Cates C.J., Lasserson T.J. & Chang A.B. (2007). Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 18(2): 30.

- Pham V.L. (2010). Modulation de la réponse immunitaire par des agonistes de la voie de signalisation TLR/IL-1R dans le modèle d'asthme. Thèse de Doctorat en Sciences de la Vie et de la Santé, Université Paris Descartes (Paris, France), 244 p.
- Piccinni M.P., Giudizi M.G., Biagiotti R., Beloni L., Giannarini L., Sampognaro S., Parronchi P., Manetti R., Annunziato F. & Livi C. (1995). Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *Journal of Immunology*, 155(1): 128-133.
- Pidoux M., (2015). *Desmodium adscendens*. De l'usage traditionnel camerounais contre les hépatites à l'accompagnement des chimiothérapies. *HEpato-Gastro Entérologie Libérale*, 4(4): 268 p.
- Piliponsky A.M., Gleich G.J., Nagler A., Bar I. & Levi-Schaffer F. (2003). Non-IgE-dependent activation of human lung- and cord blood-derived mast cells is induced by eosinophil major basic protein and modulated by the membrane form of stem cell factor. *Blood*, 101 : 1898-1904.
- Plé C., Barrier M., Amniai L., Marquillies P., Bertout J., Tsicopoulos A., Walzer T., Lassalle P. & Duez C., (2010). Natural Killer Cells Accumulate in Lung-Draining Lymph Nodes and Regulate Airway Eosinophilia in a Murine Model of Asthma: NK Cells in a Murine Model of Asthma. *Scand. Journal of Immunology*, 72: 118-127.
- Polverino M., Poverino F., Fasolino M., Andò F., Alfieri A. & De Blasio F. (2012). Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. *Multidiscip Respir Med*, 7(1):5.
- Porsbjerg C., Baines K., Gibson P., Bergqvist A., Erjefalt J.S. & Sverrild A. (2016). IL-33 is related to innate immune activation and sensitization to HDM in mild steroid-free asthma. *Clinical and experimental allergy. Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 46(4): 564-574.
- Poussel M. (2014). Reflexe de toux et sa modulation par la stimulation nasale par l'eau chez le lapin anesthésié. Thèse de Doctorat en Biologie-Santé-Environnement, Université de Lorraine, France, 89 p.
- Pouzol L. (2010). Antagonistes du récepteur CRTH2 et asthme allergique. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Henri Poincaré - Nancy I, France, 97 p.
- Qiu S., Sun H., Zhang A.H., Xu H.Y., Yan G.L., Han Y., & Wang X.J. (2014). Natural alkaloids: basic aspects, biological roles, and future perspectives. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 12: 401-406.

- Rahmouni M. (2021). Etude de la composition chimique et des activités biologiques des huiles essentielles et d'extraits bruts de *Ferula lutea* (Poir.) Maire. Thèse de Doctorat en Biologie Végétale, Université Ferhat Abbas Sétif (Sétif, Algérie), 150 p.
- Ravn H., Andary C., Kovács G. & Mølgaard P. (1989). Caffeic acid esters as in vitro inhibitors of plant pathogenic bacteria and fungi. *Biochemical systematics and ecology*, 17(3), 175-184.
- Rira M. (2019). Les tanins hydrolysables et condensés : une piste pour la réduction de la production du méthane entérique par les ruminants en milieu tropical. Thèse de Doctorat en Sciences de la Vie et de la Santé, Université Clermont Auvergne, France, 216 p.
- Roitt I. & Rabson A. (2002). Immunologie médicale, l'essentiel. *Maloine* : 1-272.
- Ross B.B., Gramiak R. & Rahn H. (1955). Physical dynamics of the cough mechanism. *Journal of Applied Physiology*, 8 : 264-268.
- Rousselet M.C., Vignaud J.M., Hofman P. & Chatelet F.P. (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire. *Maloine* : 320-331.
- Roux F. & Fournier M. (1997). Signes, formes cliniques, diagnostic et pronostic de l'asthme. *Encyclopédie Médico- Chirurgicale, Pneumologie*, Paris (France), 6 p.
- Rundell K.W., Spiering B.A., Evans T.M. & Baumann J.M. (2004). Baseline lung function, exercise-induced bronchoconstriction, and asthma-like symptoms in elite women ice hockey players. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 36 (3): 405-410.
- Russo P., Frustaci A., Del-Bufalo A., Fini M. & Cesario A. (2013). Multitarget Drugs of Plants Origin Acting on Alzheimer's Disease. *Current Medicinal Chemistry*, 20, 1686-1693.
- Salter H.H. (1860). On asthma: its pathology and treatment. *John Churchill*, London (Angleterre), 372 p.
- Salvi C. (2018). Les allergies chez l'enfant : physiopathologie, progression du phénomène et prise en charge. Thèse de doctorat, Faculté de Pharmacie, Université d'Aix-Marseille, France, 109 p.
- Sanchez M. (2015). Évolution de l'asthme au long cours : aspects méthodologiques et lien avec la pollution atmosphérique. Thèse de Doctorat en Santé Publique – Epidémiologie, Université Paris-Sud, France, 152 p.
- Sanjay J., Rakesh B., Nidhi Y. & Shivpal S. (2013). Evaluation of anti-tussive activity of leaves of *Caesalpinia bonducella* f. in experimentally induced cough in mice. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(1): 415-418.

- Sanou M. (2021). Etude botanique et physicochimique de deux plantes, utilisées dans la prise en charge de l'asthme au MALI. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (Mali), 66 p.
- Sant-Ambrogio G., Kuna S.T., Vanoye C.R. & Sant-Ambrogio F.B. (1997). Activation of intrinsic laryngeal muscles during cough. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 155: 637-641.
- Sanz B. J, Campos-de-la-Cruz J., Epiquien-Riverac M.A., & Canigual S.A.A. (2009). First survey on the medicinal plants of the *Chazuta valley* (Peruvian Amazon). *Journal of Ethnopharmacology*, 122: 333-362.
- Sarni-Manchado P, Cheynier V. (2006). Les polyphénols en agroalimentaire, Ed. *Lavoisier (Technique et documentation)*, Paris, 300-398.
- Scalbert A. (1991). Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry*, 30(12): 3875-3883.
- Schneider E., Machavoine F., Pléau J.M., Bertron A.F., Thurmond R.L., Ohtsu H., Watanabe T., Schinkel A.H. & Dy M. (2005). Organic cation transporter 3 modulates murine basophil functions by controlling intracellular histamine levels. *Journal of Experimental Medicine*, 202(3): 387-393.
- Schneider E., Tonanny M.B., Lisbonne M., Leite-de-Moraes M., & Dy M. (2004). ProTh1 cytokines promote Fas-dependent apoptosis of immature peripheral basophils. *Journal of Immunology*, 172 (9): 5262-5268.
- Schorderet M. (1998). Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, 3^{ème} Edition, Edition Frisson-Roche, Edition Statkine, Paris (France) 1010 p.
- Schroeder J.T. (2009). Basophils beyond effector cells of allergic inflammation. *Advances Immunology*, 101 :123-161.
- Schuler G., Thurner B. & Romani N. (1997). Dendritic cells: from ignored cells to major players in T-cell-mediated immunity. *International Archives of Allergy and Immunology*, 12: 317-322.
- Shaheen S.O. Sterne J.A. Montgomery S.M. & Azima H. (1999). Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 54(5): 396-402.
- Shang J.H., Cai X.H., Zhao Y.L., Feng T. & Luo X.D. (2010). Pharmacological evaluation of *Alstonia scholaris*: Anti-tussive, anti-asthmatic and expectorant activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 129(3): 293-298.

- Sibille Y. & Reynolds H.Y. (1990). Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *American Review of Respiratory Disease*, 141 (2): 471-501.
- Singla A.K. & Pathak K. (1990). Tropical anti-inflammatory effects of *Euphorbia prostrata* on carrageenan-induced footpad oedema in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 29: 291-294.
- Smith J.A. & Woodcock A., (2016). Chronic cough. *The New England journal of medicine*, 375: 1544-1551.
- Snieckus V. (1968). The Alkaloids : Chemistry and Physiology. *Academic Press Inc.* New York (Etats Unis), 11: 29.
- Sogoba D. (2023). Contribution à l'étude des plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle à Kimparana. Thèse de doctorat, Faculté de Pharmacie, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali, 56 p.
- Soro D., Kone M. W. & Kamanzi K. (2010). Evaluation des Activités Antimicrobiennes et Anti-Radicaux Libres de Quelques Taxons Bioactifs de Côte d'Ivoire. *European Journal of Scientific Research*, 40: 307-317.
- Spina D. (2008). PDE4 inhibitors: Current status. *British Journal of Pharmacology*, 155: 308-315.
- Steinke J.W. & Borish L. (2006). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117: 441-445.
- Stewart A.G. & Beart P. M. (2016). Inflammation: maladies, modèles, mécanismes et molécules. *British Journal of Pharmacology*, 173(4): 631-634
- Stewart E., Wang X., Chupp G.L. & Montgomery R.R. (2020). Profiling cellular heterogeneity in asthma with single cell multiparameter CyTOF. *Journal of Leukoc Biological*, 108: 1555-1564.
- Sudo T., Fumiaki H. & Takashi N. (2000). Responses of trachea bronchial receptors to inhaled furosemide in anesthetized rats. *American Journal of Respiration and Critical Care Medicine*, 162: 971-975.
- Tahouo S.F. (2016). Procédures d'extraction globale des composés phytochimiques pour l'évaluation analytique des médicaments à base de plantes. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Félix Houphouët-Boigny (Abidjan, Côte d'Ivoire), 145 p.
- Talke H.S.G.E. & Schubert G.E. (1965). Enzymatic urea determination in the blood and serum in the Warburg optical test. *Klinische Wochenschrift*, 43: 174-175.

- Tatsumi S., Mabuchi T., Abe T., Xu L., Minami T. & Ito S. (2004). Analgésic effect of extracts of Chinese medicinal herbs Moutan cortex and Coicis semen on neuropathic pain in mice. *Neuroscience Letters*, 370: 130-134.
- Taylor-Robinson A.W., Liew F.Y., Severn A., Xu D., McSorley S.J., Garside P., Padron J. & Phillips R.S. (1994). Regulation of the immune response by nitric oxide differentially produced by T helper type 1 and T helper type 2 cells. *European Journal of Immunology*, 24(4): 980-984.
- Tedeschi L.O., Ramírez-Restrepo C.A. & Muir J.P. (2014). Developing a conceptual model of possible benefits of condensed tannins for ruminant production. *Animal*, 8:1095-1105.
- Tekdemir I., Aslan A. & Elhan A. (1998). Clinico-anatomic study of the auricular branch of the vagus nerve and Arnold's ear-cough reflex. *Surgical and Radiologic Anatomy* 20(4): 253-257.
- Teran L.M., Carroll M., Frew A.J., Montefort S., Lau L.C., Davies D.E., Lindley I., Howarth P.H., Church M.K. & Holgate S.T. (1995). Neutrophil influx and interleukin-8 release after segmental allergen or saline challenge in asthmatics. *International Archives of Allergy and Immunology*, 107(1-3): 374-375.
- Tillie-Leblond I. & Godard P. (2007). [Introduction for short texts from "La conférence d'experts de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) sur Asthme et Allergie"]. *Revue des maladies respiratoires*, 24: 221-222.
- Toloba Y. (1999). Etude de la prise en charge de l'asthme en milieu hospitalier spécialisé à Bamako. Thèse de Doctorat en Médecine, Université de Bamako, Mali, 126 p.
- Tunon D.L.J.M. (2003). Mastocytes et basophiles. In : Vervloet D, Magnan A. Traité d'allergologie. *Médecine-Sciences, Flammarion*, Paris : 192-208.
- Tuo K. (2015). Criblage phytochimique, activité antioxydante et antiplasmodiale in vitro de cinq plantes utilisées traditionnellement en côte d'ivoire contre le paludisme. Thèse de Doctorat en Pharmacologie des Substances Naturelles, Université Félix Houphouët-Boigny (Abidjan, Côte d'Ivoire), 119 p.
- Uguru M.O., Oluto P.N. & Ior D. (2011). Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities and phytochemical screening of the leaves extract of *Paullinia pinnata* (Sapindaceae). *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(4): 351-56.
- Usman H. & Osuji J.C.U. (2007). Phytochemical and in vitro antimicrobial assay of the leaf extract of *Newbouldia laevis*. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative*, 4: 476-480.

