

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I
ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE
DÉPARTEMENT DES SCIENCES
BIOLOGIQUES



THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I
HIGHER TEACHERS' TRAINING
COLLEGE
DEPARTMENT OF BIOLOGICAL
SCIENCES

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE ANIMALE

**PROPRIÉTÉS ANALGÉSIIQUES ET NON-
ULCÉROGÉNIQUES DE L'EXTRAIT AQUEUX DES
ÉCORCES DU TRONC DE *Morinda lucida*
(*Rubiaceae*) CHEZ LA SOURIS**

Mémoire présenté et soutenu en vue de l'obtention du Diplôme de Professeur De
l'Enseignement Secondaire De Deuxième Grade (Di.P.E.S. II)

Par

MALEPA MEDA Ginette Blanche

Matricule : CM04-07SCI0087

Maître en Science

Option Physiologie Animale

Devant le jury composé de

Président du jury : **NKENFOU Céline, Maître de Conférences**

Rapporteur : **MEZUI Christophe, Chargé de Cours**

Examineur : **MANDOB Damaris, Chargé de Cours**

Année académique 2015/2016

DÉDICACE

A mes parents

MEDA Augustin et NITCHEU Madeleine

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent d'abord au Seigneur Dieu pour m'avoir donné l'intelligence et avoir permis que j'arrive jusqu'au bout de ce travail malgré les difficultés et les obstacles rencontrés.

Un remerciement spécial au **Dr MEZUI Christophe** d'avoir accepté de diriger ce travail, de m'avoir fait confiance et d'avoir toujours été à notre écoute et à notre disposition.

Sincère remerciement :

Au **Pr SONKE Bonaventure**, Chef de Département des Sciences Biologiques à l'École Normale Supérieure de l'université de Yaoundé I, pour ses nombreux conseils.

A tous les Enseignants du département des Sciences Biologiques de l'École Normale Supérieure de Yaoundé I pour leur écoute, leur soutien et leur encouragement.

A tous mes camarades de promotion et particulièrement à **TCHINDA Serges, KETCHIEMO Franklin, NOUGAN Nadine, NZOGANG Lestly, CHEMOE Danika, SAMA Grace** pour leur assistance pendant les manipulations.

A **M. NDEMEZO'O NKOUNA** qui nous a fourni le matériel végétal.

A tous mes frères et sœurs, plus particulièrement **DJEUMENI Pélagie, KAMENI Chamberlin, TOUOLA Francis et FOFTE Serge**, pour leur soutien tant financière que morale, leurs encouragements, leur amour et la chaleur familiale, choses sans lesquelles ce travail n'aurait certainement pas été mené jusqu'à son terme.

A mes cousins et oncles messieurs **TOUOLA François, FOFTE Léopold, WONTCHEU Louis** pour leurs précieux conseils et pour leur aide.

A **TAMO Wilfred** pour son aide, ses encouragements, sa présence, son amour et son soutien inconditionnel.

A mes amis **NONO Pamela, GODWE Prosper, DJIPAB Christian et DJIPAB Danielle** pour l'amitié, l'entraide, la complicité, la solidarité et la chaleur fraternelle qui ont toujours régné au milieu de nous.

Et enfin à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

SOMMAIRE

| | |
|---|------|
| DÉDICACE..... | i |
| REMERCIEMENTS | ii |
| SOMMAIRE | iii |
| LISTE DES FIGURES | vi |
| LISTE DES TABLEAUX..... | vii |
| LISTE DES ABREVIATIONS | viii |
| ABSTRACT | ix |
| INTRODUCTION GÉNÉRALE..... | 1 |
| Chapitre I : RÉVUE DE LA LITTÉRATURE..... | 3 |
| I.1. DOULEUR..... | 3 |
| I.1.1. Types de douleur..... | 3 |
| I.1.2. Récepteurs de la douleur | 4 |
| I.1.2.1. Récepteurs pro-algiques | 5 |
| I.1.2.2. Récepteurs analgésiques..... | 6 |
| I.1.3. Médiateurs de la douleur..... | 8 |
| I.1.4. Mécanisme de la douleur | 10 |
| I.1.4.1. Fibres afférentes primaires (proto-neurones) | 10 |
| I.1.4.2. De la moelle épinière au thalamus (Deutoneurone) | 11 |
| I.1.4.3. Du thalamus au cortex (le troisième neurone) | 12 |
| I.1.5. Contrôle de la douleur..... | 13 |
| I.1.5.1. Mécanismes spinaux: théorie du portillon | 13 |
| I.1.5.2. Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN)..... | 14 |
| I.1.5.3. Contrôle des centres supérieurs..... | 14 |
| I.1.6. Évaluation de la douleur | 14 |
| I.1.6.1. Autoévaluation | 15 |
| I.1.6.2. Hétéro-évaluation | 15 |
| I.1.7. Traitement de la douleur | 16 |
| I.1.7.1. Traitement médicamenteux | 16 |
| I.1.7.2. Traitement non médicamenteux | 16 |
| I.2. ANTIINFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS ET ULCÉRES GASTRIQUES... 17 | |
| I.2.1. Anatomie et physiologie de l'estomac | 17 |

| | | |
|--|--|----|
| I.2.2. | Définition de l'ulcère | 21 |
| I.2.3. | Ulcère gastrique lié aux AINS | 22 |
| I.2.4. | Complications des ulcères gastriques | 23 |
| I.2.5. | Traitement des ulcères gastriques | 23 |
| I.2.5.1. | Traitement médical..... | 23 |
| I.2.5.2. | Traitement chirurgical | 23 |
| I.2.5.3. | Phytothérapie..... | 24 |
| I.3. | <i>Morinda lucida</i> | 24 |
| I.3.1. | Position systématique..... | 24 |
| I.3.2. | Botanique et écologie..... | 24 |
| I.3.3. | Usages en médecine traditionnelle..... | 25 |
| I.3.4. | Vertus pharmacologiques..... | 26 |
| I.3.5. | Phytochimie | 26 |
| Chapitre II : MATÉRIEL ET MÉTHODES | | 27 |
| II.1. | MATÉRIEL VÉGÉTAL | 27 |
| II.2. | MATÉRIEL ANIMAL..... | 27 |
| II.3. | PRÉPARATION DES SOLUTIONS..... | 28 |
| II.3.1.1. | NaCl 0,9% | 28 |
| II.3.1.2. | Acide acétique 0,6% | 28 |
| II.3.1.3. | Formaldéhyde 2% et 2,5% | 28 |
| II.3.1.4. | Indométacine 2 mg/mL..... | 28 |
| II.4. | TESTS PHARMACOLOGIQUES | 28 |
| II.4.1. | Tests analgésiques..... | 28 |
| II.4.1.1. | Induction de la douleur par l'acide acétique..... | 29 |
| II.4.1.2. | Induction de la douleur par le formaldéhyde..... | 29 |
| II.4.2. | Test ulcérogénique | 30 |
| II.4.2.1. | Surface ulcérée | 30 |
| II.4.2.2. | Indice d'ulcère | 31 |
| II.4.2.3. | Masse du mucus..... | 31 |
| II.5. | ANALYSES STATISTIQUES | 31 |
| Chapitre III : RÉSULTATS ET DISCUSSION | | 32 |
| III.1. | RÉSULTATS..... | 32 |
| III.1.1. | Effet de l'extrait aqueux des écorces du tronc de <i>Morinda lucida</i> sur la douleur induite par l'acide acétique..... | 32 |

| | |
|--|----|
| III.1.2. Effet de l'extrait aqueux des écorces du tronc de <i>Morinda lucida</i> sur la douleur induite par le formaldéhyde | 32 |
| III.1.3. Effet de l'extrait de <i>Morinda lucida</i> sur la muqueuse stomacale | 33 |
| III.1.4. Effet de l'extrait aqueux des écorces du tronc de <i>Morinda lucida</i> sur l'indice d'ulcération et la surface ulcérée | 34 |
| III.1.5. Effet de l'extrait aqueux des écorces du tronc de <i>Morinda lucida</i> sur la sécrétion de mucus | 35 |
| III.2. DISCUSSION..... | 35 |
| Chapitre IV : IMPLICATION DU SUJET SUR LE SYSTÈME ÉDUCATIF..... | 38 |
| CONCLUSION ET PERSPECTIVES | 45 |
| BIBLIOGRAPHIE | 46 |
| ANNEXES | |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1. Genèse neurochimique de la douleur périphérique..... | 10 |
| Figure 2. Voies de la douleur | 13 |
| Figure 3. Théorie de la porte de Melzack et Wall | 14 |
| Figure 4. Contrôles de la douleur | 15 |
| Figure 5. Coupe longitudinale de l'estomac..... | 18 |
| Figure 6. Mécanisme de sécrétion de l'acide chlorhydrique..... | 19 |
| Figure 7. Stimulation de la sécrétion gastrique | 20 |
| Figure 8. Premières causes de décès aux Etats Unis d'Amérique en 1997 | 22 |
| Figure 9. <i>Morinda lucida</i> | 25 |
| Figure 10. Préparation de l'extrait aqueux | 27 |
| Figure 11. Effet de l'extrait sur le nombre de contractions abdominales après injection de l'acide acétique | 32 |
| Figure 12. Effet de l'extrait de <i>Morinda lucida</i> sur le temps de léchage et de soulèvement de la patte chez les souris ayant reçu une injection sous plantaire de formaldéhyde. | 33 |
| Figure 13. Effets des différents traitements sur la muqueuse stomacale | 34 |
| Figure 14. Effet de l'extrait de <i>Morinda lucida</i> sur la masse du mucus | 35 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1. Traitement de la douleur selon l'OMS à partir de l'échelle visuelle analogue | 16 |
| Tableau 2. Noms africains de <i>Morinda lucida</i> | 26 |
| Tableau 3. Phytochimie de <i>Morinda lucida</i> | 26 |
| Tableau 4. Scores attribués aux ulcères aigus | 31 |
| Tableau 5. Effet de l'extrait aqueux des écorces du tronc de <i>Morinda lucida</i> sur l'indice d'ulcération et la surface ulcérée. | 34 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAE : Acide aminé excitateur

AINS : Anti-inflammatoires non-stéroïdiens

AMPA : Récepteurs à l'alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone propionate

ASIC : Canaux ioniques sensibles à l'acidité

ATP : Adénosine Triphosphate

BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau

CGRP : Peptide lié au gène de la calcitonine

COX : Cyclooxygénase

ESM : Erreur standard sur la moyenne

GABA : Acide gamma amino-butérique

GDNF : Facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales

IL : Interleukine

NGF : Facteur nerveux de croissance

NMDA : Récepteurs au N-méthyl-D-aspartate

NO : Monoxyde d'azote

PG : Prostaglandine

SP : Substance P

TNF- α : Tumor necrosing factor α (Facteur de nécrose tumorale- α)

UG : Ulcère gastrique

ABSTRACT

Morinda lucida (root, leaves and bark stem) is a plant widely used in traditional medicine in Africa, particularly in Cameroon for the treatment of dysmenorrhea, gastric ulcer, rheumatic and throat pains (inflammation of tonsil). The aim of this study was evaluated the analgesic and ulcerogenesis effects of the aqueous extract of the stem bark *Morinda lucida* in mice. The effects of the aqueous extract of the stem bark of *Morinda lucida* were tested on models of acute pain induced by acetic acid (0.6%) and formalin (2.5%) in mouse fasted since 12 hours. The ulcerogenic effect of this plant was evaluated by administration of different doses of the aqueous extract to mouse fasted since 48 hours. For each test, 30 mouse was used and divided into 5 groups of 6 animals (3 males and 3 females): one negative control group receiving distilled water; one positive control receiving indomethacin (50 mg/kg); 3 experimental groups receiving the aqueous extract at doses of 100; 200 and 400 mg/kg. The oral administration of aqueous extract of *Morinda lucida* significantly ($***p<0.001$) dose dependently reduced the number of abdominal constrictions induced by injection of acetic acid. A maximum inhibition of 80.20% was obtained at the dose of 400 mg/kg. Also, this extract significantly and dose dependently inhibited both phases ($*p<0.05$; $***p<0.001$) of pain induced by formalin injection; the first phase was reduced up to 53.7% while the second phase was reduced up to 75.88%. The oral administration of the aqueous extract of this plant doesn't caused gastric ulcer. On the contrary, it significantly ($*p<0.05$; $**p<0.01$) and dose dependently stimulated the mucus secretion. In sum, the aqueous extract of stem bark of *Morinda ludica* possesses analgesic (central and peripheral) and non-ulcerogenic properties.

Key words: *Morinda lucida*, aqueous extract, pain, ulcer, mucus.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'Association Internationale pour l'étude de la douleur (IASP : International Association for the Study of Pain) en 1979, définit la douleur comme étant une «expérience sensorielle ou émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle qui provoque des réactions motrices et végétatives protectrices, conduisant à la modification du comportement de l'individu». Si la douleur aiguë est un signal d'alarme qui permet à l'individu de se soustraire de la source de la douleur (stimulus), la douleur chronique elle est une maladie grave invalidante très souvent associée à d'autres pathologies telles l'arthrose, le rhumatisme, le cancer et bien d'autres. Les conséquences de la douleur chronique sont très nombreuses, tant sur le plan organique que psychologique, avec une modification comportementale pouvant aller jusqu'à l'anxiodépression et un risque suicidaire accru (Michael *et al.* 2004). Elle est de plus en plus élevée dans le monde en raison de ses causes multiples. En effet, selon Stucky *et al.* en 2001, plus du tiers de la population mondiale souffre de douleur chronique.