- Van D.P.K.T.C., Van V.A., Boeije L.C., Van-Tuyl S.A., de Groot E.R., Stape S.O., Bakker A., Verweij C.L., Aarden L.A. & Van der Zee J.S. (1999). An IL-13 promoter polymorphism associated with increased risk of allergic asthma. *Genes Immunology*, 1: 61-65.
- Vercelli D. (2002). Genetics of IL-13 and functional relevance of IL-13 variants. *Curr Opin Allergy Clinical Immunol*, 2: 389-393.
- Viala A. (1998). Element de toxicologic. *Technique et documentation Lavoisier*, Paris(France) : 1-521.
- Viegi G. & Baldacci S. (2002). Epidemiological studies of chronic respiratory conditions in relation to urban air pollution in adults, in: the impact of air pollution on respiratory health. *European Respiratory Monographic*, 7: 1-16.
- Visioli, F., Borsani, L., & Galli, C. (2000). Diet and prevention of coronary heart disease: the potential role of phytochemicals. *Cardiovascular Research*, 47(3) : 419-425.
- Walum E. (1998). Acute oral toxicity. *Environmental health perspectives*, 106(2): 497-503.
- Wang L., McParland B.E. & Paré P.D. (2003). The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest*, 123 (3): 356-362.
- Weiler J.M. (1996). Exercice-induced asthma : a pratical guide to definitions, diagnosis, prevalence and treatment. *Allergy and Asthma Proceedings*, 17(6): 315-325.
- Widdicombe J.G. (1989). Nervous receptor in the trachea bronchial tree. *Programm of Brain Research*, 67: 49-64.
- Wilber R.L., Rundell K.W., Szmedra L., Jenkinson D.M., Im J. & Drake S.D. (2000). Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercice*, 32 (4): 732-737.
- Winter C.A., Risley F.A. & Nuss O.W. (1962). Carrageenin induced oedema in hand paw of the rat as assays anti-inflammatory drugs. *Experimental Biology Medicine*, 111: 544-547.
- Woodcock A., Bleecker E.R., Lotvall J., O'Byrne P.M., Bateman E.D. & Medley H. (2013). Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: A randomized trial. *Chest*, 144: 1222-1229.
- Xu S.Y., Bian R. L., & Chen X. (1991). Pharmacological Experiment Methodology. People is Medical Publishing House, Beijing (China). *Chinese Medicine*, 1167 p.

- Xueyi Z., Jie C., La Y., Jingjing Q., Wuniqiemu T, Teng.F, Tang W., Ying W. & Jingcheng D. (2020). The Role of T Cells and Macrophages in Asthma Pathogenesis: A New Perspective on Mutual Crosstalk. *Hindawi Mediators of Inflammation* : 1-14.
- Yanagihara, N., Von Leden, H., & Werner-Kukuk E. (1966). The physical parameters of cough: the larynx in a normal single cough. *Acta oto-laryngologica*, 61: 495-510.
- Yao X., Wang W., Li Y., Lv Z., Guo R., & Corrigan C.J. (2015). Characteristics of IL-25 and allergen-induced airway fibrosis in a murine model of asthma. *Respirology*, 20(5): 730-738.
- Yao X.J., Huang K.W., Li Y., Zhang Q., Wang J.J. & Wang W. (2014). Direct comparison of the dynamics of IL-25- and 'allergen'-induced airways inflammation, remodelling and hypersensitivity in a murine asthma model. *Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 44(5): 765-777.
- Yayé Y.G., Kra A.K.M., Ackah J.A.A.B. & Djaman A.J. (2011). Evaluation de l'activité antifongique et essai de purification des principes actifs des extraits de *Terminalia mantaly* (h. perrier), une combretacée, sur la croissance in vitro de *Candida albicans*. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*, 80 : 953-964.
- Yéo D., N'Guessan J. D., Sea T., Coulibaly Y. A., Djaman A. J., Tako., N. A., Yavo J. C, & Guede-Guina F. (2008). Evaluation de l'activité antiasthmatique et antitussive de *Combretum molle*, plante médicinale de la pharmacopée ivoirienne. *Phytotherapie*, 6(6): 348-351.
- Yu J., Zhang J.F., Robertts A.M., Collins L.C. & Flether E.C. (1999). Pulmonary rapidly adapting receptor stimulation does not increase airway resistance in anesthetized rabbit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160: 906-912.
- Zaiter A. (2017). Étude de la phytochimie de 12 plantes de la région Lorraine en fonction de la granulométrie de poudres superfines. Thèse de Doctorat en Agronomie, Université de Lorraine, France, 150 p.
- Zirihi G., Kra A.K.M. & Guede-Guina F. (2003). Évaluation de l'activité antifongique de *Microglossa pyrifolia* (Lamarck) O. Kantze (Asteracée) « PYMI » sur la croissance in vitro de *Candida albicans*. *Revue de médecine et pharmacie Afrique*, 17 : 11-18.



PUBLICATIONS
ISSUES DE LA THESE

PUBLICATION 1

Baibo Guy Léonce, Ackah Jacques Auguste Alfred Bognan, Gbogbo Moussa,
Yayé Yapi Guillaume & Obouayeba Abba Pacôme. 2024

Criblage phytochimique et effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose (un phytomédicament utilisé traditionnellement dans le traitement de l'asthme) sur les paramètres biochimiques des rats *Wistar*.

Internation Journal of Biological and Chemistry Sciencennns. Volume 18, Issue 2, Page 439-450, Avril 2024, ISSN 1997-342X (Online), ISSN 1991-8631 (Print)



Available online at <http://www.ifgdg.org>

Int. J. Biol. Chem. Sci. 18(2): 439-450, April 2024

ISSN 1997-342X (Online), ISSN 1991-8631 (Print)

International Journal
of Biological and
Chemical Sciences

Original Paper

<http://ajol.info/index.php/ijbcs>

<http://indexmedicus.afro.who.int>

Criblage phytochimique et effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose (un phytomédicament utilisé traditionnellement dans le traitement de l'asthme) sur les paramètres biochimiques des rats *Wistar*

Léonce Guy BAIBO*, Bognan Alfred Auguste Jacques ACKAH, Moussa GBOGBO, Guillaume Yapi YAYE et Pacôme Abba OBOUAYEBA

Laboratoire d'Agrovalorisation, UFR Agroforesterie, Université Jean Lorougnon Guédé Daloa, BP 150 Daloa, Côte d'Ivoire.

**Auteur correspondant ; E-mail: baguyleonce@gmail.com; Tel : (+225) 07 57 49 33 29.*

Received: 25-01-2024

Accepted: 10-04-2024

Published: 30-04-2024

RESUME

Asthpadose (remède naturel à base de plantes) est un phytomédicament utilisé dans le traitement traditionnel de l'asthme en Côte d'Ivoire. Malheureusement, les bases scientifiques concernant son innocuité et permettant son utilisation en médecine moderne en Côte d'Ivoire sont méconnues. L'objectif de ce travail a été d'évaluer le screening phytochimique et l'effet de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur certains paramètres biochimiques (ASAT, ALAT, cholestérol total, triglycérides, urée et créatinine) des rats *Wistar*. L'extrait aqueux a été obtenu par homogénéisation de la poudre d'Asthpadose puis séchage à l'étuve à la température de 55°C. Les résultats obtenus ont révélé la présence de composés bioactifs tels que les alcaloïdes, les terpénoïdes et les polyphénols dans ce phytomédicament. Ils confèreraient des propriétés pharmacologiques à l'extrait aqueux de l'Asthpadose. De plus, ces résultats ont révélé que les prises uniques et quotidiennes de l'extrait aqueux de l'Asthpadose n'ont pas influencé significativement les paramètres biochimiques des animaux testés comparativement aux témoins. Ces résultats montrent ainsi que l'extrait aqueux de l'Asthpadose n'a eu aucun dommage sur certaines fonctions vitales durant la période d'étude.

© 2024 *International Formulae Group. All rights reserved.*

Mots clés : Composés chimiques, foie, reins, cœur.

Phytochemical screening and effect of aqueous extract of Asthpadose (a phytomedicine traditionally used in the treatment of asthma) on biochemical parameters of *Wistar* rats

ABSTRACT

Natural herbal remedy, Asthpadose is a phytomedicine used in the traditional treatment of asthma in Côte d'Ivoire. Unfortunately, scientific basis for safety and use in modern medicine in Côte d'Ivoire is poorly understood. The aim of this study to evaluate the phytochemical screening and the effect of the aqueous extract of Asthpadose on biochemical parameters (ASAT, ALAT, total cholesterol, triglycerides, urea and creatinine) of *Wistar* rats. The aqueous extract was obtained by homogenizing the Asthpadose powder and at 55°C. The results

© 2024 *International Formulae Group. All rights reserved.*

DOI : <https://dx.doi.org/10.4314/ijbcs.v18i2.10>

9609-IJBCS

revealed the presence of bioactive compounds such as alkaloids, terpenoids and polyphenols in this phytomedicine. They confer pharmacological properties the aqueous extract of Asthpadose. In addition, these results that doses of the aqueous extract of Asthpadose did not significantly the biochemical parameters of test animals compared with controls. These results show that the aqueous extract of Asthpadose did not any damage to certain functions of vital during the study period.

© 2024 International Formulae Group. All rights reserved.

Keywords: Chemical compounds, liver, kidneys, heart.

INTRODUCTION

L'utilisation des produits naturels, en particulier ceux d'origine végétale sont en constante augmentation (Meena et al., 2011). Ces dernières années, malgré le développement de la médecine et des médicaments de synthèse, l'utilisation des plantes médicinales qui ont depuis toujours été un recours dans la santé humaine et animale n'a cessé d'augmenter dans le monde (Kroa et al., 2014 ; Gbogbo et al., 2021). Selon le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus de 80% de la population africaine à recours à la médecine traditionnelle pour ses soins de santé primaire du fait de leur proximité et de leur accessibilité (OMS, 2002). Malheureusement malgré l'importance de ces plantes dans la santé, de nombreuses études ne cessent de montrer que la phytothérapie n'est pas toujours sans danger. En effet, selon certaines études, l'utilisation de certaines plantes médicinales est souvent accompagnée d'effets secondaires (Kandé et al., 2018). L'Asthpadose est un médicament traditionnel à base de plantes utilisé dans le traitement de l'asthme en Côte d'Ivoire.

Ce produit qui est un mélange de poudre de plantes s'est avéré efficace dans le traitement traditionnel de l'asthme. Malheureusement, ce phytomédicament n'a fait l'objet d'aucun test scientifique pouvant montrer son innocuité et favoriser son utilisation en médecine moderne. C'est la raison pour laquelle cette étude a été initiée. Elle vise à évaluer l'innocuité de l'extrait aqueux de l'Asthpadose par la détermination ses différents composés phytochimiques et de son effet sur certains paramètres biochimiques des rats Wistar auxquels il a été administré.

MATERIEL ET METHODES

Matériel

Matériel végétal

Le matériel végétal est un mélange de différents organes de diverses plantes (feuilles, tiges, fleurs et racines) contenus dans le phytomédicament (Asthpadose). Les divers constituants de la recette (Asthpadose) ont été séparément ont été récoltés à Daloa (Côte d'Ivoire), lavés, séchés à l'ombre pendant 2 semaines puis pulvérisés à l'aide d'une broyeuse. Ensuite, ils ont été mélangés selon des proportions pour constituer la recette (Asthpadose).

Matériel animal

Le matériel animal utilisé dans cette étude est composé de rats blancs (mâles et femelles) de souche *Wistar* albinos : *Ratus ratus*. Ces animaux proviennent de l'animalerie du laboratoire de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny (Côte d'Ivoire). Ces animaux ont été acclimatés à la température ambiante au moins 7 jours avant l'expérience. Ils ont été nourris deux fois par jour avec les granulés d'IVOGRAIN ensuite hydratés à l'eau de robinet. Ces rats (mâles et femelles) étaient âgés de 2 à 3 semaines et pesaient entre 60 et 120 g.

Méthode

Préparation de l'extrait

La poudre d'Asthpadose a servi à la préparation de l'extrait aqueux. Cette préparation a été réalisée selon la méthode de Zirih et al. en 2003 (Yayé et al., 2011). Pour sa réalisation, cent grammes (100 g) de poudre de l'Asthpadose ont été macérés dans un litre d'eau distillée par homogénéisation dans un

mixeur. L'homogénat obtenu a été filtré successivement deux fois sur du coton hydrophile puis sur du papier filtre Whatman N°3 pour l'obtention d'un filtrat. Il a été par la suite déshydraté à l'étuve à la température de 55°C pendant 3 jours pour avoir un évaporat. Il a été ensuite récupéré sous forme de pâte marron et a constitué l'extrait aqueux de l'Asthpadose.

Screening phytochimique

La caractérisation qualitative des composés chimiques (phytomolécules) a été faite, selon la méthode de Nemlin et Brunel (1995) (Dinzedi, 2015). Dans le Tableau 1 se trouvent les composés phytochimiques obtenus à partir des différents tests réalisés. Ils ont été effectués en tubes et ont visé principalement les alcaloïdes, les terpénoïdes et les polyphénols à cause de leur grande importance pour le secteur de la santé.

Quant à la méthode quantitative a été réalisée selon la méthode de Nemlin et Brunel (1995) (Dinzedi, 2015). Elle a consisté à doser les composés phénoliques des différents extraits à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible de type Jasco V-533.

Traitement des animaux

Pour l'étude de la toxicité subaiguë, 12 rats males et 12 rats femelles nullipares et non gravides âgées de 8 à 12 semaines avec un poids de 120 g \pm 20% ont été utilisées. Les rats ont été d'abord mis à jeun pendant 12 heures avant l'administration orale du produit. Après identification par marquage des animaux choisis au hasard, 4 lots de 6 rats chacun ont été constitués et traités comme suit : lot 1 (Lot témoin) a été traité avec de l'eau distillée (2 ml/100 g). Quant aux lots 2, lot 3 et lot 4, ils ont reçu l'extrait aqueux d'Asthpadose aux doses respectives de 200 mg et de 400 mg et 800 mg/kg.