La prévalence mensuelle de la douleur tout genre confondu est de 72,40% en Angleterre (Thomas *et al.* 2004). D'après Jain *et al.* en 2002, chaque individu souffre de la douleur au moins une fois à un moment de sa vie. La douleur est alors un mal qui touche toute la population mondiale et constitue donc un problème d'importance majeure pour les scientifiques de la santé. Considérant la prévalence sans cesse croissante, les difficultés dans la prise en charge et les conséquences nombreuses de la douleur, cette pathologie nécessite une attention particulière et un traitement efficace pour éviter d'éventuelles complications.

Cependant, la plupart des produits pharmaceutiques utilisés dans le traitement de la douleur possèdent de nombreux effets secondaires et certains d'entre eux sont d'ailleurs relativement peu accessibles pour toutes les couches de la société. En effet, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, tels que l'indométacine, l'ibuprofène) demeurent la classe thérapeutique la plus utilisée dans le monde pour le traitement de la douleur et de l'inflammation. Ils sont utilisés dans le cadre de la prescription médicale ou de celui de l'automédication, en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques ou antalgiques et même inhibitrices de l'agrégation plaquettaire (Kabamba *et al.* 2014). Cependant, ces AINS sont responsables d'une mortalité importante générée principalement par leurs effets indésirables digestifs sévères (Keita 2005). Il est donc indispensable de trouver de nouveaux médicaments disponibles, moins coûteux, plus efficaces et dépourvus le plus possible d'effets secondaires.

La médecine traditionnelle intervient à ce niveau. Elle constitue le premier recours pour les soins de santé primaire, car environ 80% de la population dans les pays en développement

est tourné vers la médecine traditionnelle, dans laquelle 85% des traitements impliquent l'usage des extraits de plantes (Farnsworth 1999). Les plantes constituent donc une source potentielle des principes actifs pouvant aboutir à la mise sur pied de nouveaux médicaments. D'ailleurs, 25 à 30% des produits pharmaceutiques sont d'origine naturelle (Capasso 2007).

Les plantes comme *Morinda lucida* utilisées en médecine traditionnelle dans le traitement des douleurs et des ulcères gastriques pourraient aider dans la prise en charge des patients. L'écorce de *Morinda lucida* posséderait des effets analgésiques sans effets néfastes sur la muqueuse gastrique.

L'objectif général de ce travail était d'évaluer les effets analgésiques et non-ulcérogènes de l'extrait aqueux de l'écorce de *Morinda lucida* chez la souris.

Plus spécifiquement, il était question de:

- évaluer l'activité analgésique de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Morinda lucida* ;
- localiser le site d'action de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Morinda lucida*;
- évaluer les effets de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Morinda lucida* sur la muqueuse gastrique ;
- évaluer les effets de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Morinda lucida* sur la barrière muco-bicarbonée.

Pour atteindre ces objectifs, ce travail est structuré comme suit:

- le chapitre I présente une revue de littérature autour du centre d'intérêt du sujet ;
- le chapitre II décrit le matériel et les méthodes utilisés pour mener à bien le travail ;
- le chapitre III est consacré aux résultats obtenus et à la discussion de ces résultats ;
- le chapitre IV montre l'implication sur le système éducatif du sujet.

Le mémoire s'achève par une conclusion et des perspectives.

Chapitre I

RÉVUE DE LA LITTÉRATURE

I.1. DOULEUR

La douleur a d'abord un sens positif dans ce sens qu'elle informe au corps de ce qui se passe, de ce qui « fait mal », c'est-à-dire de ce qui nuit au corps. Sans cette information capitale, le corps ne saurait pas dans quel état il se trouve. C'est le cas des personnes atteintes de l'analgésie congénitale qui est une maladie génétique très rare. Ces personnes se blessent, brûlent ou se fracturent fréquemment à cause de l'absence d'information. Les menaces physiques ne sont pas perçues et peuvent entraîner des blessures mortelles.

La douleur est subjective puisqu'elle peut être ressentie de façon extrêmement différente en fonction des individus mais aussi pour une même personne selon son environnement. Cette différence s'explique par le lien étroit entre la douleur et le contexte psycho-social. Ce lien a été mis en évidence par des études montrant qu'un individu dont l'attention est sollicitée ressentira moins la douleur qu'un individu focalisé sur l'événement douloureux (Roy *et al.* 2010).

On distingue généralement trois composantes de la douleur (Jubert 2015) :

- La composante sensori-discriminative liée à la capacité d'analyse de la nature, de la localisation, de la durée et de l'intensité de la stimulation ;
- La composante affectivo-émotionnelle et comportementale qui est l'aspect désagréable, pénible de la douleur qui s'accompagne d'une modification du comportement ;
- La composante cognitive regroupe les processus capables de moduler les autres phénomènes : signification et interprétation de la situation, attention, distraction, suggestibilité, anticipations, référence à des expériences anciennes, vécues ou observées.

Il existe plusieurs types de douleur selon qu'elle est classée en fonction de la durée, de l'organe affecté et de l'origine.

I.1.1. Types de douleur

En fonction de la durée, on distingue deux types de douleur.

- Douleur aiguë qui est un signal d'alarme qui permet à l'organisme de se soustraire de la source de la douleur (stimulus). Elle est intense et transitoire (Jubert 2015);
- Douleur chronique qui est celle qui se prolonge au-delà de 3 mois. Elle n'a pas de finalité en soi. La douleur chronique commence comme une douleur aiguë et s'individualise c'est-à-dire qu'elle persiste même après la disparition de la maladie ou de l'incident qui était à l'origine de la douleur (Jubert 2015).

En fonction de l'organe affecté on distingue plusieurs types de douleurs.

- Douleur somatique qui peut être superficielle (aiguë et cuisante, brève, issue de la peau ou des muqueuses) ou profondes (brûlante et persistante résultant de la stimulation de nocicepteurs situés dans les couches profondes de la peau, les muscles ou les articulations)

- Douleur viscérale est une douleur sourde, brûlante ou déchirante, déclenchée par: un étirement extrême des tissus, une ischémie, des substances chimiques irritantes et des spasmes musculaires (Marieb 1999).

- Douleur projetée qui est une douleur ressentie « à distance » de la lésion causale (Laurent *et al.* 2000), dans le territoire du nerf irrité. Elle se divise en douleur référée (conséquences d'un phénomène de convergence) et en douleur rapportée au nerf (due à une lésion dans un des segments du nerf).

En fonction de l'origine nous avons :

- la douleur nociceptive dans laquelle le message douloureux est causé par la stimulation des nocicepteurs, puis il est transmis par les voies de la douleur jusqu'au cortex cérébral, provoquant ainsi la perception de la douleur ;

- la douleur neurogène due à une interruption des voies nociceptives entraînant une perturbation du système de transmission de la douleur mais, peut aussi résulter d'un stimulus normalement non douloureux, comme un courant d'air, ou d'un stimulus peu douloureux qui est perçu de façon exagérée (allodynie ou hyperalgésie). Cette douleur peut aussi être spontanée, c'est-à-dire se manifester en l'absence de tout stimulus. Elle peut être idiopathique (sans lésion organique ou cause psychogène) ou psychogène (douleur sans lésions apparentes avec une dimension qui réside dans le psychique) (Jubert 2015).

I.1.2. Récepteurs de la douleur

Il n'existe pas, à proprement parler, des récepteurs nociceptifs, simplement des terminaisons nerveuses libres rencontrées au niveau dans tissus cutanés et musculaire, des articulations, des fascias et des viscères (Nguelefack 2008). Il s'agit des fibres A-delta et C.

Classiquement, on reconnaît deux classes de récepteurs cutanés responsables de la perception de la douleur (Achouna 2010). Il s'agit :

- des mécanorécepteurs : activés directement par des stimuli mécaniques. Ils se prolongent par les fibres de type A-delta et sont responsables d'une douleur localisée et précise.

- des récepteurs polymodaux : activés par les stimuli mécaniques, chimiques (substances algogènes) et thermiques ($42^{\circ}\text{C} < T < 18^{\circ}\text{C}$). Ils se prolongent par des fibres de type C. Ces récepteurs sont responsables des douleurs diffuses et mal localisées.

A ces deux classes de nocicepteurs peut s'ajouter une troisième classe : Celle des nocicepteurs silencieux (groupe de récepteurs polymodaux qui se trouvent au niveau de la peau, des articulations et des viscères). Ils ne sont pas activés dans les conditions normales mais le sont dans des conditions pathologiques, en particulier lors des processus inflammatoires chroniques et ne déchargent que pour des stimulations importantes (stimulations supraliminaires). Ils participent aux phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie primaire et sont classés en fonction de la substance qui les active (Achouna 2010).

I.1.2.1. Récepteurs pro-algiques

Il existe plusieurs types de récepteurs pro-algiques.

- **Récepteurs de la vanilloïde** : qui sont non spécifiques et répondent à la fois à la capsaïcine, aux températures extrêmes et à une baisse du pH. Ils sont de types canaux ionotropiques et leur ouverture laisse entrer le calcium et d'autres cations à l'intérieure de la cellule, déclenchant ainsi un potentiel d'action qui sera transmis aux centres supérieurs ;

- **Récepteurs de la bradykinine B1 et B2**: qui sont spécifiques à la bradykinine. Ce sont des récepteurs liés à la protéine G qui ont des caractéristiques différentes : le récepteur B2 va provoquer, après fixation de la Bradykinine, la synthèse des peptides tels que la SP et le CGRP tandis que le récepteur B1 est peu détectable dans les conditions physiologiques mais fortement exprimé dans les situations pathologiques : ils sont dits inductibles par opposition aux récepteurs de types B2 dits constitutifs (Calixto *et al.* 2000) ;

- **Récepteurs à l'acidité** : qui sont des récepteurs spécifiques à l'acidité et sont de types canaux ionotropiques. Il s'agit d'une famille de 6 récepteurs ASIC (*acid-sensing ionic channel*) qui s'activent dès que le pH atteint 6,9. Le pH des cellules enflammées pouvant s'abaisser jusqu'à 5,5, il en résulte que le moindre phénomène inflammatoire ou lésionnel s'accompagne d'une activation de ces récepteurs. Cette propriété est intéressante car une baisse du pH extracellulaire se traduit notamment par une baisse de l'excitabilité neuronale. Ces récepteurs contribuent donc au renforcement de l'excitation neuronale en présence d'une acidose : inflammation, lésion tissulaire ou exercice musculaire intensif ;

- **Récepteurs à l'ATP** : ils sont de 2 types : les récepteurs P2X, qui sont des récepteurs de type canaux sodiques (ionotropiques), et les récepteurs P2Y, qui sont des récepteurs métabotropiques liés à la protéine G.

• **Récepteurs aux neurotrophines** : Les neurotrophines, ou facteurs de croissance, comprennent plusieurs membres : le NGF (*nerve growth factor*), le BDNF (*brain-derived nerve factor*), et le GDNF (*glial-derived nerve factor*). Les deux premiers agissent sur des récepteurs à tyrosine kinase, et le dernier sur des récepteurs à activité sérine-thréonine kinase. On distingue deux variétés de récepteurs à activité tyrosine kinase, pour lesquels les facteurs de croissance ont une affinité élevée : les récepteurs Trk A qui fixent le NGF ; les récepteurs Trk B qui fixent le BDNF; Il existe aussi un récepteur à basse affinité, p75, sur lequel se fixent tous les facteurs de croissances suscités. La fixation du NGF sur son récepteur provoque une synthèse accrue de substances P, de CGRP, de BDNF, de récepteurs vanilloïdes (Conrath *et al.* 2001). Chez l'animal, l'administration d'anticorps anti-NGF diminue l'hyperalgésie observée dans les modèles de douleurs nociceptives toniques. le BDNF quant-à lui contribue à la libération du glutamate ;

• **Récepteurs du glutamate** : Le glutamate est le neurotransmetteur exciteur par excellence du système nerveux central. La classification des récepteurs au glutamate comprend plusieurs familles : celle des récepteurs ionotropiques inclut les récepteurs AMPA (acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazolone-4-propionique) et les récepteurs NMDA (N-méthyl D-aspartate). À côté, il existe toute une famille de récepteurs métabotropiques qui sont liés à une protéine G. le glutamate agit également à la périphérie car une injection locale d'un antagoniste NMDA (kétamine) atténue l'hyperalgésie périphérique (Warncke *et al.* 1997) ;

• **Récepteurs à la sérotonine** : La sérotonine agit en se liant à des récepteurs spécifiques situés dans la membrane des cellules cibles. Sept récepteurs de la sérotonine ont été identifiés, notés 5-HT₁ à 5-HT₇, dont six sont couplés à la protéine G et un canal ionique (5-HT₃). La liaison de la sérotonine au récepteur-canal 5-HT₃ permet une entrée de charges positives (ions calcium et sodium) dans la cellule post-synaptique produisant un potentiel d'action post-synaptique exciteur (PPSE).

I.1.2.2. Récepteurs analgésiques

Il existe dans l'organisme plusieurs récepteurs analgésiques.

• **Récepteurs du GABA et de la glycine** : la régulation de la douleur au sein de l'organisme se passe principalement dans la corne dorsale de la moelle épinière et repose sur la présence des inter-neurons et des terminaisons supra-spinales utilisant la glycine et le GABA comme médiateurs. Le GABA agit par l'intermédiaire de 3 récepteurs: les récepteurs

GABA_A et GABA_C qui sont des récepteurs-canaux, et le récepteur GABA_B, qui est un récepteur métabotrope dont la stimulation conduit à une inhibition de l'adénylate cyclase et de la conductance calcique, et à une augmentation de la conductance potassique. Les récepteurs GABA_A et GABA_C sont des canaux perméables aux ions chlorés dont l'activation cause une hyperpolarisation. L'activation des récepteurs du GABA et de la glycine induit donc une entrée des ions chlorés qui provoque une rapide hyperpolarisation de la membrane post synaptique.

• **Canaux potassiques** : il existe 4 familles de canaux potassiques : les canaux voltage dépendant (KV), les canaux activés par le calcium (KCa), les canaux rectificateurs vers l'intérieur (Kir) et les canaux ayant 2 pores (K2P) (Gutman *et al.* 2003). Certains canaux potassiques, les K2P, et en particulier le canal TREK1, sont impliqués dans les phénomènes de perception douloureuse. Ces canaux potassiques dits de fond sont des pores ioniques transmembranaires sélectifs au potassium constitutivement ouverts au repos et jouant des fonctions centrales dans le contrôle de l'excitabilité neuronale. Au repos, ces canaux régulent le potentiel membranaire à un niveau proche du potentiel d'équilibre du potassium autour de -90mV (-50 à -60mV dans les neurones sensoriels de ganglion spinal) et par conséquent ils réduisent l'hyperexcitabilité. Le canal TREK1 est activé par la stimulation mécanique, l'acidose intracellulaire et la température (Kang *et al.* 2005).

• **Récepteurs opioïdes** : Ce sont des récepteurs liés à la protéine G répartis en trois classes : Mu (ou OP3), Delta (ou OP1), et Kappa (ou OP2) (Chen *et al.* 1993). Ces récepteurs sont présents dans tout le système nerveux central mais également en périphérie. Les agonistes des récepteurs Mu (morphine) bloquent les réponses aux stimuli nociceptifs mécaniques, thermiques ou chimiques. Ces récepteurs sont très largement distribués dans le système nerveux central, en particulier au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière et également en périphérie (Pasternak 2004). Ces opioïdes permettent également l'ouverture de canaux potassiques entraînant une hyperpolarisation cellulaire post-synaptique et ainsi inhibent l'ouverture de canaux calciques voltage dépendants réduisant ainsi la libération de neurotransmetteurs au niveau pré-synaptique. L'ensemble de ces mécanismes au niveau cellulaire se traduit par une hyperpolarisation membranaire et produit une réduction de l'excitabilité neuronale qui aboutit à une modulation inhibitrice de la transmission de l'information nociceptive à l'origine de leurs effets (Mazzuca 2008).

I.1.3. Médiateurs de la douleur

Les médiateurs de la douleur sont nombreux et sont soit excitateurs soit inhibiteurs.

- L'augmentation de l'**hydrogène** provoque une baisse d'un pH qui est à l'origine d'ischémie musculaire douloureuse lors des activités physiques (Issberner *et al.* 1996).

- L'augmentation des ions **K⁺** favorise la dépolarisation des nocicepteurs (Chauvin 2006).

- L'**histamine** active les nocicepteurs et entraîne aussi une dilatation des vaisseaux capillaires à l'origine de l'œdème (Fields 1987).

- **La sérotonine** provient principalement des plaquettes sanguines mais aussi des mastocytes, lymphocytes et macrophages. Elle permet (*via* ses récepteurs couplés à une protéine G) une sensibilisation des nocicepteurs aux substances algogènes comme la bradykinine, l'ATP ou les ions H⁺ qui génèrent l'influx dans les fibres afférentes primaires. Les neurones du raphé magnus, à l'origine de la majorité des projections sérotoninergiques, ont un rôle qui peut être pro-nociceptif, ou anti-nociceptif, suivant le contexte physiologique et pharmacologique (Millan 2002). L'explication tient à la présence en des lieux différents de récepteurs sérotoninergiques différents pouvant activer ou ralentir l'activité neuronale.

- Une injection d'**ATP** par voie artérielle provoque une sensation douloureuse en stimulant les fibres C et A δ dans la peau et les articulations (Burnstock 2000).

- **La bradykinine** induit l'augmentation des taux de calcium dans les astrocytes, ce qui provoque la libération des neurotransmetteurs tels que le glutamate (Parpura *et al.* 1994).

- **Les prostaglandines et les leucotriènes** sont des substances chimiques liposolubles produites dans la plupart des tissus de l'organisme lors d'une lésion tissulaire et d'une inflammation. Ces molécules sont produites initialement à partir des phospholipides membranaires transformés en acide arachidonique sous l'action de la phospholipase A2. L'acide arachidonique est ensuite converti en prostaglandines et en leucotriènes actives après les actions successives des cyclo-oxygénases. Ils provoquent une sensibilisation centrale des afférences primaires des nocicepteurs et l'apparition de symptômes d'hyperalgésie et d'allodynie (Turnbach *et al.* 2002).

- **Les cytokines pro-inflammatoires** (IL-1, IL-6 et TNF) sont produites par les macrophages sous l'effet de toxines microbiennes mais aussi par d'autres types cellulaires (lymphocytes T, fibroblastes, cellules endothéliales). Elles agissent en périphérie où elles participent à l'inflammation ; mais également au niveau centrale où elles provoquent la fièvre.

- les animaux déficients en récepteurs des **facteurs de croissance NGF** présentent en général une absence de réponse comportementale aux stimulations nociceptives. Aussi, des recherches ont montré que des patients atteints d'une insensibilité congénitale à la douleur présentaient une altération du récepteur au NGF (Indo *et al.* 1996).

- À partir des cellules mastocytes, la **substance P** provoque la libération d'histamine. Celle-ci, en activant les nocicepteurs, déclenche, en retour, vasodilatation et œdème (Fields 1987). Ces interrelations soulignent le lien étroit entre douleur et inflammation.

- Lors d'une stimulation nociceptive soutenue, la libération par les afférences de **glutamate** et de **neuropeptides excitateurs** aboutit à une sensibilisation des neurones nociceptifs spinaux et à un renforcement de l'efficacité synaptique (Li *et al.* 1999). L'activation par le glutamate des récepteurs AMPA provoque une dépolarisation rapide qui est aussi le fait de l'ATP sur les récepteurs P2X. Cette dépolarisation assure la levée du bloc magnésien des récepteurs NMDA que le glutamate, en conjonction avec la glycine ou avec la D-sérine, peut activer, autorisant une entrée de calcium, elle-même accrue, via la synthèse d'IP₃, par l'effet des neuropeptides excitateurs sur leurs récepteurs, et par l'effet du glutamate sur les récepteurs métabotropiques. Cette élévation de calcium entraîne la synthèse de messagers diffusibles (NO, PG).

- Au niveau de la moelle épinière, le **CGRP**, comme la **SP**, potentialise les effets excitateurs du glutamate. En périphérie, le CGRP favorise l'inflammation neurogénique qui induit une sensibilisation des fibres nerveuses périphériques.

- Une injection intrathécale des antagonistes des récepteurs de la **glycine et de GABA** est à l'origine des phénomènes d'hyperalgie et d'allodynie (Sivilotti et Woolf 1994).

- Le **NO** peut être synthétisé par deux types d'enzyme : constitutif et inductible. Celui synthétisé par les enzymes constitutives est produit en petites quantités et pendant une courte durée tandis que le NO fabriqué par les enzymes inductibles en réponse aux stimulations inflammatoires et infectieuses est produit en grande quantité et pour une durée plus longue (Berrazueta *et al.* 1992). Des études utilisant des donneurs exogènes de NO, tels que la nitroglycérine, montrent que ces substances sont des antagonistes de l'hyperalgésie induite par la PGE₂.

- L'injection du neuropeptide Y inhibe la douleur notamment thermique. Dans le test au formol, l'injection intrathécale du NPY diminue les réponses nociceptives (Mahinda et Taylor 2004).

Après une lésion, ces médiateurs cités plus haut sont synthétisés en grande quantité; ce qui provoque une soupe inflammatoire au site de lésion (Figure 1).

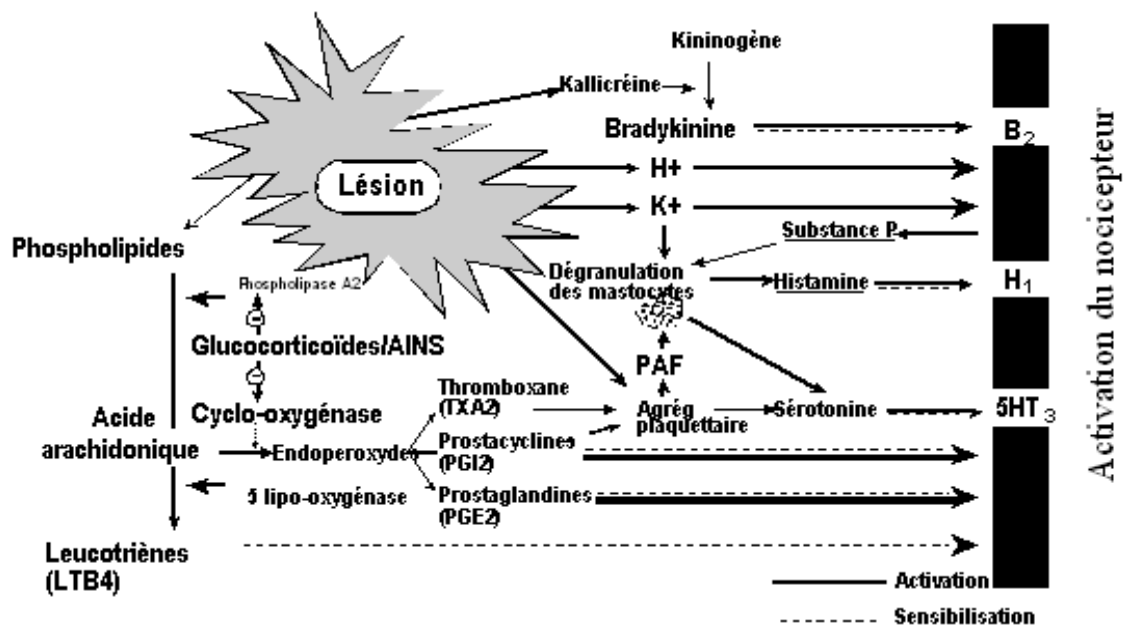


Figure 1. Genèse neurochimique de la douleur périphérique (soupe inflammatoire)
(Guirimand et Le Bars 1996)

I.1.4. Mécanisme de la douleur

Pour que la douleur soit perçue après une stimulation, il doit y avoir une succession de 4 étapes marquées par des séries de réactions chimiques et électriques (Fields 1987). En premier lieu, la **transduction** sensorielle correspond à la transformation du stimulus mécanique, thermique ou chimique en énergie chimio-électrique dans les terminaisons nerveuses sensorielles. Ensuite, la **transmission de l'influx** nerveux s'accomplit en trois séquences : de la périphérie à la moelle épinière, de la moelle au tronc cérébral et au thalamus, enfin du thalamus au cortex. **La modulation**, la troisième étape, fait référence au contrôle inhibiteur exercé sur les neurones responsables de la transmission de la périphérie vers le cortex. À l'étape finale, la **perception de la douleur** constitue l'aboutissement d'un stimulus nociceptif parcourant l'ensemble du système nerveux.

I.1.4.1. Fibres afférentes primaires (proto-neurones)

Il existe plusieurs types de fibre afférente primaires:

Les fibres A alpha et A bêta ont un seuil d'excitation bas, un gros diamètre, myélinisées et donc à conduction rapide (30-100 m/s). En absence de lésion, elles répondent aux stimuli mécaniques de faibles intensités tels que le touché, les vibrations. Elles représentent 20% des

fibres sensorielles cutanées et se projettent majoritairement sur les lames III et IV de la corne dorsale de la moelle épinière et plus faiblement les lames II externe V/VI/X (Millan 1999). De là, l'information somatique est transmise au cerveau.

- Les fibres A delta de diamètre 2 à 5 μm sont faiblement myélinisées et ont donc une vitesse de conduction inférieure à celle des fibres A α et A β (20m/s). Leur seuil d'excitation est élevé par rapport à celle des fibres A β et A α . Elles résultent des nocicepteurs mécaniques et se projettent sur les lames I, II externe, V de la corne dorsale de la moelle épinière.