Quant à l'étude de toxicité aiguë, 9 rats femelles nullipares et non gravides âgées de 8 à 12 semaines avec un poids de 120 g un intervalle de \pm 20% ont été utilisées. Les rats

ont été d'abord mis à jeun pendant 12 heures avant l'administration orale du produit. Après identification par marquage des animaux choisis au hasard, 3 lots de 3 rats chacun ont été constitués et traités comme suit : le lot1 (Lot témoin) représente les animaux traités avec de l'eau distillée (2 ml/100 g). Les lots 2 et 3 ont été traités avec l'extrait aqueux d'Asthpadose aux doses respectives de 2000 mg et de 5000 mg/kg. L'administration des substances a été réalisée par prise unique.

Dosage des paramètres biochimiques

Les échantillons de sang prélevés dans les tubes rouges (tubes secs) ont été centrifugés à 4000 tours/min pendant 10 min. Les sérums recueillis et conservés à -20°C ont servi à doser l'Alanine aminotransférase (ALAT) et l'Aspartate aminotransférase (ASAT) par la méthode cinétique de Gella et al. (1985) et ont constitué les marqueurs hépatiques. Quant aux paramètres lipidiques (cholestérol total et tryglicérides), ils ont été dosés selon la méthode calorimétrique et sont présentés comme des marqueurs hépatiques et cardiaques. Quant à la fonction rénale, elle est caractérisée par le dosage de l'urée et de la créatinine. La créatinine a été mesurée grâce à la méthode cinétique colorimétrique (Bartels et Böhmer, 1971). Alors que l'urée a été déterminée par la méthode enzymatique à l'uréase (Siby, 2008).

Analyses statistiques

Les données obtenues au cours de cette étude ont été soumises à l'Analyse de Variance (Anova one-way) suivant le test de comparaison multiple de Tukey sous le logiciel GraphPadPrism 8.0.2. La différence est considérée comme : Non significative (NS) pour un niveau de probabilité $p > 0,05$; Significative (*) pour un niveau de probabilité $p \leq 0,05$; Très significative (**) pour un niveau de probabilité $p \leq 0,01$; et Hautement significatives (***) pour un niveau de probabilité $p \leq 0,001$.

Tableau 1 : Méthode du screening phytochimique.

Métabolites secondaires	TESTS	Réaction positive
Alcaloïdes	Dragendorff	Apparition d'un précipité ou d'une coloration orangée
Flavonoïdes	Bouchardat Cyanidine	Apparition d'une coloration brun rougeâtre Coloration rose-orange ou violacée
Polyphénols	Trichlorure de fer à 2%	Apparition d'une coloration bleue noirâtre ou verte plus ou moins foncée
Leucoanthocyanes	Cyanidine	Apparition de coloration rouge
Anthocyanes	Acidification	Accentuation de la coloration par acidification et virage au bleu violacé en milieu basique
Tanins catéchiques	Stiasny	Observation de gros précipités en flocons
Tanins galliques	Stiasny	Apparition d'une coloration bleu-noire intense
Terpènes et Stérols	Leiberman et Burchard	Apparition à l'interphase d'un anneau pourpre ou violet, virant au bleu puis au vert
Saponosides	Formation de mousse	Persistance de la mousse
Quinone	Bornstraëgen	Apparition d'une coloration allant du rouge au violet

RESULTATS

Screening phytochimique

Le screening phytochimique qualitatif de l'extrait aqueux de l'Aspathose a révélé la présence de plusieurs métabolites secondaires tels que : les polyphénols, flavonoïdes, tanins catéchiques, quinones, alcaloïdes, leucoanthocyanes, anthocyanes, stérols et terpènes. Par contre, il est remarqué une absence de saponines, de tanins galliques, de terpènes et de saponosides (Tableau 2).

Quant au Tableau 3, il présente les résultats de la teneur en quelques composés chimiques (polyphénols totaux, flavonoïdes totaux et tanins totaux) présents dans l'extrait aqueux de l'Asthpadose. Ces résultats ont montré que l'Asthpadose est beaucoup riche en tanins totaux avec plus de $7191,5 \pm 0,1$ mg, suivi des polyphénols totaux avec une valeur de $10,17 \pm 0$ mg puis des flavonoïdes totaux et enfin des antioxydants avec des quantités respectives de $2,17 \pm 0$ mg et $0,39 \pm 0$ mg.

Effet de l'administration de doses uniques de 2000 mg et 5000 mg de p.c de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur les paramètres biochimiques des rats pendant 14 jours

L'administration de doses uniques de 2000 mg et 5000 mg/Kg de p.c (poids corporel) de l'extrait d'Asthpadose aux rats mâles et femelles par voie orale n'a généralement pas modifié significativement les valeurs des paramètres biochimiques étudiés (urée, créatinine ; les transaminases (Aspartate aminotransférase (ASAT), Alanine Aminotransférase (ALAT)) et cholestérol et triglycérides). Ces paramètres biochimiques sont liés à certaines fonctions vitales telles que : le rein (urée et créatinine), le foie (ASAT et ALAT)) et le cœur (cholestérol total et triglycérides).

Le résultat des paramètres biochimiques a montré une diminution non significative des moyennes des valeurs de l'Aspartate aminotransférase (ASAT) (Figure 1) et celles de l'Alanine aminotransférase (ALAT) (Figure 2) chez les rats des lots traités avec l'extrait

aqueux de l'Asthpadose par rapport à celle des rats du lot témoin.

Les valeurs moyennes des ASAT chez les lots traités étaient respectivement de $392 \pm 28,5$ UI/L pour les rats du lot 2 et $383,2 \pm 15,9$ UI/L pour les rats du lot 3 contre $395,3 \pm 7,2$ UI/L pour le lot témoin. Quant aux ALAT, les valeurs moyennes étaient de $93,20 \pm 8,1$ UI/L pour le lot 2 et $93,07 \pm 8$ UI/L pour le lot 3 contre $93,77 \pm 17,7$ UI/L pour les lots témoins.

Pour les valeurs lipidiques, les résultats montrent une variation non significative des triglycérides chez les rats des lots traités par rapport au lot témoin avec des valeurs de $1,40 \pm 0,1$ g/L pour le lot témoin $1,55 \pm 0,3$ g/L pour le lot 2 et $1,35 \pm 0$ g/L pour le lot 3 avec $p > 0,05$ (Figure 3). Aussi, les résultats montrent une variation non significative du cholestérol total chez les rats des lots traités ($0,95 \pm 0,1$ g/L pour le lot 2 et $0,74 \pm 0,1$ g/L pour le lot 3) par rapport à ceux des témoins ($0,73 \pm 0,1$ g/L). Ce résultat est présenté par la Figure 4.

Quant à l'urée, sa valeur moyenne chez les rats du lot 2 ($0,09 \pm 0$ mg/dL) connaît une augmentation non significative par rapport à celle des témoins ($0,08 \pm 0$ mg/dL) tandis que celle des rats du lot 3 ($0,07 \pm 0$ mg/dL) subit une légère diminution non significative par rapport à celle des témoins (Figure 5).

Les valeurs moyennes de la créatinine des rats du lot 2 et du lot 3 ont augmenté (valeurs respectives $3,6 \pm 0,1$ et $3,83 \pm 0,5$ mg/dL par rapport à celle des témoins ($3,13 \pm 0,2$ mg/dL). Cependant, les différences des moyennes de la créatine entre les rats des lots testés et ceux des rats témoins restent non significatives (Figure 6).

Effet de l'administration de doses quotidiennes de 200 mg, 400 mg et 800 mg/Kg de p.c de l'extrait aqueux de l'Asthpadose sur les paramètres biochimiques des rats pendant 28 jours

L'administration de doses quotidiennes de 200 mg, 400 mg et 800 mg/Kg de p.c d'extrait aqueux de l'Asthpadose aux rats mâles et femelles par voie orale n'a également pas modifié de manière générale et significativement les valeurs de l'urée, de la

créatinine, de l'Aspartate aminotransférase (ASAT), de l'Alanine aminotransférase (ALAT) et des valeurs lipidiques (cholestérol et triglycérides).

Ainsi, au niveau des paramètres hépatiques, les valeurs moyennes de l'ASAT chez les rats des lots traités avec l'extrait aqueux de l'Asthpadose diminuent de façon non significative (Figure 7). En effet, la valeur moyenne pour le lot 2 a été de $106,6 \pm 7,7$ UI/L, alors que celle du lot 3, de $112,8 \pm 6,9$ UI/L et du lot 4, de $103,9 \pm 6,6$ UI/L par rapport à celle des rats du lot témoin $105,9 \pm 8,1$ UI/L. Tandis que pour l'ALAT, il a été aussi enregistré une régression non significative ($p > 0,05$) chez les rats des lots traités par rapport à celle des rats du lot témoin ($52,33 \pm 5,5$ UI/L) avec des valeurs respectives de : $40,47 \pm 1,8$ UI/L (lot 2), $40,4 \pm 2,5$ UI/L (lot 3) et $41,95 \pm 5,9$ UI/L (lot 4). Ces résultats sont représentés par la Figure 8.

Pour les paramètres cardiaques, les valeurs des triglycérides ne varient pas significativement chez les rats des lots traités comparativement au lot témoin car ces valeurs sont de : $1,03 \pm 0$ g/L (lot témoin), $1,41 \pm 0$ g/L (lot 2), $1,20 \pm 0$ g/L (lot 3) et $1,08 \pm 0$ g/L (lot 4) ($p > 0,05$) (Figure 9). Alors que pour le cholestérol total, il y a une décroissance de leur valeur moyenne du lot témoin jusqu'au lot 4. Ces valeurs sont de $2,63 \pm 0,5$ g/L (lot témoin), de $1,98 \pm 0,2$ g/L (lot 2), de $1,69 \pm 0,2$ g/L (lot 3) et de $1,56 \pm 0,2$ g/L (lot 4) (Figure 10).

Quant aux paramètres rénaux, la valeur moyenne de l'urée chez les rats du lot 2 ($0,06 \pm 0$ mg/dL) a diminué par rapport à celle du témoin ($0,07 \pm 0$ mg/dL) tandis que celle du lot 3 ($0,07 \pm 0$ mg/dL) est sensiblement dans la même fourchette que le témoin et celle du lot 4 ($0,09 \pm 0$ mg/dL) a subi une légère augmentation comparativement au témoin (Figure 11). Aussi pour la créatinine, les valeurs moyennes du lot 2 et du lot 3 ont augmenté respectivement de $2,98 \pm 0,4$ et $3,88 \pm 0,1$ mg/dL en comparaison avec celle du témoin ($2,73 \pm 0,2$ mg/dL) tandis que celle du lot 4 ($2,47 \pm 0,4$ mg/dL) a été réduite (Figure 12). Cependant, la différence des valeurs de la créatinine et d'urée restent non significative.

Tableau 2: Composition phytochimique de l'extrait d'Asthpadose.

Composés recherchés	Réactions
Alcaloïdes	+
Flavonoïdes	+
Leuco anthocyanes	+
Anthocyanes	+
Tanins Catéchique	+
Tanins Galique	-
Terpènes et Stérols	-
Saponosides	-

+ : présence

- : absence

Tableau 3 : Teneur de l'Asthpadose en quelques composés chimiques.

Composés recherchés	Quantité
Anti oxydants	0,3929 ± 0,0001202
Polyphénols totaux	10,1676 ± 0,0001202
Flavonoïdes totaux	2,16667 ± 0,003333
Tanins totaux	7191,5 ± 0,06351

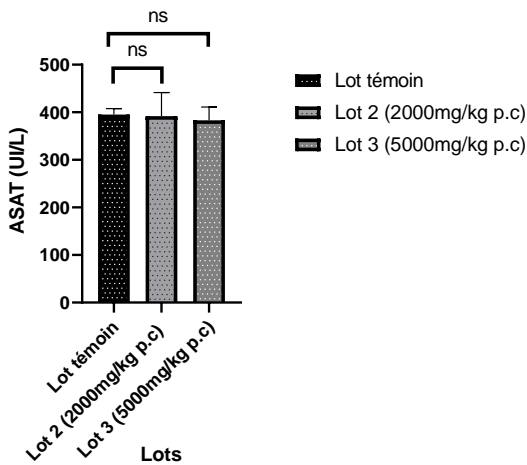


Figure 1 : Effet de l'Asthpadose sur l'Aspartate aminotransférase (ASAT) pendant 14 jours, pas de différence significative ($p > 0,05$).

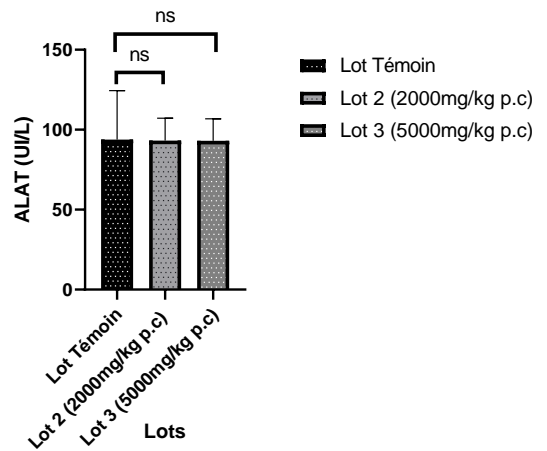


Figure 2 : Effet de l'Asthpadose sur l'Alanine aminotransférase (ALAT) pendant 14 jours, pas de différence significative ($p > 0,05$).

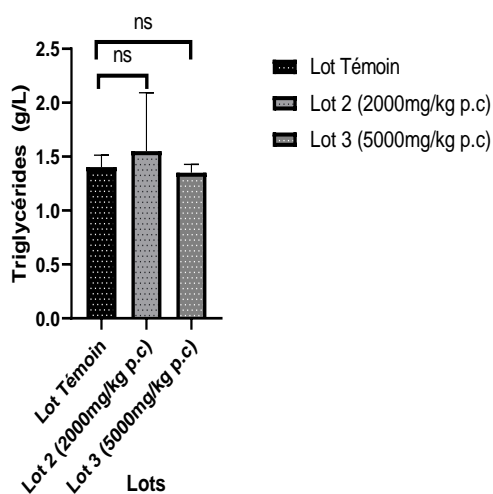


Figure 3 : Effet de l'Asthpadose sur les triglycérides pendant 14 jours, pas de différence significative ($p > 0,05$).

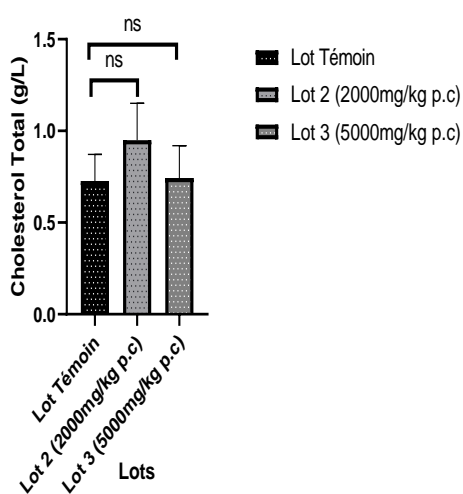


Figure 4 : Effet de l'Asthpadose sur les cholestérols totaux pendant 14 jours, pas de différence significative ($p > 0,05$).

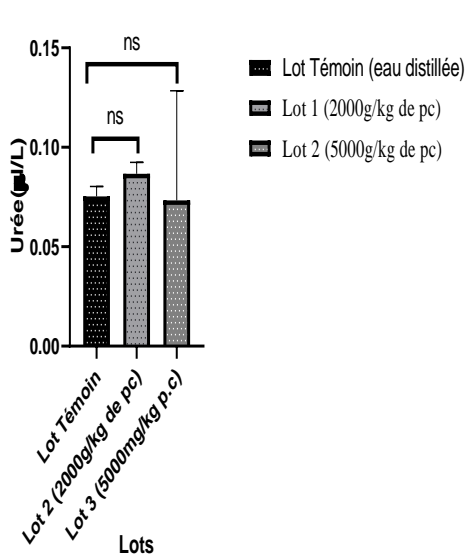


Figure 5 : Effet de l'Asthpadose sur l'urée pendant 14 jours, pas de différence significative ($p > 0,05$).

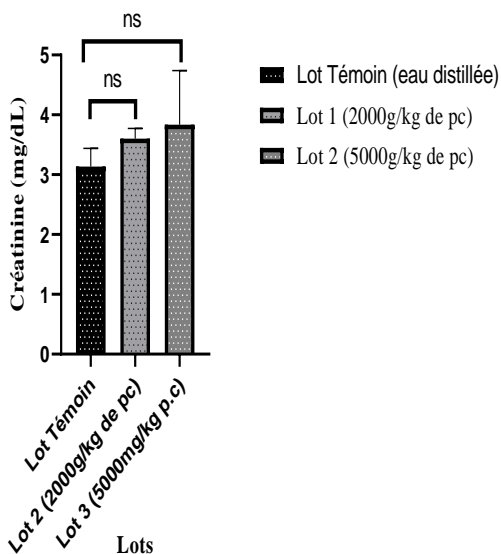


Figure 6 : Effet de l'Asthpadose sur la créatinine pendant 14 jours, pas de différence significative ($p > 0,05$).

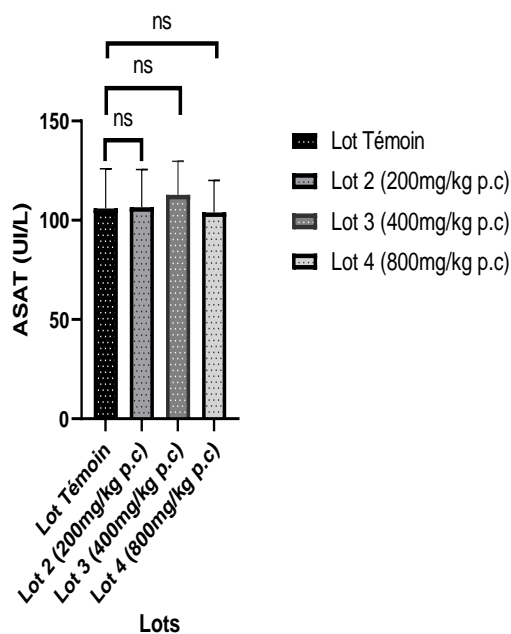


Figure 7 : Effet de l'Asthpadose sur l'Aspartate aminotransférase (ASAT) pendant 28 jours.

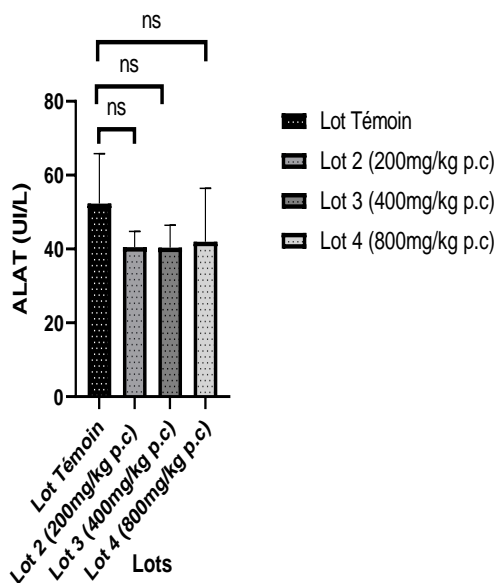


Figure 8 : Effet de l'Asthpadose sur l'Alanine aminotransférase (ALAT) pendant 28 jours.

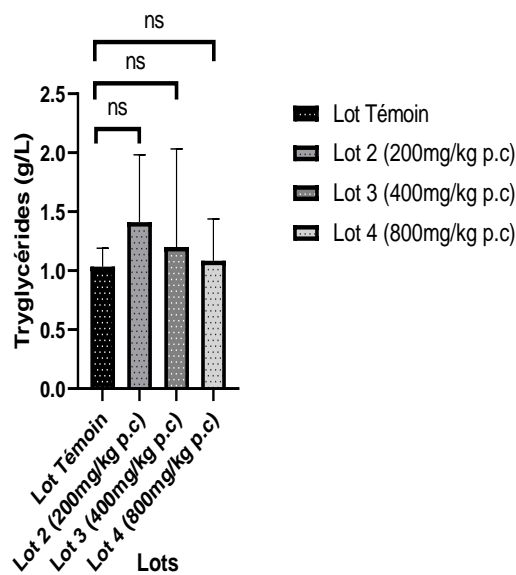


Figure 9 : Effet de l'Asthpadose sur les triglycérides pendant 28 jours, pas de différence significative ($p > 0,05$).

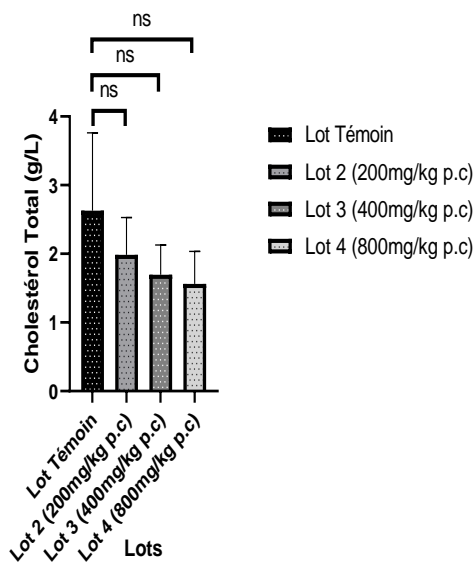


Figure 10 : Effet de l'Asthpadose sur les cholestérols totaux pendant 28 jours, pas de différence significative ($p > 0,05$).

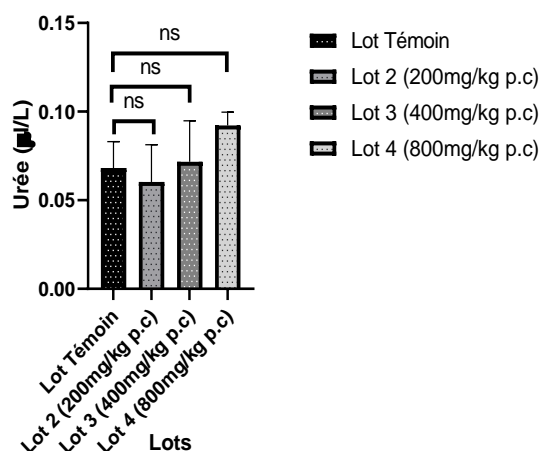


Figure 11 : Effet de l'Asthpadose sur l'urée pendant 28 jours, pas de différence significative ($p > 0,05$).

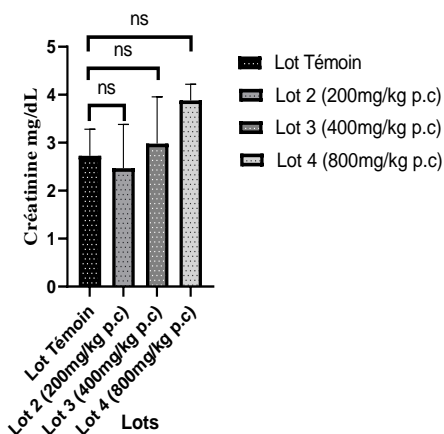


Figure 12 : Effet de l'Asthpadose sur la créatinine pendant 28 jours, pas de différence significative ($p > 0,05$).

DISCUSSION

L'étude qualitative de l'extrait aqueux de l'Asthpadose a permis de mettre en évidence la présence des alcaloïdes, des flavonoïdes, des polyphénols, des leucoanthocyanes, des anthocyanes et des tanins catéchiques. Tandis que l'étude quantitative a montré une faible teneur d'un certain nombre d'antioxydants avec un taux élevé de tanins, suivie de polyphénols totaux et de flavonoïdes totaux. Tous les composés chimiques mis en évidence dans l'extrait aqueux de l'Asthpadose lors de l'étude qualitative et quantitative possèdent tous des propriétés antioxydantes et pourrait donc justifier son utilisation traditionnelle et son efficacité dans le traitement de nombreuses maladies en particulier l'inflammation, la constipation, la toux, l'asthme, les allergies; les problèmes respiratoires et bronchiques (Yezza et Bouchama, 2014).

Selon Gowda et al., (2010), l'évaluation des fonctions hépatique et rénale est un élément très important pour apprécier la toxicité des médicaments et des extraits de plantes puisque l'élimination des substances dans l'organisme est liée principalement au foie et aux reins. De plus, selon Peirs (2005), les transaminases ou Amino-Transférases sont des enzymes tissulaires catalysant le transport de radicaux

alpha-aminés de l'alanine et l'acide aspartique à l'acide alpha-cétoglutarique. Les transaminases ALAT sont présentes dans le foie, mais aussi dans le muscle, quant aux ASAT, elles sont dans le rein, le pancréas, et d'autres tissus. Elles sont synthétisées au niveau du cytoplasme des cellules de ces organes et déchargées dans la circulation, lorsque ces cellules sont endommagées. Dans le cas de cette étude, l'extrait aqueux de l'Asthpadose à la dose unique de 2000 et 5000 mg/Kg p.c et aux doses quotidiennes de 200, 400, 800 mg/Kg p.c ne perturbent pas la fonction enzymatique (ALAT et ASAT) des rats traités. Ce résultat pourrait s'expliquer par le rôle hépato-protecteur des composés phénoliques et autres composés présents dans l'extrait aqueux de l'Asthpadose. La présence de ces composés pourrait conférer une activité antioxydante à ce phytomédicament. Cette étude est en harmonie avec les résultats de Kplé (2020) lors de l'évaluation des extraits de la recette de DZHm et de EZHm sur des rats. Selon Ozturk et al. (2009), les transaminases (ALAT et ASAT) augmenteraient en cas de myopathie, de rhabdomyolyse ou d'infarctus du myocarde alors que les ASAT particulièrement s'élèveraient en cas d'hémolyse. Aussi, selon Koné et al. (2009), le non perturbation des

transaminases (ALAT et ASAT) montrerait que le foie et les muscles n'ont pas été atteints. Enfin, Dzoyem et al. (2014) estiment que l'absence de variation des transaminases traduit l'intégrité du foie, des reins et du cœur (Layibo et al., 2023).

Selon Coulibaly et al. (2010), le cholestérol total et les triglycérides font partie des marqueurs des fonctions cardiaque et hépatique. Les résultats de cette étude lors de l'administration de l'extrait aqueux de l'Asthpadose de doses uniques de 2000 et de 5000 mg/Kg de p.c pendant 14 jours et celle des doses quotidiennes de 200, 400 et 800 mg/Kg de p.c durant 28 jours n'ont pas varié significativement en comparaison avec le témoin. Des résultats semblables ont été obtenus par Gbogbo et al. (2021) qui ont évalué de la toxicité d'un phytomédicament aphrodisiaque chez le rat. Ces pourraient révéler que l'extrait aqueux de l'Asthpadose sollicité n'a pas induit une hyperlipidémie sur ces organes. L'Asthpadose pourrait être sans danger pour l'organisme. Cette étude corrobore celle menée par Moriyama et al. (2003) qui ont montré que l'élévation significative du cholestérol total et des triglycérides induite par une substance active provoquerait une hyperlipidémie puis exposer à l'athérosclérose, au diabète, à l'hypertension et aux maladies hépatiques.