- Les fibres C, faisant moins de 1,2 μm ne sont pas myélinisées et ont donc une vitesse de conduction très faible, de l'ordre de 1m/s. Elles résultent des nocicepteurs polymodaux et se projettent sur les lames I et II de la corne dorsale de la moelle épinière où une partie va favoriser la libération des peptides tels que la SP ou le CGRP en étant sensibles au facteur de croissance (fibres peptidergiques impliquées dans la douleur neurogène); et l'autre partie se caractérise par une forte intensité en canaux sodiques (fibres non peptidergiques). Les deux contingents utilisent très probablement le glutamate comme neurotransmetteur principal (Julius et Basbaum 2001).

Les fibres afférentes gagnent donc la moelle épinière en passant par sa corne dorsale. Indissociées à leur entrée dans la corne dorsale, elles se divisent en 2 groupes à leur entrée dans de la moelle épinière. Les fibres A β et A α prennent la position dorso-médiane tandis que les fibres A δ et C occupent la position ventro-latérale. Ces fibres ont leurs corps cellulaires au niveau des ganglions rachidiens postérieurs. Elles se terminent dans la corne postérieure de la substance grise de la moelle épinière où elles font synapses avec les deutoneurones, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire d'inter-neurones (Rizzo 2014).

I.1.4.2. De la moelle épinière au thalamus (Deutoneurone)

La substance grise de la moelle épinière est divisée en 10 couches ou lames cytoarchitectoniques (organisation de REXED). Les neurones responsables des afférences nociceptives vers les centres supérieurs, se retrouvent principalement dans les lames superficielles (I et II) et plus profondes (IV et V) de Rexed des cornes postérieures de la moelle et sont de deux types :

- i. Les inter-neurones spécifiques qui ne répondent qu'à des stimulations provenant des fibres A δ et C dont l'intensité est potentiellement douloureuse. On les trouve dans les lames I mais aussi dans les lames II, IV et V;

- ii. Les inter-neurones non-spécifiques recueillent les afférences des fibres nociceptives A δ et C mais également des fibres non nociceptives A α β . Ils possèdent un champ récepteur

très étendu qui couvre souvent l'ensemble d'un membre. Ils prédominent dans les lames V et VI et demeurent faiblement représentés dans les lames I, II et IV. Ces neurones sont responsables du phénomène de convergence observé lors des douleurs projetées (Rizzo 2014).

Les neurones de relais (inter-neurones) intègrent les messages nociceptifs qu'ils ont reçu et les envoient vers 2 directions :

- vers les motoneurones des muscles fléchisseurs pour les mouvements réflexes ;
- vers les structures spinales.

Après les lames médullaires, le message nociceptif emprunte deux voies ascendantes jusqu'au thalamus (voie spinothalamique) (Rizzo, 2014): le faisceau néospinothalamique et le faisceau paléospinothalamique (Figure 2).

• **Le faisceau néospinothalamique** est une voie latérale rapide principalement composé des fibres A delta et responsable d'une douleur bien localisée. Il se projette dans le noyau ventro-postérieur latéral du thalamus;

• **Le faisceau spinothalamique** ou paléospinothalamique est une voie médiane lente (composé de fibres de petit calibre à conduction lente fibres C) à projection diffuse sur les structures encéphaliques, véhiculant un message d'alarme et d'éveil (Diffoum 2012).

I.1.4.3. Du thalamus au cortex (le troisième neurone)

Avant d'être acheminées vers les centres supérieurs, les voies de la douleur, comme toutes les afférences sensorielles, traversent le thalamus. Les influx y accédant proviennent des premières lames *via* le faisceau spinothalamique avant d'être projetés directement au niveau du cortex somatosensoriel.

La voie néospinothalamique se projette directement vers les noyaux thalamiques latéraux (Figure 2) qui relaient ensuite l'information vers le cortex somesthésique primaire responsable de la composante sensori-discriminative de la douleur: intensité et localisation de la douleur.

Pour sa part, la voie paléospinothalamique envoie des afférences dans le thalamus qui sont ensuite transmises vers le cortex frontal et le système limbique, deux régions responsables des émotions et de la mémoire. Cette voie est le support de la composante affective, cognitive et motrice de la sensation douloureuse (Rizzo 2014).

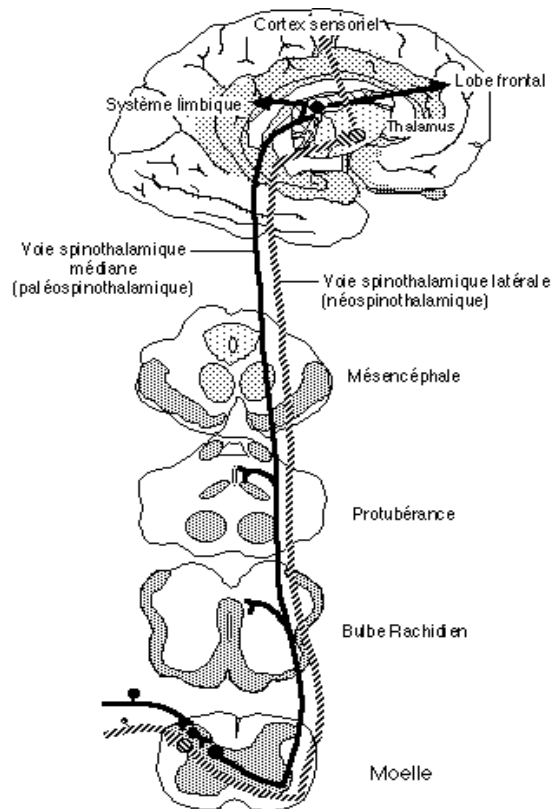


Figure 2. Voies de la douleur

I.1.5. Contrôle de la douleur

Tout au long de son trajet nerveux, le message nociceptif fait l'objet de modulations, soit facilitatrices, soit inhibitrices. Le contrôle inhibiteur s'effectue plus spécifiquement sur les neurones à chaque relais avec le système central (moelle épinière, thalamus, tronc cérébral).

I.1.5.1. Mécanismes spinaux: théorie du portillon

Selon cette théorie, la stimulation sélective des grosses fibres afférentes $A\alpha\beta$ (non douloureuses) bloque les petites fibres nociceptives $A\delta$ et C au niveau de la substance grise de la moelle épinière (Figure 3). Un interneurone inhibiteur, recruté par les grosses fibres et inhibé par les petites, module la douleur au niveau de la moelle en libérant enképhalines et/ou GABA qui inhibe la libération par les fibres, des AAE.

Toujours dans la moelle épinière nous avons le système opioïde. C'est un ensemble de substances (enképhaline, dynorphine et béta-endorphine) qui, en se fixant sur leurs récepteurs entraînent une puissante inhibition sur la corne dorsale de la moelle épinière.

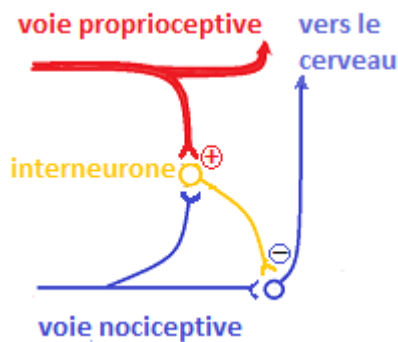


Figure 3. Théorie de la porte de Melzack et Wall (1965)

I.1.5.2. Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN)

Un stimulus nociceptif activant les voies ascendantes nociceptives entraîne en retour un message secondaire descendant en direction spinale, qui provoque une diminution de l'activité des neurones nociceptifs de la moelle qui ne sont pas concernés par le stimulus initial. Ce mécanisme permet "d'éteindre" les informations nociceptives éventuelles entourant la stimulation nociceptive qui induit ces contrôles (Diffoum 2012). Les neuromédiateurs des CIDN seraient sérotonine et/ou noradrénaline (Julien *et al.* 2005) et endomorphiniques (Figure 4A).

I.1.5.3. Contrôle des centres supérieurs

Ils sont issus du tronc cérébral (région bulbaire rostro-ventrale) pour agir sur la moelle. A partir de cette région bulbaire, des fibres vont rejoindre les neurones spinaux à chaque étage et réaliser un effet inhibiteur sur les neurones convergents (Figure 4B). Les neuromédiateurs impliqués dans ce système inhibiteur sont les substances opioïdes, la sérotonine et la noradrénaline (Payen 2002).

I.1.6. Évaluation de la douleur

Reconnaître et évaluer la douleur peuvent s'avérer être des tâches particulièrement délicates, notamment lorsque les patients ne présentent pas de modifications comportementales caractéristiques de la douleur. Plusieurs méthodes simples sont disponibles pour évaluer la douleur. Elles reposent soit sur la description verbale (auto-évaluation), soit sur l'observation du comportement (hétéro-évaluation) par un tiers.

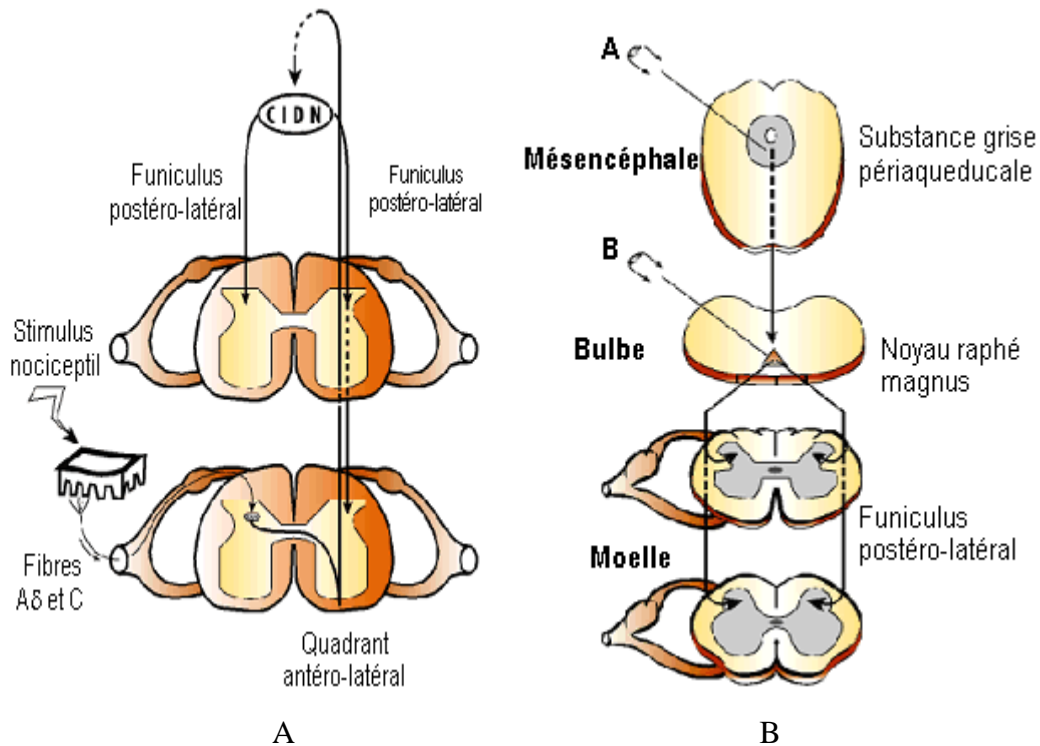


Figure 4. Contrôles de la douleur : A, contrôle inhibiteur diffus déclenché par des stimulations nociceptives CIDN; B, Contrôle inhibiteur descendant déclenché par stimulation cérébrale. (Guirimand et Le Bars 1996).

I.1.6.1. Autoévaluation

- **Echelle verbale simple** : Ici une série d'adjectifs est proposée au patient pour qualifier la douleur (absente > faible > modérée > intense > extrêmement intense) (Moquet et Marie-Jose 1999). Ces adjectifs sont ensuite convertis en une valeur numérique (de 0 pour absente à 4 pour la douleur maximale).
- **Echelle numérique** qui consiste à demander au patient de noter sa douleur de 0 à 10, 0 étant l'absence de douleur et 10 la douleur maximale imaginable.
- **Echelle visuelle analogue** qui est constituée d'une ligne horizontale ou verticale, non graduée mesurant 100 millimètres de long. Une des extrémités porte l'inscription «0 : pas de douleur», alors que l'autre porte l'inscription «100 : douleur extrême». Le malade place une marque sur cette ligne à l'endroit qui lui semble le mieux représenter l'intensité de la douleur ressentie.

I.1.6.2. Hétéro-évaluation

Contrairement aux échelles d'auto-évaluation, les échelles d'hétéro-évaluation ne nécessitent pas la participation du patient et sont de ce fait recommandées dans l'évaluation de la douleur chez les personnes âgées ou non communicantes ainsi que chez l'enfant (Dabou

1999). Il faut s'aider de l'interrogatoire de l'entourage qui les connaît au quotidien et évaluer les changements survenus.

I.1.7. Traitement de la douleur

Le traitement inadéquat de la douleur est très répandu à travers le domaine chirurgical et dans le domaine hospitalier et d'urgence en général. Il est donc nécessaire de connaître la cause et l'intensité de la douleur avant de prescrire un traitement adéquat qui peut être médicamenteux ou non.

I.1.7.1. Traitement médicamenteux

Les médicaments pour soulager la douleur sont prescrits en tenant compte des niveaux d'intensité selon des paliers définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (2004). L'OMS définit trois paliers de douleur auxquels elle associe des principes thérapeutiques comme le montre le tableau 1.

Il faut par ailleurs noter qu'en fonction du type de douleur rencontrée, le praticien peut prescrire au patient une combinaison des antalgiques suscités avec d'autres produits pharmaceutiques à interaction bien connu.

Entre autres, nous citons les antidépresseurs, les antiépileptiques, les myorelaxants, et autres antispasmodiques (Diffoum 2012).

Tableau 1. Traitement de la douleur selon l'OMS à partir de l'échelle visuelle analogue (EVA)

| Douleur faible : EVA < 40 | Douleur modérée : 40 < EVA < 70 | Douleur forte : EVA > 70 |
|--|--|--|
| Palier I Antalgiques non opioïdes | Palier II Antalgiques opioïdes faibles | Palier III Opiïdes forts |
| Aspirine Paracétamol AINS (Ibuprofène, Indométacine, Diclofénac) | Palier IIa Codéine Dextropropoxyphne Tramadol Palier IIb Nalbuphine, Buprénorphine | -Morphine à libération immédiate (sirop de morphine) -Morphine à libération prolongée (hydromorphone, oxycodone, péthidine, fentanyl) -Morphiniques par voie parentérale |

I.1.7.2. Traitement non médicamenteux

Il existe plusieurs traitements non médicamenteux de la douleur mais nous ne citerons que les plus utilisés :

Une revue de 2007 sur 13 études affirme que l'hypnose (sommeil artificiel provoqué par suggestion) réduit la douleur dans certaines conditions, bien que le nombre de patients ayant participé à cette étude ait été relativement bas (Elkins *et al.* 2007) ;

Une analyse sur 13 études dans le traitement des douleurs par acupuncture conclut que l'acupuncture a un effet analgésique (Madsen *et al.* 2009) ;

La psychothérapie cognitivo-comportementale est efficace pour réduire les souffrances associées aux douleurs chroniques chez certains patients, mais cette diminution des douleurs reste modeste, et la méthode de PCC semblerait n'avoir aucun réel effet apaisant (Vlaeyen et Morley 2005). La psychothérapie d'inspiration psychanalytique peut également réduire les souffrances occasionnées par les douleurs chroniques, ces résultats positifs nécessitent néanmoins chez le patient un intérêt pour sa vie psychique et le processus d'introspection (Demange *et al.* 1996) ;

Les méthodes chirurgicales sont également utilisées dans le traitement des douleurs chroniques.

En médecine traditionnelle plusieurs plantes sont utilisées dans le traitement de nombreuses maladies qui s'accompagnent de la douleur. Par ailleurs beaucoup d'entre elles ont déjà fait l'objet d'étude.

On constate cependant que le traitement de la douleur s'accompagne le plus souvent d'effets secondaires comme l'apparition des ulcères gastriques.

I.2. ANTIINFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS ET ULCÈRES GASTRIQUES

I.2.1. Anatomie et physiologie de l'estomac

L'estomac est la partie la plus volumineuse du système digestif. Il est situé dans l'abdomen, sous le diaphragme, entre l'œsophage distal et le duodénum. Il mesure chez l'adulte entre 15 à 25 centimètre de long et son diamètre et son volume varient en fonction de son contenu. Son orifice supérieur est le cardia tandis que son orifice inférieur est le pylore. Macroscopiquement, il comprend trois régions : le cardia (est la région entourant l'orifice du cardia par lequel la nourriture provenant de l'œsophage pénètre dans l'estomac), le fundus (région en forme de dôme qui se niche sous le diaphragme et fait saillie au-dessus et à côté du cardia), le corps de l'estomac (portion moyenne qui se prolonge vers le bas par la partie pylorique) (Marieb 1999).

Microscopiquement, l'estomac est constitué de quatre tuniques à savoir la séreuse externe, la musculuse, la sous-muqueuse et la muqueuse (Figure 5) (Oueldelhachemi 2012).

La muqueuse gastrique est constituée de deux types glandulaires, fundique et pylorique. Les glandes fundiques sont constituées par :

- Les cellules du collet produisant le mucus ;
- Les cellules principales sécrétrices d'enzymes digestives dont principalement le pepsinogène, précurseur de la pepsine ;
- Les cellules pariétales ou bordantes sécrétrices de l'acide chloridrique et du facteur intrinsèque (nécessaire au transport et à l'absorption de la vitamine B₁₂, elle-même indispensable à la formation des érythrocytes);
- Les cellules argentaffines appartenant au système neuroendocrine diffus, productrices de gastrine (Oueldelhachemi 2012).

Les glandes pyloriques quant-à elles sont constituées de cellules muqueuses qui produisent le mucus et de cellules argentaffines qui sécrètent la gastrine (Oueldelhachemi 2012).

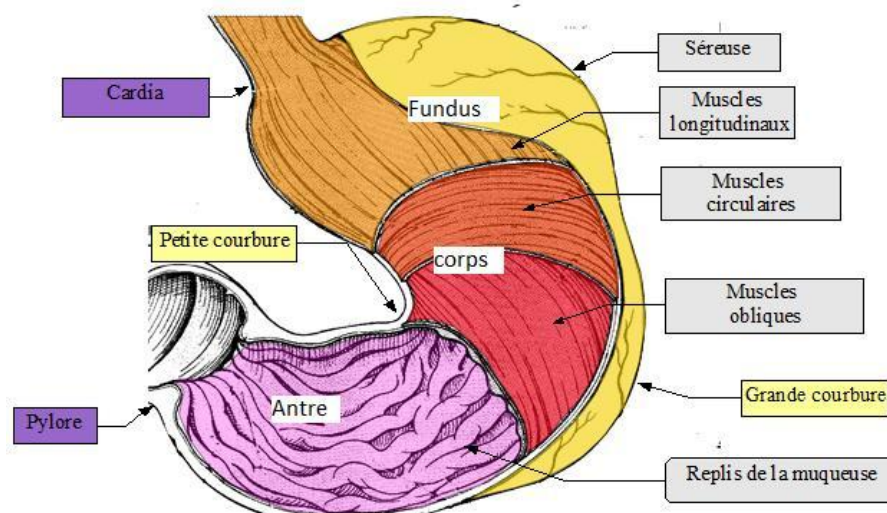


Figure 5. Coupe longitudinale de l'estomac (Oueldelhachemi 2012)

L'estomac est une glande mixte richement vascularisée par les artères provenant des branches du troc cœliaque. Son innervation est assurée par des nerfs provenant du plexus cœliaque et les nerfs vagues droit et gauche. Il dégrade les aliments à la fois physiquement (par des contractions) et chimiquement (par des sécrétions gastriques). Ces sécrétions sont diverses (Oueldelhachemi 2012).

La sécrétion d'acide gastrique est le fait des cellules pariétales situées dans le fundus gastrique. Cette solution est sécrétée à une concentration de 160 mmol/L et elle possède un

pH de 0,8. La biosynthèse s'effectue à partir de dioxyde de carbone qui peut provenir de deux origines distinctes : soit endo-cellulaire, soit par pénétration dans la cellule à partir du sang. Ce gaz va réagir avec l'eau amenée par diffusion passive pour former de l'acide carbonique grâce à une enzyme : l'anhydrase carbonique. Cet acide va se dissocier en proton (va être excrété au niveau apical de la cellule) et en ion bicarbonate qui va être expulsé dans le sang. Les ions bicarbonates diffusent hors de la cellule vers les liquides extracellulaires en échange des ions chlores qui entrent dans la cellule et seront secondairement sécrétés dans les canalicules. La stimulation de la cellule pariétale entraîne l'ouverture d'un canal chlore et d'un canal potassique. Ceci aboutit à un transfert électro-neutre de KCl vers la lumière gastrique. La présence de KCl dans les canalicules sécrétoires des cellules bordantes va activer la pompe H^+/K^+ ATPase qui fait rentrer le K^+ dans la cellule en échange de la sortie de H^+ . Le K^+ est donc recyclé et le système produit du HCl (Figure 6). Cette sécrétion d'acide chlorhydrique est très importante pour l'activation du pepsinogène.

En effet, la pepsine est une enzyme produite par les cellules principales. Cependant ces dernières sécrètent cette enzyme sous sa forme précurseur, c'est-à-dire sous forme de pepsinogène. Une fois ce précurseur mis en présence de l'acide chlorhydrique, il se clive pour donner la molécule active (Oueldelhachemi 2012).

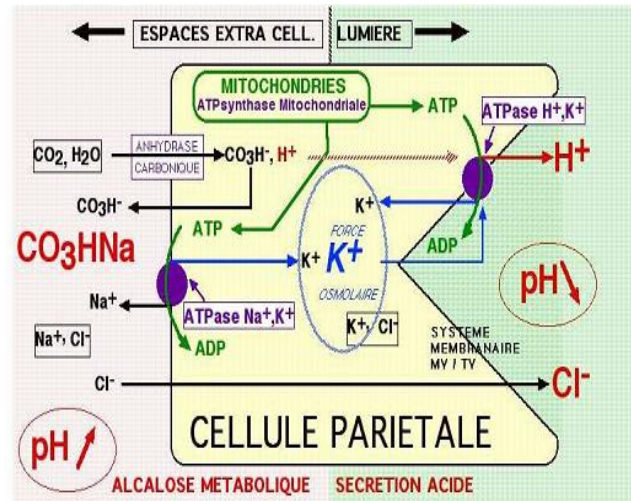


Figure 6. Mécanisme de sécrétion de l'acide chlorhydrique (Marieb 1999)

La stimulation de ces sécrétions gastriques se fait par deux mécanismes :

- La régulation nerveuse : *via* les fibres parasympathiques et les réflexes du plexus myentérique.
- La régulation hormonale : *via* la gastrine, l'acétylcholine, l'histamine, les prostaglandines.

La sécrétion gastrique acide relève de la stimulation des récepteurs du pôle basal des cellules pariétales par 3 puissants agents : l'acétylcholine (par action centrale du nerf vague), la gastrine et l'histamine (médiateurs locaux) dont le mécanisme de libération par les mastocytes de la muqueuse gastrique n'est pas clair (Besnard *et al.* 2000). Toutes les voies neurocrine (acétylcholine), endocrine (gastrine) et paracrine (histamine) convergent vers la pompe à proton qui est le maillon final de la sécrétion gastrique acide, quel que soit le mécanisme de stimulation initiale (Besnard *et al.* 2000).

L'acétylcholine excite la sécrétion de tous les types de cellules sécrétrices des glandes gastriques, c'est-à-dire la sécrétion de pepsinogène, d'acide chlorhydrique, du mucus et de gastrine. Par ailleurs, la gastrine et l'histamine stimulent très puissamment la sécrétion d'acide par les cellules pariétales mais possèdent moins d'effets sur les autres cellules (Figure 7).

La régulation de la sécrétion d'acide gastrique passe par la synthèse des prostaglandines par les cellules bordantes. Elles ont pour rôle d'assurer la cytoprotection en diminuant la sécrétion acide, en favorisant la sécrétion de mucus et de bicarbonate, en préservant le flux sanguin intra-muqueux (qui assure l'épuration des éléments rétrodiffusés) et en augmentant les capacités de ré-épithélialisation (Keita 2005).

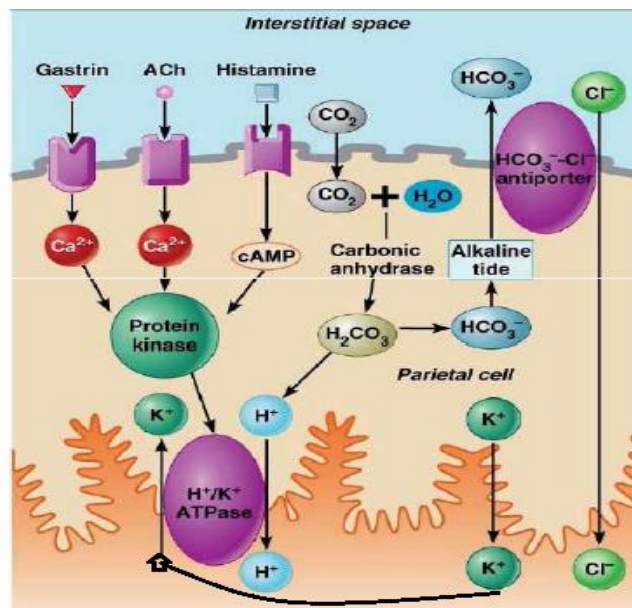


Figure 7. Stimulation de la sécrétion gastrique (Marieb 1999)

Un déséquilibre entre les facteurs agressifs et les facteurs de défense (augmentation de l'agression ou diminution de la résistance de la muqueuse gastrique) pourrait être responsable de l'apparition d'une ulcération. Ainsi, l'ulcère gastrique se produit quand les facteurs agressifs dominent les facteurs protecteurs (Keita 2005).