Selon Gnanamani et al. (2008), Mukinda et al. (2010) et Bohui (2020), la concentration d'urée et de créatinine constitue un important marqueur pour le diagnostic de la fonction rénale. Ainsi, cette étude a permis de remarquer que l'administration quotidienne des doses de 200, 400 et 800 mg/Kg de p.c de l'extrait aqueux de l'Asthpadose pendant 28 jours et celle unique des doses de 2000 et 5000 mg/Kg de p.c durant 14 jours n'ont pu avoir d'effets significatifs sur l'urée et la créatinine comparativement au témoin. Ces résultats indiqueraient que l'utilisation de l'extrait aqueux de l'Asthpadose n'a pu avoir d'effet néfaste sur la fonction rénale. Ils sont en conformité avec les résultats des travaux de Adanlemegbe et al. (2023) lors de l'étude de toxicité de l'extrait éthanolique de feuilles de *viscose Cléome* chez des Rats *Wistar*.

Conclusion

Cette étude a eu pour objectif général de valoriser une recette traditionnelle (Asthpadose) utilisée dans le traitement de l'asthme. L'étude phytochimique de cette recette a permis de mettre en évidence certains composés chimiques possédant des propriétés antioxydantes. L'administration de doses uniques et quotidiennes de la recette n'a pas modifié significativement les valeurs sériques de l'ensemble des paramètres biochimiques des rats sollicités. Ces paramètres biochimiques sont les marqueurs biologiques de certaines fonctions vitales telles que le foie, les reins et le cœur. Ces résultats montrent ainsi que la recette n'a pas endommagé ces organes vitaux. Ces résultats justifieraient leur utilisation en médecine traditionnelle.

CONFLIT D'INTERETS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

LGB, MG, et PAO ont réalisé l'étude expérimentale et ont soumis le projet d'article. BAAJA et GYY ont formaté le manuscrit sous tous les aspects selon les instructions de la revue.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le laboratoire d'Agrovalorisation de l'UFR Agroforesterie de l'Université Jean Lorougnon Guédé pour la mise à notre disposition du cadre de travail. Nous remercions également les tradipraticiens de Daloa (Côte d'Ivoire) pour avoir été collaboratifs en donnant leur phytomédicament pour la réalisation de ces travaux.

REFERENCES

- Adanlemegbe KMF, Evenamede KS, Idoh K, Kpegba K, Agbonon A. 2023. Toxicological study of the ethanolic extract of *Cleome viscosa* leaves in Wistar rats. *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, **17**(5): 1929-1938. DOI: <https://dx.doi.org/10.4314/ijbcs.v17i5.12>
- Bohui GSP. 2020. Optimisation de la préparation d'un médicament traditionnel

- à base de trois plantes (*Azadirachta indica*, *Cymbopogon citratus* et *Psidium guajava*) utilise dans le traitement du paludisme: évaluation physico-chimique, toxicologique et de l'activité antiplasmodiale. Thèse de Doctorat en Chimie des Substances Naturelles, Institut National Polytechnique Félix HOUPHOUËT-BOIGNY de Yamoussoukro, Côte d'Ivoire. p. 156
- Dinzedi MR. 2015. Activité antibactérienne des extraits de *Terminalia catappa* et *Thonningia sanguinea* sur *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* et *Staphylococcus aureus* multiresistances d'origine humaine. Thèse de Doctorat de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY, Abidjan, Côte d'Ivoire, p. 133
- Gbogbo M, Kouadio Ry, Aboli Ft, Kone M, Kporou Ek, Yapo P. 2021. Evaluation de la toxicité d'un aphrodisiaque ivoirien d'origine naturelle (aphro) chez le rat. *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, **15**(4): 1595-1604. DOI :10.4314/ijbcs.v15i4.23
- Gella FJ, Olivella T, Cruz PM, Moreno R, Durban R, Gomez JA. 1985. A simple procedure for routine determination of aspartate aminotransférase and alanine aminotransférase with pyridoxal phosphate. *Clinica Chimica Acta*, **153**: 241-247. DOI: 10.1016/0009-8981(85)90358-4
- Gnanamani A, Sudha M, Deepa G, Sudha M, Deivanai K, Sadulla S. 2008. Hematological and biochemical effects of polyphenolics in animal models. *Chemosphere*, **72**: 1321-1326. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2008.04.028
- Kandé B, Yao K, Allah KE, Koné MW. 2018. Enquête sur l'utilisation et l'effet des médicaments à base de plantes chez les patients hépatiques hospitalisés du Centre Hospitalier. *Journal of Applied Biosciences*, **130**: 13220-13231. DOI: 10.4314/jab.v130i1.9
- Kone M, Bleyere NM, Yapo AP, Vangah MO, Ehile EE, 2009. Evaluation de la toxicité d'un extrait aqueux de *Sacoglottis gabonensis* (Baille) Urban (Humiriaceae) chez les rongeurs, une plante utilisée dans le traitement de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire. *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, **3**(6): 1286-1296. DOI: <https://10.4314/ijbcs.v3i6.53147>
- Kple TKM. 2020. Activité anti drépanocytaire, investigations phytochimique et toxicologique de la combinaison de quelques plantes médicinales utilisées en Côte d'Ivoire pour la prise en charge de la drépanocytose. Thèse de Doctorat en Pharmacologie des Substances Naturelles, Université Felix Houphouët-Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire, p. 193.
- Kroa E, Diaby B, Niaré A, Traoré Y, Ahoussou EM, Yao GHA, Coulibaly GS, Kouassi D. 2014. Analyse de la collaboration entre médecines traditionnelle et moderne dans la région du Sud Bandama (Côte d'Ivoire). *Revue CAMES-Série Pharmacopée et Médecine Traditionnelle Africaine*, **17**(1): 21-27. DOI: <http://publication.lecames.org/index.php/pharm/article/view/237/137>
- Layibo Y, Magnang H, Dosseh K, Togbenou N, Kueviakoe Dmi. Agbonon A. 2023. Étude de la toxicité subaiguë hématologique et biochimique des extraits hydro-méthanoliques de *Ingofera pulchra* chez les rats Wistar. *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, **17**(6): 2181-2193. DOI: <https://dx.doi.org/10.4314/ijbcs.v17i6.4>
- Meena Ak, Yadav A, Rao MM. 2011. Ayurvedic uses and pharmacological activities of *Calotropis procera* Linn. *Asian Journal of traditional Médecine*, **6**(2): 45-53. DOI : <https://www.researchgate.net/publication/312372154>
- Moriyama H, Iizuka T, Nagai M, Miyataka H, Satoh T. 2003. Antiinflammatory activity of heat-treated *Cassia alata* leaf extract and its flavonoid glycoside. *Yakugaku Zasshi*, **123**(7): 607-611. DOI: <https://doi.org/10.1248/yakushi.123.607>
- Mukinda TJ, Syce AJ, Fisher D, Meyer XM. 2010. Effect of the Plant Matrix on the Uptake of Luteolin Derivatives-containing *Artemisia afra* Aqueous-extract in Caco-2 cells. *Journal of*

- Ethnopharmacology*, **130**: 439–449. DOI : 10.1016/j.jep.2010.05.058
- Nemlin GJ, Brunel JE. 1995. Fascicule de Travaux pratiques de matières médicales (3^{ème} année). Université National de Côte d'Ivoire, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. Ed. 1995-1996, 43p.
- OMS. 2002. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005. Organisation Mondiale de la Santé, Genève (Suisse) 118p. DOI : <https://iris.who.int/handle/10665/67313>
- Olson H, Betton G, Robinson D, Thomas K, Monro A, Kolaja G, Heller A. 2000. Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **32**(1): 56-67. DOI: 10.1006/rtp.2000.1399
- Ozturk F, Gul M, Ates B, Ozturk IC, Centin A, Vardi N, Otlu A, Yilmaz I. 2009. Protective effect of apricot (*Prunus armeniaca* L.) on hepatic steatosis and damage induced by carbon tetrachloride in Wistar rats. *British Journal of Nutrition*, **102**: 1767–1775. DOI : 10.1017/s0007114509991322
- Peirs C. 2005. Contribution à l'étude phytochimique de *Galega officinalis* L. (Fabaceae). Thèse de Doctorat en Pharmacognosie, Université de Lille (Lille, Toulouse), p. 150.
- Rartels H, Bohmer M. 1971. Eine mikromethode 7air kreatininbestimmung Micro-determination of Creatinine. *Clinica Chimica Acta*, **32** : 81-85. DOI : 10.1016/0009-8981(71)90467-0
- Siby S. 2008. Etude de la variation des paramètres biochimiques et hématologiques dans le district de Bamako. Thèse d'Etat en Médecine. Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, Université de Bamako, Mali, 77 p.
- Yayé YG, Kra AKM, Ackah JAAB, Djaman AJ. 2011. Evaluation de l'activité antifongique et essai de purification des principes actifs des extraits de *Terminalia mantaly* (h.perrier), une combretacée, sur la croissance *in vitro* de *Candida albicans*. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*, **80** : 953-964.
- Yezza S, Bouchama S. 2014. Index des métabolites secondaires végétaux. Licence des sciences de la nature et de la vie, Spécialité: Biochimie Fondamentale et Appliquée, 62 pages.
- Zaiter A. 2017. Étude de la phytochimie de 12 plantes de la région Lorraine en fonction de la granulométrie de poudres superfines. Thèse de Doctorat, Agronomie, Université de Lorraine, France, p. 150.
- Zirihi G, Kra AKM, Guede-Guina F. 2003. Évaluation de l'activité antifongique de *Microglossa pyrifolia* (Lamarck) O. Kantze (Asteracée) « PYMI » sur la croissance *in vitro* de *Candida albicans*. *Revue de Médecine et Pharmacie Afrique*, **17** : 11-18.

PUBLICATION 2

Baibo Guy Léonce, Ackah Jacques Auguste Alfred Bognan, Brahim Kouame Koffi Raoul,
Yaye Yapi Guillaume & Obouayeba Abba Pacôme. 2024

Anti-Inflammatory and antitussive activity of Asthpadose, a phytomedicine used in the treatment of asthma in Côte d'Ivoire.

Asian Journal of Research in Biochemistry, Volume 14, Issue 4, Page 49-59, Mai 2024; Article no. AJRB.117668, ISSN : 2582-0516



Anti-Inflammatory and Antitussive Activity of Asthpadose, a Phytomedicine used in the Treatment of Asthma in Côte d'Ivoire

Baibo Guy Léonce ^{a*},
Ackah Jacques Auguste Alfred Bognan ^a,
Brahima Kouame Koffi Raoul ^a, Yaye Yapi Guillaume ^a
and Obouayeba Abba Pacôme ^a

^a Department of Biochemistry-Microbiology, UFR Agroforestry, Jean Lorougnon Guédé University, Côte d'Ivoire.

Authors' contributions

This work was carried out in collaboration among all authors. Authors BGL and AJAAB initiated this work. Author BGL carried out the manipulations, the results and wrote the manuscript. Author AJAAB supervised the analysis of the results and the writing of the article. Authors BKKR, YYG and OAP participated in writing of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Article Information

DOI: <https://doi.org/10.9734/ajrb/2024/v14i4293>

Open Peer Review History:

This journal follows the Advanced Open Peer Review policy. Identity of the Reviewers, Editor(s) and additional Reviewers, peer review comments, different versions of the manuscript, comments of the editors, etc are available here: <https://www.sdiarticle5.com/review-history/117668>

Original Research Article

Received: 20/03/2024

Accepted: 23/05/2024

Published: 25/05/2024

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study is to contribute to the valorisation of an anti-asthmatic phytomedicine (Asthpadose) traditionally used in Côte d'Ivoire.

Aims: Evaluate antiasthma's activity of the aqueous extract of Asthpadose (EAA) was.

*Corresponding author: E-mail: baguyleonce@gmail.com;

Cite as: Léonce, B. G., Bognan, A. J. A. A., Raoul, B. K. K., Guillaume, Y. Y., & Pacôme, O. A. (2024). Anti-Inflammatory and Antitussive Activity of Asthpadose, a Phytomedicine used in the Treatment of Asthma in Côte d'Ivoire. *Asian Journal of Research in Biochemistry*, 14(4), 49–59. <https://doi.org/10.9734/ajrb/2024/v14i4293>

Methodology: The antiasthma's activity of the aqueous extract of Asthpadose (EAA) was evaluated by the determining of its anti-inflammatory activity using the carrageenan oedema induction method. This anti-asthmatic activity was also evaluated by its antitussive action on the frequency of cough induced in rats exposed to liquid ammonia.

Results: The results revealed that EAA showed a very significant strong anti-inflammatory activity with an oedema inhibition rate ranging from 34.29% to 70.95%. This activity was much better than that of diclofenac sodium (a reference molecule against inflammation) with an oedema inhibition rate ranging from 12.24% to 58.39%. As for its antitussive activity, the results also showed good antitussive activity of the extract. EAA presented a cough inhibition rate of 74.22% compared to 58.76% for dextrometaphan which is also a reference molecule against cough.