I.2.2. Définition de l'ulcère

L'ulcère gastrique peut être considéré comme une perte de substance pariétale correspondant à une destruction localisée de la muqueuse gastrique (Keita 2005). En réalité, l'ulcère gastrique résulte d'un déséquilibre entre des facteurs d'agression (sécrétion acide et peptique) et des facteurs de défense (mucus, épithélium de surface...) en faveur des facteurs d'agression. À ce déséquilibre agression-défense au niveau de la muqueuse gastrique, il convient de tenir compte d'un facteur environnemental d'origine infectieuse. *Helicobacter pylori* (HP), qui d'après les données actuelles joue un rôle fondamental dans la survenue de la plupart des ulcères gastriques. Normalement, les bactéries ne résistent pas au milieu acide de l'estomac. Mais, l'HP sécrète une enzyme qui lui permet de survivre au suc gastrique en le neutralisant. Elle agit alors de deux façons : en augmentant la sécrétion des sucs gastriques et en affaiblissant la muqueuse gastrique, ce qui permet aux acides d'attaquer la paroi de l'estomac ou du duodénum et de provoquer un ulcère (Keita 2005).

Au Cameroun, l'âge moyen victime d'ulcères gastriques est de $49,29 \pm 19,53$ ans, avec un *sex ratio* de 1,92 ; la mortalité étant de 5 à 30% en fonction de la cause (Machekam *et al.* 2011). La maladie ulcéreuse gastrique représente 32% de l'ensemble des endoscopies digestives hautes au Cameroun (Ndjitoyap *et al.* 1990).

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à la formation d'un ulcère.

- Les facteurs génétiques : En effet, des antécédents familiaux d'ulcère gastrique (UG) chez un sujet augmentent ses risques de développer un ulcère. Il existe une prédominance masculine et le risque d'UG se révèle plus élevé chez les personnes du groupe sanguin O que chez les sujets des groupes A, B ou AB.

- Le mode de vie : la consommation d'alcool, de café, de tabac et le stress sont depuis longtemps considérés comme facteurs de risque.

- L'utilisation régulière des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : La toxicité des AINS pour la muqueuse gastrique se manifeste par l'apparition d'érosion et parfois d'un ulcère, le plus souvent de localisation gastrique (Keita 2005).

Le syndrome ulcéreux typique est représenté de façon caractéristique par une douleur épigastrique, violente, à type de crampe, de brûlures, parfois sourde à type de tension abdominale, de barre gastrique, de pesanteur ou de sensation de faim. Elle survient après le repas en « postprandiale » semi-précoce (1 heure à 1 heure 30 minutes) ou tardive (3 heures à 5 heures), et réveille parfois le patient la nuit. Cette douleur a pour caractéristique d'être soulagée en quelques minutes par l'alimentation et les antiacides.

I.2.3. Ulcère gastrique lié aux AINS

Tous les anti-inflammatoires ont en commun la propriété d'inhiber la cyclo-oxygénase (COX), enzyme qui conduit à la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Il existe deux types de COX (Oueldelhachemi 2012) :

- La COX1, enzyme constitutionnelle, qui gouverne la synthèse des prostaglandines et intervient dans la cytoprotection gastrique ;
- La COX2, inductible, qui est responsable de la synthèse des prostaglandines lors de la réaction inflammatoire (Oueldelhachemi 2012).

Les prostaglandines sont des facteurs de protection de la muqueuse gastrique car elles permettent la sécrétion du mucus par cette même muqueuse. Plus la demi-vie d'un AINS est grande, plus le risque de développer un ulcère est important.

Ainsi, une inhibition sélective de la COX2 permettrait théoriquement de lutter contre l'inflammation en évitant les effets indésirables digestifs et rénaux dus à l'inhibition de prostaglandines, qui participent à l'homéostasie tissulaire.

L'administration des AINS provoque une altération de l'épithélium et une thrombose vasculaire en faveur d'un processus ischémique qui altère la muqueuse avant son infiltration par les polynucléaires. La baisse du débit sanguin est un élément majeur de la pathogénie des lésions précoces. Elle s'explique par l'inhibition des prostaglandines qui sont de puissants agents vasodilatateurs produits par l'endothélium, une autre voie métabolique de l'acide arachidonique, qui mène à la synthèse des leucotriènes, se trouve ainsi privilégiée. La baisse des prostaglandines est généralement considérée comme responsable de la genèse des lésions. Il se pourrait aussi que l'excès relatif de leucotriènes (vasoconstrictrices et médiatrices de l'inflammation) intervienne dans leur apparition ou leur persistance (Oueldelhachemi 2012).

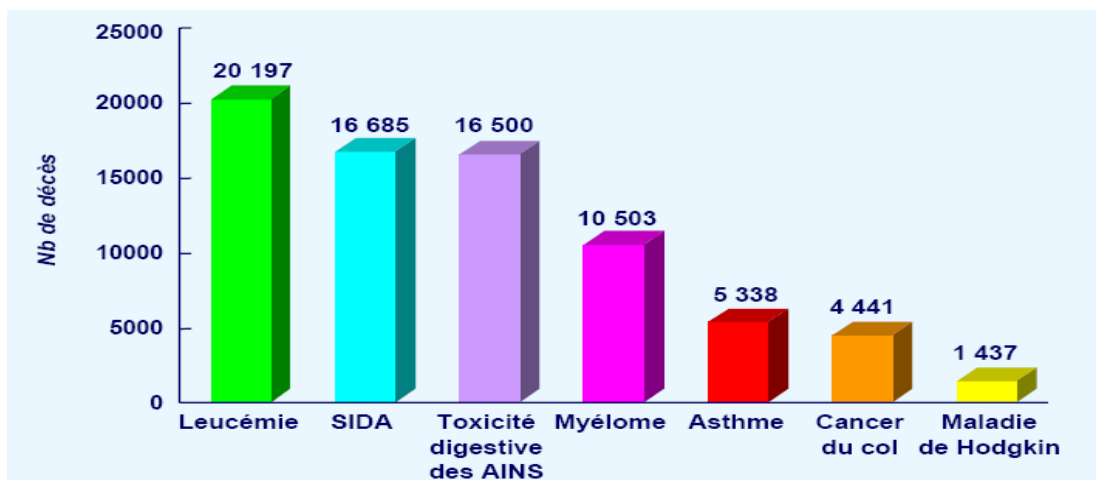


Figure 8. Premières causes de décès aux Etats Unis d'Amérique en 1997 (Singh 1998)

Les complications gastriques des AINS non sélectifs représentent 10 à 40 % des complications digestives totales.

Il est fréquent que les ulcères gastriques provoqués par les AINS soient asymptomatiques et que leur présence ne soit révélée qu'à l'occasion de complication (Keita 2005).

I.2.4. Complications des ulcères gastriques

L'évolution de la maladie ulcéreuse peut être émaillée de complications qui transforment cette pathologie bénigne en un accident grave mettant en péril la vie du malade. Parmi ces complications, nous pouvons citer les hémorragies digestives (due à une rupture d'une artère ou d'une artériole au fond de l'ulcère, à un saignement muqueux péri-ulcéreux ou à ces deux mécanismes associés), les perforations aiguës, les sténoses (caractérisées par la survenue de vomissements alimentaires post prandiaux tardifs), la cancérisation (Oueldelhachemi 2012).

I.2.5. Traitement des ulcères gastriques

Le traitement de l'UG peut être médical, chirurgical ou médicamenteux.

I.2.5.1. Traitement médical

Le traitement médical a pour but :

- de renforcer les défenses naturelles de la muqueuse gastrique par les cyto-protecteurs tels que le Sucralfate ;
- de réduire l'agression due à l'acide chlorhydrique en le neutralisant avec des médicaments antiacides, ou en diminuant son volume par des anti-sécrétoires tels que les inhibiteurs H₂ de l'histamine (Cimétidine) et les inhibiteurs de la pompe à protons (Oméprazole);
- d'éradiquer *H. pylori* en utilisant les antibiotiques tels que l'amoxicilline.

I.2.5.2. Traitement chirurgical

La chirurgie est indiquée dans quatre cas : les hémorragies incontrôlables, les perforations, la sténose antro-pylorique et l'échec au traitement médical (Besnard *et al.* 2000). Dans d'autres cas, la vagotomie ou section du nerf vague s'opère (Sherwood 2006). A la fin du traitement, on peut s'assurer de la cicatrisation de l'ulcère par une endoscopie (visualisation en direct du tube digestif faite au moyen d'un fibroscope) (Samsong 1980).

I.2.5.3. Phytothérapie

80% de la population des pays en développement se soignent par phytothérapie (OMS, 2010). Les ulcères gastriques ne font pas exception. Les populations tant d'Afrique que d'ailleurs soignent les ulcères avec des plantes. Les plantes utilisées en Afrique pour soigner les ulcères gastriques sont nombreuses. On peut citer entre autres:

- Un mélange de *Ageratum conyzoides*, *Lippiamultiflora*, *Lantana camara*, *Tetraceraalnifolia* qui augmente la production de mucus dans l'estomac (Mahmood *et al.* 2005).

- *Acorus calamus* (Araceae), *Pneumusboldus* (Monimiaceae), *Chelidoniummajus*, *Carum carvi*, *Melissa officinalis* qui augmentent la sécrétion du mucus gastrique (Ekpendu 2003).

- *Dorstenia psilurus* qui augmente la sécrétion des prostaglandines endogènes, du mucus gastrique ainsi que du bicarbonate (Kamguia *et al.* 2011).

I.3. Morinda lucida

I.3.1. Position systématique

Règne : *Plantea*

Sous-règne : *Tracheobionta*

Super-embranchement : *Spermatophyta*

Embranchement : *Trachéophyte*

Classe : *Magnoliopsida*

Ordre : *Gentianale*

Famille : *Rubiaceae*

Genre : *Morinda*

Espèce : *lucida*

Synonyme *Morinda citifolia*

I.3.2. Botanique et écologie

Morinda lucida, communément appelé arbre à soufre, est un arbre appartenant à la famille des Rubiaceae, connue pour être largement utilisée en médecine traditionnelle (Karou *et al.* 2011). Le genre *Morinda* comprend environ 80 espèces. En Afrique, on en trouve 5 espèces. Les capitules floraux et fructifères relativement petits sur de longs pédoncules minces sont des caractères distinctifs de *Morinda lucida*. *Morinda lucida* est une plante mesurant en moyenne 15 à 18 mètres de hauteur, certains spécimens pouvant atteindre 25

mètres. Son écorce, de couleur grise à brune, peut être lisse ou grossièrement écaillée. Les feuilles opposées, simples et entières ont un pétiole pouvant atteindre 1,5 cm de long et un limbe de 6–18 cm × 2–9 cm. Cette plante produit des fleurs blanches et des fruits (drupes) tendres et noirs à maturité contenant une seule graine. Cette graine est ellipsoïde et de couleur jaunâtre (Adesida et Adesogan 1972).



Figure 9. *Morinda lucida*. A, tronc; B, écorce; C, feuilles (Photos prises par Malépa Août 2015, Yaoundé)

Morinda lucida est un arbre qui pousse dans les savanes herbeuses, les pentes exposées, les fourrés, les forêts, souvent sur des termitières, parfois dans des zones régulièrement inondées, depuis le niveau de la mer jusqu'à 1300 m d'altitude. *Morinda lucida* se rencontre en Afrique tropical : du Sénégal jusqu'au Cameroun, au Soudan, en Ouganda, en Angola, au Zambie et en Tanzanie.

I.3.3. Usages en médecine traditionnelle

Morinda lucida est un arbre largement utilisé en médecine traditionnelle africaine. Il est connu sous différentes appellations selon la région (Tableau 2). Les parties utilisées sont : les racines, l'écorce du tronc et les feuilles. Les décoctions et infusions ou les emplâtres de racines, écorce et feuilles sont des remèdes reconnus contre différents types de fièvre, notamment la fièvre jaune, le paludisme, la trypanosomiase et les poussées de fièvre lors de l'accouchement. La plante est également employée en cas de diabète, hypertension, congestion cérébrale, dysménorrhée, dysenterie, maux d'estomac, ulcères, lèpre et blennorragie. Au Nigeria, *Morinda lucida* est l'un des 4 remèdes traditionnels les plus utilisés contre la fièvre. En Côte d'Ivoire, on emploie une décoction d'écorce ou de feuilles contre la jaunisse (Sonibare et Abegunde 2012).

Tableau 2. Noms africains de *Morinda lucida* (Nweze 2011).

| Appellation | Ethnie | Pays |
|--------------------|----------|----------|
| <i>ikeng</i> | Bassa | Cameroun |
| <i>akeng</i> | Béti | |
| <i>keug</i> | Makia | |
| <i>didon dedov</i> | Bamiléké | |
| <i>kon kroma</i> | Twi | Ghana |
| <i>nfia</i> | Igbo | Nigéria |

I.3.4. Vertus pharmacologiques

Des études ont montré que *Morinda lucida* possède plusieurs vertus pharmacologiques :

- des propriétés anti-inflammatoires et antipyrétiques (Awe *et al.* 1998) ;
- les extraits de feuilles ont montré *in vitro* une action antipaludéenne contre *Plasmodium falciparum*, tandis que plusieurs autres essais ont confirmé des propriétés antidiabétiques (Oduuga *et al.* 2010) ;
- l'extrait méthanolique des feuilles a montré une activité anti-trypanosomiase contre *Trypanosoma brucei* (Asuzu et Chineme 1990) ;
- une activité antifongique (Rath et Ddonzao 1995) ;
- une activité anticancéreuse (Ajaiyeoba *et al.* 2006).

L'étude de la toxicité aiguë et sub-aiguë de *Morinda lucida* a déjà été faite (Agbor *et al.* 2012) ainsi que la cytotoxicité (Ajaiyeoba *et al.* 2006), l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité (Oduola *et al.* 2010).

I.3.5. Phytochimie

Les études phytochimiques réalisées par les travaux antérieurs ont permis de déceler la présence de plusieurs classes de composés (Tableau 3).

Tableau 3. Phytochimie de *Morinda lucida*

| Partie | Composés | Référence |
|-----------------|---|-----------------------------|
| Écorce du tronc | alcaloïdes, flavonoïdes, phénols, tannins, stérols, triterpènes et saponines. | Addy <i>et al.</i> 2013 |
| Feuilles | flavonoïdes, saponines, tannins, stérols, glycosides | Oduuga <i>et al.</i> 2010 |
| Racines | Tannins, anthraquinones, saponines, alcaloïdes | Koumagho <i>et al.</i> 1992 |

Chapitre II

MATÉRIEL ET MÉTHODES

II.1. MATÉRIEL VÉGÉTAL

Les écorces de *Morinda lucida* ont été récoltées dans la région du Centre Cameroun dans le Département du Mfoundi, plus précisément au quartier Emana à Yaoundé au mois d'Août 2015. La plante a été authentifiée à l'herbier national du Cameroun (Yaoundé) par comparaison au spécimen N° 2528 SRFK. Après la récolte, ces écorces ont été séchées à l'ombre pendant 27 jours, puis elles ont été écrasées à la moulinette pour donner une fine poudre qui a été utilisée pour préparer l'extrait aqueux utilisé dans ce travail.

L'extrait aqueux a été obtenu par décoction de 1000 g poudre dans 5 litres d'eau distillée pendant 15 minutes puis filtré à l'aide du papier filtre Whatman N°3. Le filtrat obtenu a été lyophilisé et a donné 37,50 g de poudre, soit un rendement de 3,75%.

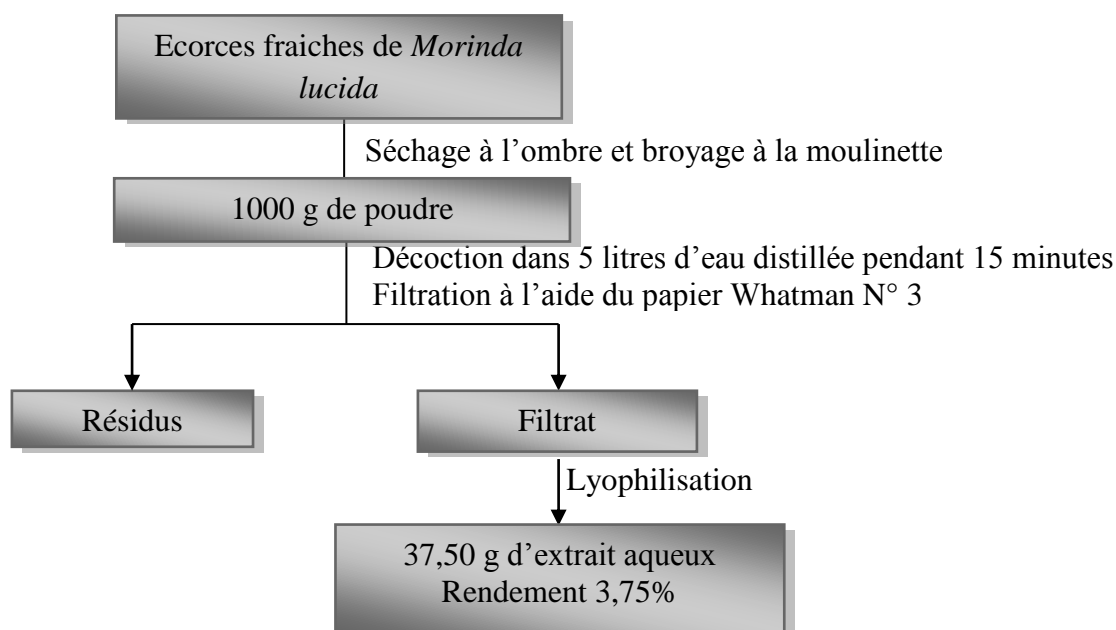


Figure 10. Préparation de l'extrait aqueux

II.2. MATÉRIEL ANIMAL

Les souris (*Mus musculus*) des deux sexes pesant entre 20 et 25 g (âgées de 2,5 à 3 mois) ont été utilisées. Elles étaient élevées dans des conditions standards avec libre accès à l'eau et à la nourriture. L'aliment à base d'une provende achetée au marché Nvog-Ada était composée de :

- farine de maïs pour l'apport en glucides à 25 % ;
- farine de son de blé à 36,67 % ;
- farine de tourteaux de poisson pour l'apport en protéines à 16,67 % ;
- farine de soja à 16,67 % ;
- farine de tourteaux de palmiste pour l'apport en lipides à 3,33 % ;

- farine d'os pour l'apport en calcium à 0,98 % ;
- sel de cuisine en traces pour l'apport en sels minéraux.

II.3. PRÉPARATION DES SOLUTIONS

II.3.1.1. NaCl 0,9%

1000 mL de la solution de NaCl 0,9% a été obtenu en introduisant 9g de cristaux de NaCl dans un bécher et en complétant le volume avec de l'eau distillée jusqu'à 1000 mL. Cette solution a été utilisée pour la préparation d'autres solutions.

II.3.1.2. Acide acétique 0,6%

Cette solution est obtenue en introduisant 29,82 mL d'une solution de NaCl 0,9% dans 0,18 mL d'une solution mère d'acide acétique 99%. La solution obtenue a été utilisée pour induire la douleur chez les souris.

II.3.1.3. Formaldéhyde 2% et 2,5%

Ces solutions ont été préparées à partir d'une solution mère de formaldéhyde 40%. Ainsi, un volume de 0,62 mL de la solution mère a été introduit dans 9,38 mL de NaCl 0,9% pour donner 10 mL d'une solution de formaldéhyde 2,5%. En ce qui concerne le formaldéhyde 2%, elle est obtenue en introduisant 5 mL de la solution mère dans 95 mL de NaCl 0,9%. La première solution a été utilisée pour induire la douleur chez les souris tandis que la seconde a été utilisée pour fixer les ulcères gastriques après prélèvement des estomacs.

II.3.1.4. Indométacine 2 mg/mL

Deux comprimés d'indocid (Fabriqué par PHARM-INTER Sprl, Bruxelles, Belgique. Lot N° 13J17, Fabrication : 10/2013, Expiration : 10/2016) ont été écrasés et introduit dans 5 mL d'eau distillée pour donner une solution de concentration 2mg/mL. Cette solution a été utilisée comme substance de référence tout au long de ce travail.

II.4. TESTS PHARMACOLOGIQUES

II.4.1. Tests analgésiques

L'activité analgésique de l'extrait aqueux de *Morinda lucida* a été mise en évidence par deux méthodes.

Pour chaque test, 30 souris à jeun depuis 12 heures ont été réparties en 5 groupes de 6 animaux (trois mâles et trois femelles) chacun et traités comme suit :

- le groupe 1, témoin négatif été traité à l'eau distillée
- le groupe 2, témoin positif été traité à l'indométacine à la dose 50 mg/kg
- les trois groupes 3 ; 4 et 5 ont reçu l'extrait aqueux de l'écorce de *Morinda lucida* aux doses respectives de 100 ; 200 et 400 mg/kg.

Tous ces traitements ont été administrés par voie orale à raison de 0,5 mL pour 20 g de poids corporel.

II.4.1.1. Induction de la douleur par l'acide acétique

Ce test a été réalisé suivant le protocole décrit par Nguelefack *et al.* en 2006.

Une heure après administration des différents traitements, chaque animal a reçu une injection intra-péritonéale de 10 mL/kg d'une solution d'acide acétique 0,6% suivie d'une période de latence de 5 minutes. Après cette période, les souris ont été placées dans une cage transparente et le nombre de contractions abdominales (caractérisées par des contorsions de la musculature dorso-ventrale et l'étirement des pattes postérieures), matérialisant la douleur, a été décompté pendant 25 minutes. Les pourcentages d'inhibition de l'extrait de la plante et de l'indométacine ont été calculés en utilisant la formule suivante :

$$\%I = \frac{(\bar{N}_{\text{témoin}} - \bar{N}_{\text{test}})}{\bar{N}_{\text{témoin}}} \times 100$$

Où $\bar{N}_{\text{témoin}}$ représente le nombre contractions abdominales moyen du groupe témoin négatif et \bar{N}_{test} représente le nombre contractions abdominales moyen des groupes tests (indométacine et extrait de plante).

II.4.1.2. Induction de la douleur par le formaldéhyde

La méthode utilisée pour ce test est une modification de celle décrite par Dimo *et al.* en 2006. Une heure après traitement, chaque animal a reçu une injection sous plantaire de 0,1 mL d'une solution de formaldéhyde de concentration 2,5%. Après cette injection chaque animal a été placé dans une cage individuelle, le temps de léchage et de soulèvement de la patte a été chronométré pendant les 5 premières minutes et entre 15 à 30 minutes après injection du formaldéhyde. Les pourcentages d'inhibition de l'indométacine et des différentes doses de l'extrait de la plante ont été calculés en utilisant la formule suivante :

$$\%I = \frac{(\bar{N}_{\text{témoin}} - \bar{N}_{\text{test}})}{\bar{N}_{\text{témoin}}} \times 100$$

Avec $\bar{N}_{\text{témoin}}$ = moyenne du temps de léchage et de soulèvement de la patte du groupe témoin négatif et \bar{N}_{test} = moyenne du temps de léchage et de soulèvement de la patte des groupes tests (indométacine et extrait de *Morinda lucida*).

II.4.2. Test ulcérogénique

Trente souris à jeun depuis 48 heures ont été utilisées pour ce test et réparties en 5 groupes de 6 animaux chacun dont 3 mâles et 3 femelles par groupe. Ces animaux ont été traités comme suit :

- le groupe 1, témoin négatif a reçu de l'eau distillée ;
- le groupe 2, témoin positif a reçu l'indométacine à la dose 50 mg/kg ;
- les groupes 3 ; 4 et 5 ont reçu l'extrait aqueux de l'écorce de la plante aux doses respectives de 100 ; 200 et 400 mg/kg.

Tous ces produits ont été administrés par voie orale en raison de 0,5 mL pour 20 g de poids corporel.

Cinq heures après administration des différents traitements, les souris ont été anesthésiées à l'éthylène puis sacrifiées. Une fois les estomacs repérés, des ligatures ont été réalisées à chaque extrémité (au niveau du cardia et du pylore). Après avoir effectué une section après chaque ligature, les estomacs ont été prélevés et ont reçu une injection de 2 mL de formaldéhyde à 2% ceci pour fixer les ulcères. Dix minutes après, ces estomacs ont été ouverts suivant la grande courbure et rincés à faible courant d'eau pour enlever les restes d'aliment. Ceci permet un prélèvement plus aisé du mucus et l'examen macroscopique des ulcérations (Grewal *et al.* 2014).

II.4.2.1. Surface ulcérée

La surface moyenne de l'estomac a d'abord été déterminée et ceci de la manière suivante : les estomacs de 10 souris n'ayant reçues aucun traitement ont été prélevés et ouverts comme décrit précédemment. Un papier calque millimétré imbibé d'huile a été placé sur la partie musculaire de chaque estomac, ce qui a permis de dessiner la plus grande figure géométrique inscriptible dans cette partie. La surface des parties musculaires de l'estomac non comprises dans cette figure a été évaluée en comptant le nombre de carreaux du papier calque

qui recouvraient cette partie. Cette petite surface a été additionnée à la plus grande surface pour donner la surface totale de chaque estomac. La moyenne des dix surfaces a été calculée.

La surface ulcérée a été calculée en multipliant la longueur par la largeur des ulcères.

Le pourcentage d'ulcération a été calculé par la formule suivante :

$$\%S.U = \left(\frac{\text{Surface ulcérée totale}}{\text{surface moyenne de l'estomac}} \right) \times 100$$

II.4.2.2. Indice d'ulcère

Après avoir raclé le mucus, le nombre, la longueur et la sévérité des ulcères ont été notés et été classés sur une échelle conventionnelle de 0 à 5 comme décrit par Martin *et al.* (1993).

Tableau 4. Scores attribués aux ulcères aigus (Martin *et al.* 1993).

| Description | Scores |
|---|--------|
| Pas d'ulcères | 0,0 |
| Dilatation des vaisseaux et petits points d'ulcères | 1,0 |
| Ulcère inférieur ou égal à 4mm de long | 2,5 |
| Ulcère supérieur ou égal à 5mm de long | 5 |

L'indice d'ulcère (IU) est le score moyen d'ulcères de chaque traitement plus ou moins l'erreur standard sur la moyenne (ESM).

$$IU = \sum_1^n \text{Scores} \pm ESM$$

II.4.2.3. Masse du mucus

Après ouverture des estomacs, le mucus de chaque estomac a été raclé à l'aide d'une lame porte objet, prélevé et pesé par une balance sensible.