Conclusion: This observed activity could therefore justify the use of Asthpadose in the treatment of asthma which is a disease manifested by inflammation and cough. In view of the very promising results of this study, it would therefore be necessary to continue studies on this phytochemistry to understand its mechanism of action on asthma.

Keywords: Asthpadose; rats; dextromethorphan; sodium diclofenac; ammonia; carrageenan.

ABBREVIATIONS

EAA : *Extrait Aqueux d' Asthpadose*

DFS : *Diclofenac sodium*

ED : *Distilled water*

DMT : *Dextrometorphane*

1. INTRODUCTION

Inflammation is a defense mechanism of the body against attacks of physical, chemical, biological or infectious origin [1,2]. This protective immune response can sometimes be harmful, linked to the pathogen and its persistence, to abnormalities in the regulation and production of pro-inflammatory cells [2,3]. As for coughing, it represents a means of sudden expulsion of air coming from the lungs thanks to the contraction of the expiratory muscles in order to rid the respiratory tract of foreign bodies and excessive secretions. Coughing also represents a defense reaction of the body and protection of the lung, which takes over when the muco-ciliary system which lines the respiratory tree no longer plays its role. It is a reflex act following irritation of the respiratory tract, the pleura or the diaphragm, which allows bronchial secretions (mucus) or a foreign body to be evacuated [4-6]. Inflammation and cough also appear during an asthma manifestation [7,8]. Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways representing a global public health problem. This disease affects around 350 million people worldwide [9].

Asthpadose is a phytochemistry used in Côte d'Ivoire in the traditional treatment of asthma, allergy, liver disease and constipation.

The objective of this study is to evaluate the anti-asthmatic activity of Asthpadose. For the realization of this present project, a preparation of the aqueous extract was made from the Asthpadose recipe (Aqueous Asthpadose) then the anti-inflammatory and antitussive activities of Asthpadose were carried out on *Wistar* rats.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Materials

2.1.1 Plant material

The plant material is a recipe called Asthpadose. This recipe is composed only of different parts (leaves, stems, flowers and roots) of medicinal plants. The plants that make up this recipe were harvested in Daloa. They were dried separately away from the sun for 2 weeks then sprayed individually. The different powders were weighed in proportional quantities then mixed to form Asthpadose.

2.1.2 Animal material

The animal material used in this study consists of male and female white rats of the *Wistar* albino strain. These animals come from the animal facility of the laboratory of the UFR of Pharmaceutical and Biological Sciences of the Félix Houphouët Boigny University. These animals were acclimated to room temperature and fed twice a day with IVOGRAIN granules then hydrated with tap water. These adult male and female albino rats were aged 3 to 4 months and weighed between 120 and 190 g and were then used to study the anti-inflammatory and antitussive activity.

2.2 Methods

2.2.1 Preparing the extract

The Asthpadose powder was used to prepare the aqueous extract of Asthpadose (EAA) which was obtained after pulverizing the different plants that constitute it. These plants were first collected in Daloa. They were washed, dried separately out of the sun for 2 weeks then sprayed individually. These different plants were then weighed in proportional quantities and then mixed. The preparation of the extract used during this study (aqueous extract of Asthpadose) was obtained according to the method of Zirihi *and al.*, [10,11]. For this preparation, 100 g grams of powder from the Asthpadose recipe was macerated in a liter of distilled water then homogenized in a blender. The homogenate obtained was successively filtered twice on hydrophilic cotton then on Whatman No. 3 filter paper. The filtrate obtained was dehydrated using an oven at a temperature of 55°C for 3 days. The dry evaporate was recovered on the 4th day in the form of a brown paste and constituted the aqueous extract of Asthpadose (EAA).

2.2.2 Preparation of animals

The animals were chosen at random and then marked to allow individual identification. Then, they were kept in their cages for acclimatization to laboratory conditions for 7 days before the experiment.

2.2.3 Anti-inflammatory activity of Asthpadose aqueous extract (EAA)

The anti-inflammatory activity test was carried out according to the method of Winter *et al.* [2,12,13] with some modifications. It was carried out by induction of oedema in the right hind leg of the rat using carrageenan (1%). 30 rats weighing between 120 g and 190 g were fasted for 12 h. These rats were divided into 5 groups of 6 rats each. The diameter of the leg at time T0 of each animal was determined using a caliper. The rats were distributed as follows: batch 1 (control batch) received distilled water, batch 2 received distilled water at a dose of 1ml/100g bw. Rats from batch 3 (reference control) received Sodium Diclofenac (25 mg/kg bw). As for batches 4 and 5 (test batches), they received EAA at respective doses of 250 mg and 500 mg/kg bw 1 hour after administration of distilled water, Diclofenac and EAA by gavage,

the 1% carrageenan, was injected cutaneously into the plantar aponeurosis of the right hind paw of each rat at a volume of 0.1 ml. The evolution of the oedema of the right paw was then determined at 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, and 5 h [14] then the increase in oedema was assessed by determining the average percentage increase (%AUG) in the volume of the rat paw according to the formula:

$$\%AUG = ((V_t - V_0) / V_0) \times 100$$

% AUG: Percentage increase of the paw

V_t: Volume of the paw at time t

V₀: Initial volume of the paw [2,14]

The anti-inflammatory activity was finally evaluated by calculating the percentage of inhibition (% INH) of oedema according to the formula:

$$\%INH = ((\%AUG_{TM} - \%AUG_{TT}) / \%AUG_{TM}) \times 100$$

% INH: Percentage of oedema inhibition

%AUG_{TM}: percentage increase in cookies

%AUG_{TT}: percentage increase in Treaties [2,14]

2.2.4 Effect of Asthpadose extract on cough

The experiment was carried out according to the method described by [13,15,16] with some modifications. To make it, a grid under which a bowl has been placed will be placed in a cage. The grid served as a platform for the movement of animals exposed to the ammonia contained in the bowl. 3 mL of liquid ammonia (25% NH₄OH) are taken using a syringe then poured into the bowl. 30 seconds later, the animal was exposed to liquid ammonia for 2 minutes on this platform in the hermetically closed cage. The rat was taken out of this cage and placed in a second cage (observation cage). Each cough was detected by visual observation of the animal. The number of times the animal coughed was recorded over 5 minutes. Observation time was measured using a stopwatch.

2.2.4.1 Animal behavior

The detection of cough in animals placed in observation cages after exposure to liquid ammonia was described by Morice *et al.*, [13,17]. Cough was detected by the following symptoms: mouth opening, characteristic sound and postural changes (stretching of the front legs and forward stretching of the neck) accompanied by inhalation and exhalation.

2.2.4.2 Inhibition of cough frequency

The animals exposed to ammonia were randomly divided into 5 groups of 6 animals (3 males and 3 females). The animals from batch 1 (control batch) were untreated. The second batch (batch 2) received 1 mL/100 g bw of distilled water. As for batch 3 (reference control), the rats in this batch received Dextromethorphan (20 mg/kg bw). The rats in batches 4 and 5 received the Asthpadose extract at respective doses of 250 mg and 500 mg/kg of body weight with a quantity of 1 mL/100 g of body weight. The animals were then placed back in the cage. experiment (cage containing liquid ammonia 25 % NH₄OH) 1 hour after administration of extract and distilled water to be exposed again for 2 minutes. The number of coughs was again determined during the first 5 minutes.

The percentage of cough frequency was calculated by the following formula:

$$\% FT = (1 - T / C) \times 100$$

%FT: percentage of cough frequency

T: number of coughs recorded after treatment of animals with Asthpadose

DC: number of coughs emitted by the animals in the control batch (Lot 1) [13,18]

The percentage of cough inhibition was calculated by the following formula:

$$\% IT = (1 - Ta / Ca) \times 100$$

%IT: percentage of cough inhibition

Your: percentage of cough frequency of animals from batches treated with Asthpadose

That: Average diameter of the legs of animals from the control batch (Lot 1) [13,18]

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1 Results

3.1.1 Action of asthpadose on inflammation

3.1.1.1 Measurement of oedema induced by carrageenan

The EAA results on the increase in paw oedema in rats treated with carrageenan are recorded in Table 1. These results showed an increase in paw diameter (oedema) over time in control animals as well as those of treated animals. During this study, no side effects or mortality

were observed in rats given carrageenan by injection.

The diameter of the paw of batch 1 animals (control batch) and batch 2 (treated with 2 ml/100g of distilled water) gradually increased by 0.20 ± 0.0 cm for batch 1 and by 0.19 ± 0.0 cm for batch 2 from the first hour to reach a maximum diameter at the fifth hour with a diameter increase of 0.30 ± 0.03 cm for batch 1 and 0.25 ± 0.03 cm for batch 2 while the paw diameter of rats treated with sodium diclofenac reaches its maximum increase in the first hour 0.19 ± 0.03 cm then gradually decreases from the second hour to the fifth hour 0.14 ± 0.07 cm.

However, in rats from batch 4, the batch having received 250 mg/kg bw of EAA, the oedema reached its maximum in the first hour with an increase in diameter of more than 0.17 ± 0.02 cm then was reduced from the second hour with a diameter of 0.16 ± 0.01 cm to reach a constant diameter of edema which was 0.16 ± 0.07 cm from the fourth hour until the fifth hour.

As for the rats treated with the dose of 500 mg/kg bw of EAA (batch 5), the oedemas in these rats reached their maximum increase at the first hour 0.15 ± 0.0 cm then decreased gradually from the second hour to fifth hour 0.10 ± 0.06 cm.

3.1.1.2 Percentage increase in oedema

The percentages of increase in paw oedema in rats are represented by Fig. 1. Indeed, until the 5th hour, the smallest value of the rate of increase was obtained in rats from batch 5 (treated batch with the dose 500 mg/kg bw of EAA). This value was 2.96 %. The rate of increase of batch 5 is followed by that of batch 3 (batch treated with 25 mg/kg bw of sodium diclofenac) with a slightly higher rate of increase. This rate is also followed by that of batch 4 (batch treated with the dose 250 mg/kg bw of EAA) with respective values of 4.24% and 7.24%. As for batch 2, its rate of increase remains the highest with a rate of 10.19 compared to the control batch but lower than those treated with diclofenac and EAA. The percentages of increase in oedema in batches 1 and batch 2 were statistically identical to each other ($p > 0.05$). On the other hand, the percentage increases in batches 3, 4 and 5 were statistically identical but lower than those of the control (batch 1) and batch 2. This difference in frequency compared to the control is very significant ($p \leq 0.01$).

Table 1. Effect of asthpadosse extract on carrageenan-induced paw oedema

Treatment	0 hours	1 hour	2 hours	3 hours	4 hours	5 hours
Batch 1 (Control batch)	0	0.20 ± 0.0	0.24 ± 0.01	0.25 ± 0.06	0.28 ± 0.03	0.30 ± 0.03
Batch 2 (ED 2ml/100g)	0	0.190 ± 0.0	0.237 ± 0.04	0.25 ± 0.05	0.25 ± 0.03	0.25 ± 0.03
Batch3 (DFS 25)	0	0.19 ± 0.030	0.13 ± 0.027	0.13 ± 0.084	0.15 ± 0.072	0.14 ± 0.070
Batch4 (EA 250)	0	0.17 ± 0.02	0.16 ± 0.01	0.17 ± 0.06	0.16 ± 0.07	0.16 ± 0.02
Batch5 (EA 500)	0	0.15 ± 0.0	0.12 ± 0.05	0.12 ± 0.07	0.11 ± 0.07	0.10 ± 0.06

Batch 1: untreated control batch; batch 2 batch treated with distilled water; batch 3: batch treated with sodium diclofenac at a dose of 25 mg/kg bw; Batch 4 batch treated with Asthpadosse extract at a dose of 250 mg/kg bw; batch 5 batch treated with Asthpadosse extract at a dose of 500 mg/kg bw; ED: distilled water; DFS: diclofenac sodium; EA: Asthpadosse extract

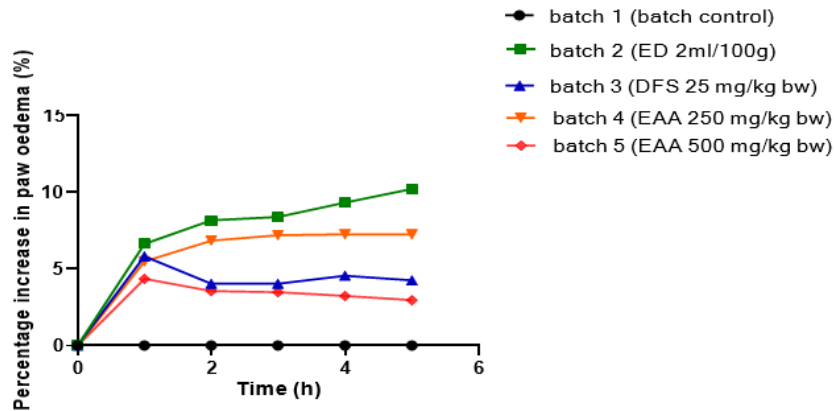


Fig. 1. Percentage increase in paw oedema induced by carrageenan

batch 1: untreated control batch; batch 2: batch treated with distilled water; batch 3: batch treated with sodium diclofenac at a dose of 25 mg/kg bw; batch 4: batch treated with Asthpadose extract at adose of 250 mg/kg bw; batch 5: batch treated with Asthpadose extract at a dose of 500 mg/kg bw; ED: distilled water; DFS: diclofenac sodium; EAA: Asthpadose extract

3.1.1.3 Percentage inhibition of edema

The percentages of inhibition of paw oedema in rats 1 hour after injection of carrageenan are presented in Fig. 2. This result revealed that from the first hour to the fifth hour, EAA at a dose of 500 mg /kg bw gave the highest percentage of inhibition of carrageenan-induced oedema with values of 34.29 % up to 70.95 %. This activity is followed by that of sodium diclofenac with a percentage of inhibition ranging from 12.24% to 58.39% then by EAA at

a dose of 250 mg/kg bw which presented an inhibition rate of 24.32 % to 55.64 %. The oedema inhibition percentages of batches 1 and 2 were statistically identical to each other ($p > 0.05$). Furthermore, those of batches 3, 4 and 5 were statistically identical ($p > 0.05$) but higher than those of the control (batch 1) and batch 2. This difference in frequency compared to the control was very significant ($p \leq 0.01$). At a dose of 500 mg/kg, EAA (unpurified extract) seemed to be more effective than sodium diclofenac, which is a reference molecule.

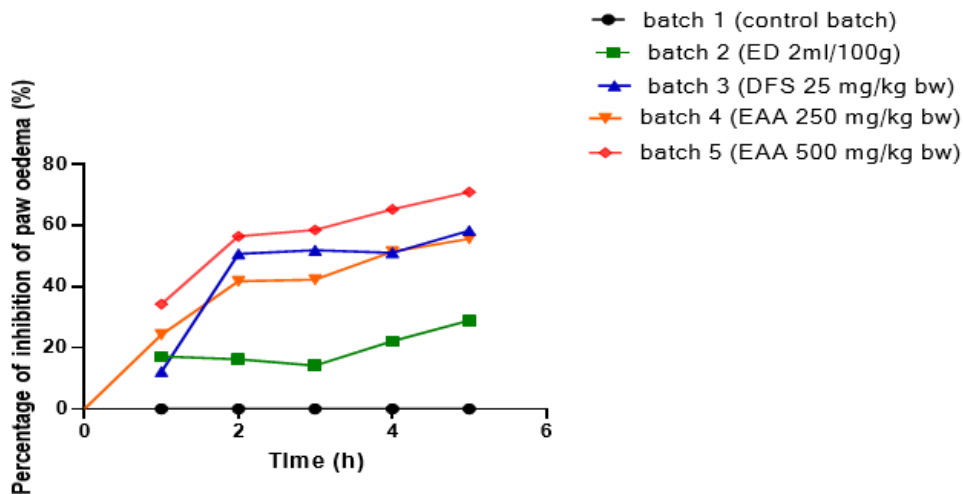


Fig. 2. Percentage of inhibition of paw oedema induced by carrageenan

Batch 1: untreated control batch; batch2: batch treated with distilled water; batch 3: batch treated with sodium diclofenac at a dose of 25 mg/kg bw; batch 4: batch treated with Asthpadose extract at a dose of 250 mg/kg bw; batch 5: batch treated with Asthpadose extract at a dose of 500 mg/kg bw; ED: distilled water; DFS: diclofenac sodium; EA: Asthpadose extract

3.1.2 Result of the action of asthpadose on cough

3.1.2.1 Influence of Asthpadose aqueous extract on the frequency of coughs caused by ammonia

The in vivo study of the effect of EAA on cough gave the results illustrated in Fig. 3. The results present the influence of EAA on the frequency of coughs caused by ammonia in rats. Untreated batch 1 indicated a cough frequency of 19.40 ± 0.93 . As for batch 2 (batch treated with distilled water), the frequency of coughing was 17.20 ± 0.86 ; while batch 3 which received 20 mg/kg bw

of dextromethorphan revealed a cough frequency of 8.0 ± 0.71 . The cough frequencies provided by the animals in batches 4 and 5 having received the respective doses of 250 and 500 mg/kg bw, were respectively 10.0 ± 1.41 and 5.0 ± 0.71 . The cough frequencies of batches 1 and batch 2 were statistically identical to each other ($p > 0.05$). Furthermore, the cough frequencies of batches 3, 4 and 5 were statistically identical ($p > 0.05$) but lower than those of the control (batch 1) and batch 2. This difference in frequency compared to the control was very significant ($p \leq 0.01$). However, the cough frequency value of batch 5 remained the lowest.

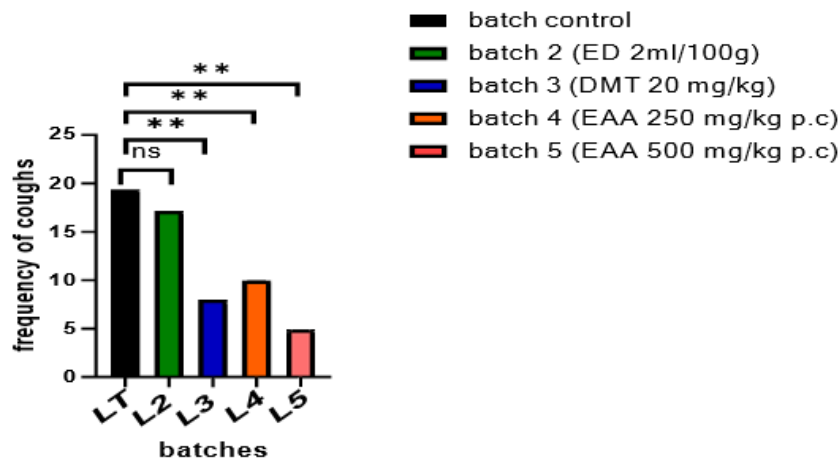


Fig. 3. Frequency of ammonia-induced cough

ED: distilled water; EAA: aqueous extract of Asthpadose; DMT: dextromethorphan L1: batch 1; L2: batch 2; L3: batch 3 L4: batch 4 and L5: batch 5 Values were expressed as means \pm SEM ($n = 6$). The mention ns and ** represents statistical significance. The urea values of the animals from the milked batches (L3, L4 and L5) compared to that of batch 1 were statistically very significant ($p \leq 0.01$).

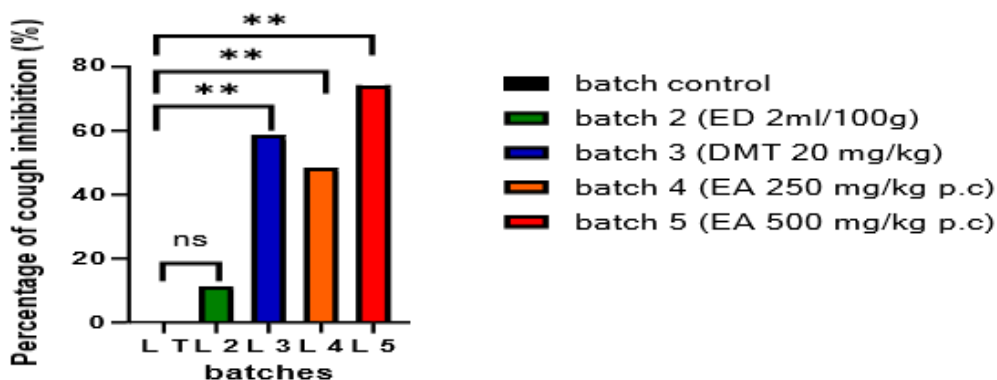


Fig. 4. Percentage of cough inhibition

ED: distilled water; EAA: aqueous extract of Asthpadose; DMT: dextromethorphan L1: batch 1; L2: batch 2; L3: batch 3 L4: batch 4; and L5: batch 5 Values were expressed as means \pm SEM ($n = 6$). The mention ns and ** represents statistical significance. The urea values of the animals from the milked batches (L3, L4 and L5) compared to that of batch 1 were statistically very significant ($p \leq 0.01$).

3.1.2.2 Cough inhibition percentage

The evaluation of the antitussive activity of EAA is represented by Fig. 4. The result obtained with the animals of batch 2 to which distilled water was administered was 11.34 %. While the cough inhibition percentage of batch 3, batch having received 20 mg/kg bw of dextromethorphan, was 58.76 %. As for that of batch 4 (lot which received a dose of 250 mg/kg bw of EAA), it was 48.45 %. Finally, batch 5 which received the 500 mg/kg bw dose of the same extract gave an inhibition percentage of 74.22 %. Comparison of cough inhibition percentages showed statistically identical inhibition percentages ($p > 0.05$) between batch 3, batch 4 and batch 5. However, comparing batch 3, batch 4 and batch 5 to the control batch, the difference in the percentage of inhibition was statistically very significant ($p \leq 0.01$). Generally speaking, the percentage of inhibition of EAA at the dose 500 mg/kg bw remained the highest followed by dextromethorphan which is a reference molecule at 20 mg./kg bw then EAA at the dose 250 mg/kg bw to finish with distilled water.

3.2 Discussion

Inflammation is a reaction phenomenon implemented by the organism whenever the integrity of its morphological and biological constants is threatened [19]. The injection of carrageenan into animals causes local inflammation caused by tissue damage which results from the action of the prostaglandins and histamine produced. These mediators increase the permeability of capillaries in the region. As a result, exudate escapes from the bloodstream into the interstitial space. This exudate is the cause of localized oedema, which in turn compresses the nerve endings and thus causes a sensation of pain [20,21]. Carrageenan-induced paw oedema occurs in two phases. A phase involving the release of pro-inflammatory compounds such as histamine, serotonin and kinins which takes place in the first hour ($T = 1$ h) and a late phase due to an increase in COX-2 and release of PGE2 manifesting after the first hour ($T > 1$ h) [22,23]. According to Ghedira [24], the reduction in oedema of the aqueous extract of *Asthpadose* could be explained by a probable blockade of the excitation of the nociceptive afferent nerve endings of the extract. The activity anti-inflammatories linked to the presence of flavonoids in *Asthpadosis* was shown by

Baumann *and al.*, in [25,26]. The aqueous extract of *asthpadose* acts on inflammation by reducing prostaglandin. This result could be justified by the study carried out by Morimoto *and al.*, [27] who showed that flavonoids acted on prostaglandins, which are involved in the final phase of acute inflammation and pain. Uguru [28] and Hajjaj [29] have shown the effect of flavonoids in inhibiting the synthesis of prostaglandins and the effect of tannins in inhibiting arachidonic acid from anti-inflammation.

The study of the antitussive activity of *Asthpadose* consisted of inducing a dry cough by exposing rats to the vapor of a liquid ammonia solution (NH₂OH, 25%) and treating them with different doses of EAA in comparison with dextromethorphan, a reference cough suppressant. Liquid ammonia is a cough inducer which causes a reduction in respiratory amplitudes, this is bronchoconstriction. [30]. Irritation of RARS (Rapidly Adapting Receptors or irritant receptors) [31] causes contractions of the intercostal muscles. This irritation would be due to the release of histamine and the formation of other mediators [31,32]. Histamine causes bronchoconstriction, vasodilation and increased capillary permeability [33]. During this study, a significant reduction in the number of coughs in animals was observed after treatment with dextromethorphan as well as aqueous extracts of *Asthpadose*. The aqueous extract of *Asthpadose* could therefore have an action on the central nervous system, particularly at the level of the brainstem since, according to studies carried out by Cantekin *and al.* [34] and Gavliakova *and al.* [35] dextromethorphan would have a central action on the central nervous system at the brainstem level. It stimulates mu and kappa opioid receptors by depolarization of the vagus nerve. This depolarization results in an increase in the cough threshold, leading to a reduction in cough frequency. The aqueous extract of *Asthpadose* therefore demonstrated potential antitussive power in vivo. Also, Smith [36] showed that dextromethorphan acts on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the central nervous system. These results would be comparable to those obtained in the study conducted by Jain *and al.* [18] on *Caesalpinia bonducella* in mice. These authors showed that extracts of this plant have antitussive activity. These results are also in agreement with those of Agnero [13] by evaluating the antitussive

activity of *chrysophyllum welwitschi* Engl. in rats and comparing it to that of dextromethorphan. Also, just like asthma, cough is caused by a stimulus and this stimulus would be inflammatory (allergens), mechanical, chemical (inhalation of gas, smoke) or thermal [37]. It is therefore probable that the aqueous extract of *Asthpadose* reduces the number of coughs by inhibiting either the inflammatory process or the nerve impulse responsible for triggering the cough [38]. Also, according to some researchers, cough is linked to mixed airway inflammation involving interactions between eosinophils and other cells such as neutrophils [39-42].

4. CONCLUSION

This study is part of the valorisation of medicinal plants and especially the search for new molecules from plant extracts. During this work, the aqueous extract of *Asthpadose* (EAA) used showed therapeutic action on inflammation and cough. Indeed, it would act on inflammation by inhibiting prostaglandins, histamine and arachidonic acid from inflammation. Also, its antitussive activity would be linked by its action on the central nervous system at the level of the brain stem. The beneficial effect of the *Asthpadose* tested would probably be attributable to the bioactive compounds it contains. These beneficial effects could also result from its combined action on prostaglandins, histamine and arachidonic acid in inflammation. However, additional studies will be necessary to understand the cellular and molecular mechanisms linked to these anti-inflammatory and antitussive activities.

ETHICAL APPROVAL

The study was approved by the Institutional Ethics Committee.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the Agrovalorization laboratory of the Agroforestry UFR of Jean Lorougnon Guédé University for providing us with the working framework. We also thank the traditional practitioners of Daloa (Côte d'Ivoire) for being collaborative in donating their phytomedicine for the completion of this work.

COMPETING INTERESTS

Authors have declared that no competing interests exist.

REFERENCES

1. Cheriti A, Rahmani S, Belboukhari N. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extraits aqueux de feuilles *Limoniastrum* feei (Plumbaginaceae). Algerian Journal of Arid Environment "AJAE". 2016;6(1):80-86.
2. Kouadio KJ, Ouattara-Soro FS, Abizi G, Zougrou NE, Kouakou KR, Begbin KE, Kplé TKM, Kablan KJJ, Koffi S. Activité anti-inflammatoire et études phytochimiques de l'extrait aqueux des écorces *Distemonanthus benthamianus* Baill. (Caesalpiniaceae Leguminosae - Caesalpinioideae). European Scientific Journal, ESJ. 2021;17(7):74.
3. Weill B, Bateux F, Dhainaut J. Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds, De Boeck, Université (Paris). 2003;12-23.
4. Debesse B, Rochemaure J. Dictionnaire de l'appareil respiratoire, CILF. Paris (France). 2008;336.
5. Dautzenberg B. Guide pratique de pneumologie. MMI. Paris (France). 2002; 336.
6. Aubaret C. La phytothérapie traditionnelle orientale et occidentale: convergences et différences dans le traitement de la toux. Thèse de Doctorat en Sciences Pharmaceutiques, Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France. 2015;87.
7. Viladomiu, M, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. Modulation of inflammation and immunity by dietary conjugated linoleic acid. European journal of pharmacology. 2016; 785:87-95.
8. Polverino M, Polverino F, Fasolino M, Andò F, Alfieri A, De Blasio F. Anatomy and neuropathophysiology of the cough reflex arc. Multidiscip Respir Med. 2012;7 (1):1-5.
9. Berthe W. Ecole d'asthme et d'allergie d'Abidjan: opinion des participants. Thèse de Doctorat en Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, UNIVERSITE DE BAMAKO, Mali. 2010;113.
10. Zirihi G, Kra AKM, Guede-Guina F. Évaluation de l'activité antifongique de *Microglossa pyrifolia* (Lamarck) O. Kuntze (Asteraceae) « PYMI » sur la croissance in vitro de *Candida albicans*. Revue de médecine et pharmacie Afrique; 2003.
11. Yayé YG, Kra AKM, Ackah JAAB, Djaman AJ. Evaluation de l'activité antifongique

- etessai de purification des principes actifs des extraits de Terminaliamantaly (h.perrier), une combretacée, sur la croissance in vitro de Candida albicans. Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège. 2011; 80:953-964.
12. Winter CA, Risley FA, Nuss OW. Carrageenin induced oedema in hand paw of the rat as assays anti-inflammatory drugs. Experimental Biology Medicine. 1962;111:544-547.
 13. Agnero SM. Evaluation des activités anti-inflammatoire, antitussive, analgésique et antipyrétique de chrysophyllumwelwitschiiEngl. chez le rat et la souris. Thèse de doctorat de l'Université Félix HOUPOUËT-BOIGNY, Spécialité Pharmacologie des Substances Naturelle. 2019;189.
 14. Anupama AS, Kishor NR, Rahul DK, Kanchan SM. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of Tamarindusindica seeds. International Journal of Pharmaceutical Sciences. 2012; 4(3):213-217.
 15. Xu SY, Bian RL, Chen X. PharmacologicalExperimentMethodology. People'sMedicalPublishing House, Beijing (China). 1991;1167.
 16. Yeo D, N'Guessan JD, Sea T, Coulibaly YA, Djaman AJ, Tako NA, Yavo JC, Guede- Guina F. Evaluation de l'activité antiasthmatique et antitussive de Combretum molle, plante medicinale de la pharmacopée ivoirienne. Phytotherapie. 2008;6(6):348-351.
 17. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J,Thompson R. Opiate therapy in chroniccough. Am JRespirCrit Care Med. 2007;175:312-315.
 18. Jain S, Barik R, Yadav N, Singh S. Evaluation of anti- tussiveactivity of leaves of Caesalpinia bonducella. In experimentally induced cough in mice. IJPSR. 2013;4(1):415-418
 19. Singla AK; Pathak K. Tropical anti-inflammatory effets of Euphobia prostrate on carrageenan-induced foot pat oedema in mice. Journal of Ethnopharmacology. 1990;29:291-2994.
 20. Devulder PY, Hatron E, Hachulla E. Physiologie de l'inflammation. Cedex, Paris (France). 2002;15.
 21. Rousselet MC, Vignaud JM, Hofman P, Chatelet FP. Inflammation et pathologieinflammatoire. Paris Maloine. 2005; 320-331.
 22. Niu X, Li Y, Li W, Hu U, Yao H, Li H; Mu Q. The anti-inflammatory effects of Caraganatangutica ethyl acetate extract. J Ethnopharmacol. 2014;152(1):99-105.
 23. Lee SA, Moon SM, Choi YH, Han SH, Park BR, Choi MS, Kim JS, Kim YH, Kim DK, Kim CS. Aqueous extract of Codium fragile suppressed inflammatory responses in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells and carrageenan-induced rats. Biomed Pharmacother. 2017; 93:1055-1064.
 24. Ghedira K. Les flavonoids: structure, propriétés biologiques, rôleprophylactique etemplois en thérapeutiques. Phytothérapie. 2005;4:162-169.
 25. Baumann K. Occupation alexposure to hexachlorocyclohexane. III. Neurophysiological findings and neuromuscular function in chronically exposed workers. International archives of occupational and environmenta lhealth. 1981;48:165-172.
 26. Emeraux E. Propriétés biologiques des flavonoïdes: étude bibliographique etévaluation de l'activité antioxydante. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université deLorraine, France. 2019;66.
 27. Morimoto A, Nakamori T, Watanabe T, Ono T; Murakami N. Pattern differences in experimental fevers induced by endotoxin, endogenous pyrogen, and prostaglandins. American Journal of Physiology. 1988;254:633-640.
 28. Uguru MO, Oluto PN; IOR D. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities and phytochemical screening of the leaves extract of Paulliniapinnata (Sapindaceae). Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2011;3(4):351-56.
 29. Hajjaj G. Screening phytochimique, etude toxicologique et valorisationpharmalogique de *matricariachamomilla* L. et de *l'ormenismixta* L. (asteraceae), rabat; 2017.
 30. Sanjay R, Dan VNJ, Beverly L; Mahdi M. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respiratory Medicine. 2021;9:763–72.
 31. Widdicombe JG. Nervous receptor in the trachea bronchial tree. Program. of Brain Research. 1989;67:49–64.

32. Yu J, Zhang JF, Robertts AM, Collins LC; Flether EC. Pulmonary rapidly adapting receptor stimulation does not increase airway resistance in anesrhetized rabbit. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1999;160:906-912.
33. Sudo T, Fumiaki H, Takashi N. Responses of trachea bronchial receptors to inhaled furosemide in anesthetized rats. American Journal of Respiration and Critical Care Medicine. 2000;162: 971-975.
34. Cantekin EI, Mandell EM, Bluestone CD. Lack of efficacy of a decongestant-antihistamine combination for otitis media with effusion ("secretory" otitis media) in children: results of a double-blind randomized trial. N Engl J Med. 1983; 308(6):297-301.
35. Gavliakova S, Biringeroza Z, Buday T, Brozmanova M, Calkovsky V, Poljacek I, Plevkova J. Antitussive effects of nasal thymol challenges in healthy volunteers. Respir Physiol Neurobiol. 2013;187(1): 104-107.
36. Smith JA, Woodcock A. Chronic cough. The New England journal of medicine. 2016;375:1544-1551.
37. Charpin D. Définition et épidémiologie de l'asthme. Poumon - plèvre - médiastin, EMC, Paris (France). 1984; 6039.
38. Harborne AJ. Phytochemical methods a guide to modern techniques of plant analysis. Springer Dordrecht, 3eme édition, Dordrecht (Pays- Bas). 1998;302.
39. Niimi A, Torrego A, Nicholson AG, Cosio BG, Oates TB, Chung KF. Nature of airway inflammation and remodeling in chroniccough. The Journal of allergy and clinicalimmunology. 2005;116:565-570.
40. Cepuc IA. La modulation du réflexe de toux par l'exercice chez le lapin sensibilise a l'ovalbumine. Thèse de doctorat de l'Université de Lorraine, Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement). 2017;120.
41. Adesina SK, Johnny II, Olayiwola G. Plants in Respiratory Disorders II- Antitussives, A Review. J. Pharm. Res. Int. [Internet]. 2017 May 5 [cited 2024 May 15];16(3): 1-21. Available:https://journaljpri.com/index.php/JPRI/article/view/219
42. Gandhi GR, de Sousa Leao GC, da Silva Calisto VK, Vasconcelos AB, Almeida ML, Quintans JD, Barreto E, Narain N, Júnior LJ, Gurgel RQ. Modulation of interleukin expression by medicinal plants and their secondary metabolites: a systematic review on anti-asthmatic and immunopharmacological mechanisms. Phytomedicine. 2020;70:153229.

© Copyright (2024): Author(s). The licensee is the journal publisher. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Peer-review history:

The peer review history for this paper can be accessed here:
<https://www.sdiarticle5.com/review-history/117668>

RESUME

Asthpadose, remède naturel à base de plantes est un phytomédicament utilisé dans le traitement traditionnel de l'asthme en Côte d'Ivoire. Ce remède est utilisé aussi dans le traitement des maladies allergiques, de la constipation et du foie. Malheureusement, des bases scientifiques concernant son innocuité sont méconnues. L'objectif général de ce travail était de valoriser l'utilisation de l'Asthpadose dans le traitement de l'asthme. L'extrait aqueux de l'Asthpadose (EAA) a été obtenu par homogénéisation de la poudre végétale et séché à l'étuve. Puis les composés chimiques présents dans cet extrait ont été mis en évidence. Ensuite, les tests de toxicité aiguë et subaiguë ont été réalisés chez les rats. Concernant l'activité antiasthmatique de l'EAA, elle a été effectuée par la détermination de son activité anti-inflammatoire grâce à la méthode d'induction de l'œdème par la carraghénine. Cette activité antiasthmatique a aussi été évaluée par son action antitussive sur la fréquence de toux induite chez des rats exposés à l'ammoniaque. Les résultats obtenus ont révélé la présence de composés chimiques bioactifs (flavonoïdes, alcaloïdes, tanins catéchiques, anthocynes et leucoanthocynes) dans ce phytomédicament. De plus, ils ont révélé que jusqu'à la prise unique de 5000 mg / kg de p.c et quotidiennes plus de 800 mg / kg de p.c de l'extrait n'ont pas modifié significativement les paramètres biochimiques (ASAT, ALAT, cholestérol total, triglycérides, Urée et Créatinine) chez les animaux traités par rapport aux témoins. Ces résultats montrent que l'Asthpadose n'a entraîné aucun dommage des paramètres vitaux (foie, reins et cœur) durant la période d'étude aux doses étudiées. Concernant son efficacité, l'Asthpadose s'est révélé plus actif sur les œdèmes induits par l'inflammation que le diclofénac de sodium (molécule de référence anti-inflammatoire) à la dose 500 mg / kg de p.c. Aussi cet extrait s'est révélé plus efficace que le dextrométhorphan (molécule de référence antitussive) sur la toux par la réduction de la fréquence à la dose 500 mg / kg de p.c.

Mots clés : Asthpadose, extraits aqueux, Toxicité, dextrométhorphan, dichlofénac de sodium

SUMMARY

Asthpadose, a natural herbal remedy, is a phytomedicine used in the traditional treatment of asthma in Côte d'Ivoire. It is also used to treat allergic diseases, constipation and liver problems. Unfortunately, the scientific basis for its safety is unknown. The general aim of this work was to develop the use of Asthpadose in the treatment of asthma. The aqueous extract of Asthpadose (EAA) was obtained by homogenizing the plant powder and oven-drying it. The chemical compounds present in this extract were then identified. Acute and sub-acute toxicity tests were then carried out in rats. The anti-asthmatic activity of EAA was determined by determining its anti-inflammatory activity using the carrageenan edema induction method. This antiasthmatic activity was also assessed by its antitussive action on cough frequency induced in rats exposed to ammonia. Results revealed the presence of bioactive chemical compounds (flavonoids, alkaloids, catechic tannins, anthocynes and leucoanthocynes) in this phytomedicine. Furthermore, they revealed that up to single doses of 5000 mg / kg b.w. and daily doses of over 800 mg / kg b.w. of the extract did not significantly alter biochemical parameters (AST, ALAT, total cholesterol, triglycerides, urea and creatinine) in treated animals compared with controls. These results show that Asthpadose did not cause any damage to vital parameters (liver, kidneys and heart) during the study period at the doses studied. In terms of efficacy, Asthpadose proved more active on inflammation-induced edema than sodium diclofenac (the reference anti-inflammatory molecule) at a dose of 500 mg/kg bw. The extract was also more effective than dextromethorphan (the reference cough suppressant) in reducing cough frequency at a dose of 500 mg / kg bw.

Key words : Asthpadosis, aqueous extracts, toxicity, dextromethorphan, dichlofenac sodium.