II.5. ANALYSES STATISTIQUES

Les données obtenues ont été analysées par one way ANOVA (analyse à une voie) suivi du post test de Tukey, ceci à l'aide du logiciel Graph Pad Prism version 5.03. Les différences significatives ont été réalisées aux seuils de 0,05 ; 0,01 et 0,001.

Chapitre III

RÉSULTATS ET DISCUSSION

III.1. RÉSULTATS

III.1.1. Effet de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Morinda lucida* sur la douleur induite par l'acide acétique

La figure 11 montre le nombre de contractions abdominales dans les groupes de témoins et les groupes traités à l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Morinda lucida* après l'injection de l'acide acétique. Il ressort de cette figure que l'extrait à toutes les doses (100 ; 200 et 400 mg/kg) réduit significativement (***) et de façon dose dépendante le nombre de contractions abdominales provoqués par l'injection intra-péritonéale d'acide acétique. Les contractions ont été réduites de 122 chez les témoins négatifs à 41 ; 32 et 24 respectivement chez les animaux traités à l'extrait aqueux aux doses de 100 mg/kg, 200 mg/kg et 400 mg/kg ; traduisant ainsi des pourcentages d'inhibition de 66,40% ; 73,80% et 80,20% respectivement.

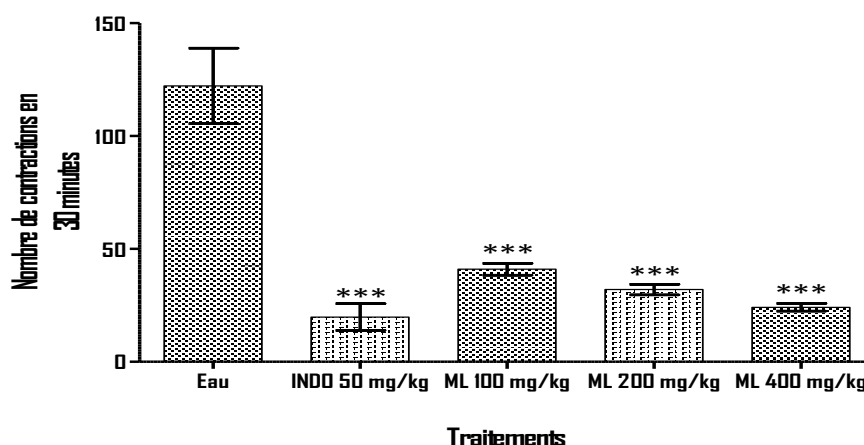


Figure 11. Effet de l'extrait sur le nombre de contractions abdominales après injection de l'acide acétique

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n = 6$; ML = *Morinda lucida*. *** $p < 0,001$: différence significative par rapport au groupe eau distillée. Indo : Indométacine (50 mg/kg).

III.1.2. Effet de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Morinda lucida* sur la douleur induite par le formaldéhyde

L'induction de la douleur par le formaldéhyde est un test qui présente deux phases : la première phase qui va de 0 à 5 minutes et la phase 2 qui va de la 15^{ème} à la 30^{ème} minute. La figure 12 montre les effets de l'extrait aqueux de l'écorce de *Morinda lucida* sur la douleur

induite par le formaldéhyde. Il ressort de cette figure que toutes les doses d'extrait ont significativement (* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$) réduit la première phase de la douleur induite au formaldéhyde, contrairement au témoin positif (Figure 12A). Le temps de léchage et de soulèvement de la patte est passé de 269 secondes pour le témoin positif à 191 ; 130 et 124 secondes pour l'extrait aqueux aux doses 100 ; 200 et 400 mg/kg respectivement. Les pourcentages d'inhibition sont de 28,90 ; 51,50 ; 53,70 respectivement pour les doses 100, 200 et 400 mg/kg. Cet effet dose dépendant s'observe également à la seconde phase de la douleur induite par le formaldéhyde (Figure 12B) avec une inhibition maximale de 75,88% obtenue à la dose de 400 mg/kg.

L'indométacine n'a inhibé significativement (*** $p < 0,001$) que la seconde phase de la douleur induite au formaldéhyde. Cependant, cet effet est inférieur à celui de l'extrait de *Morinda lucida* aux doses utilisées.

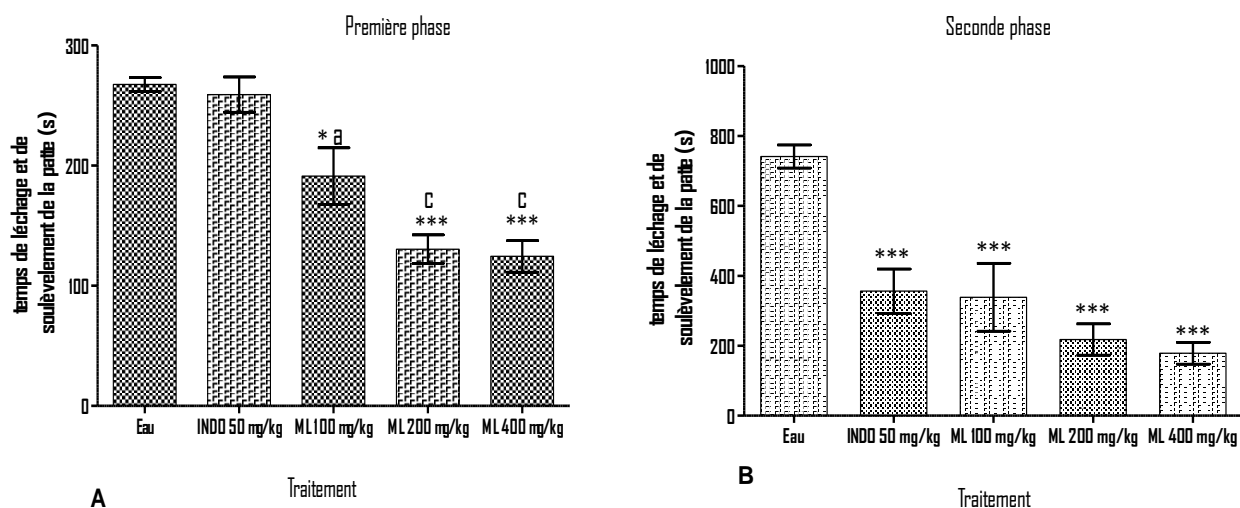


Figure 12. Effet de l'extrait de *Morinda lucida* sur le temps de léchage et de soulèvement de la patte chez les souris ayant reçu une injection sous plantaire de formaldéhyde (2,5%) A, première phase ; B, seconde phase.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n = 6$; ML = *Morinda lucida* ; * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$: différence significative par rapport au témoin négatif (eau distillée). ^a $p < 0,05$; ^c $p < 0,001$: différence significative par rapport au témoin positif (indométacine 50mg/kg).

III.1.3. Effet de l'extrait de *Morinda lucida* sur la muqueuse stomacale

La figure 13 illustre les effets des différents traitements sur la muqueuse de l'estomac. Il ressort de cette figure que l'extrait aqueux des écorces de *Morinda lucida*, aux doses

utilisées, ne provoque pas d'ulcération. Seul l'estomac du groupe traité avec l'indométacine (50 mg/kg) présente des ulcérations.

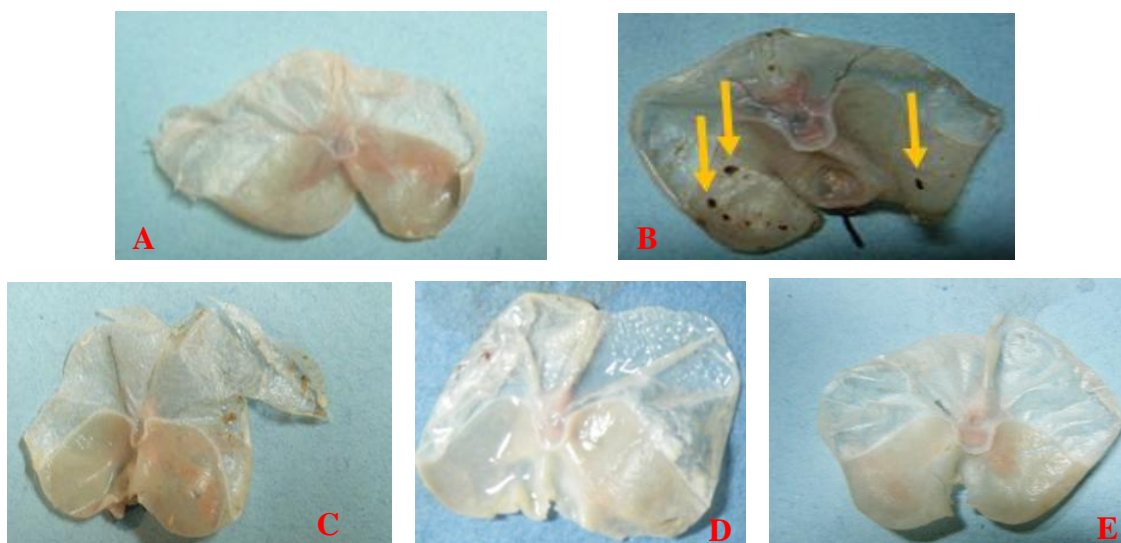


Figure 13. Effets des différents traitements sur la muqueuse stomacale

A, eau distillée ; B, indométacine ; C, D et E: extrait aqueux aux doses respectives de 100, 200 et 400 mg/kg. (→ : indicateurs des lésions gastriques).

III.1.4. Effet de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Morinda lucida* sur l'indice d'ulcération et la surface ulcérée

Le Tableau 3 présente l'indice d'ulcère et le pourcentage de surface ulcérée des différents traitements. Il ressort de ce tableau que seul le groupe traité à l'indométacine (5 mg/kg) présente des ulcères avec un score de $2,50 \pm 0,60$ et un pourcentage de surface ulcérée de 2,71%.

Tableau 5. Effet de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Morinda lucida* sur l'indice d'ulcération et la surface ulcérée.

| Traitement | Dose (mg/kg) | N | indice d'ulcère | % S.U |
|---|--------------|---|-----------------|-----------------|
| eau distillée | / | 6 | 0,00 | 0,00 |
| Indométacine | 50 | 6 | $2,50 \pm 0,60$ | $2,71 \pm 1,02$ |
| extrait aqueux de l'écorce de <i>Morinda lucida</i> | 100 | 6 | 0,00 | 0,00 |
| | 200 | 6 | 0,00 | 0,00 |
| | 400 | 6 | 0,00 | 0,00 |

Chaque valeur représente la moyenne \pm ESM, N= nombre de souris.

III.1.5. Effet de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *Morinda lucida* sur la sécrétion de mucus

La figure 14 fait ressortir les effets des différents traitements sur la sécrétion de mucus. Il ressort de cette figure que l'indométacine a significativement réduit ($*p<0,05$) la sécrétion de mucus. La masse du mucus est passée de 12 mg pour le témoin négatif à 5 mg chez le groupe traité à l'indométacine, soit une réduction de 58,90%. L'extrait aqueux de *Morinda lucida* a provoqué une augmentation significative ($*p<0,05$; $**p<0,01$) dose dépendante de la sécrétion de mucus ; la masse du mucus du groupe traité avec l'extrait à la dose 100 mg/kg est de 14,17 mg, représentant 1,16 fois la masse du mucus du groupe témoin négatif et 2,83 fois celle du groupe traité avec l'indométacine ; la masse du mucus du groupe traité avec l'extrait à la dose 200 mg/kg est de 19,50 mg et est 1,60 fois supérieure à celle du groupe témoin négatif et 3,90 fois supérieure à celle du groupe traité à l'indométacine ; le groupe traité à l'extrait à la dose 400 mg/kg a une masse de 22,00 mg de mucus qui est 1,80 fois supérieure à celle du groupe témoin négatif et 4,40 fois supérieure à celle du groupe traité à l'indométacine.

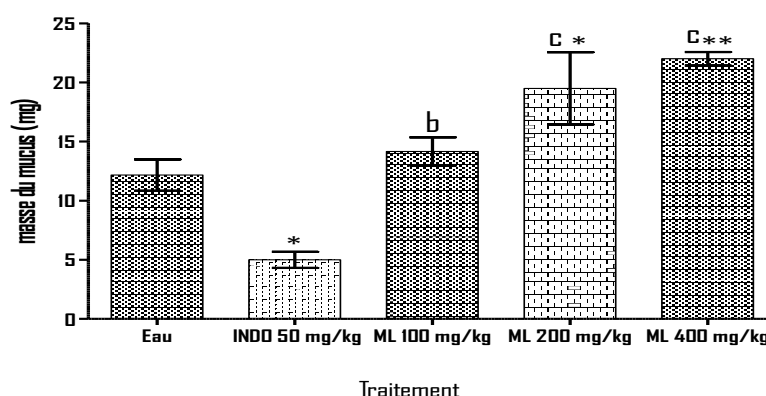


Figure 14. Effet de l'extrait de *Morinda lucida* sur la masse du mucus

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n = 6$; ML = *Morinda lucida* ; $*p<0,05$; $**p<0,01$: différence significative par rapport au témoin négatif (eau distillée). $^b p<0,01$; $^c p<0,001$: différence significative par rapport au témoin positif (indométacine 50mg/kg).

III.2. DISCUSSION

L'extrait aqueux de *Morinda lucida* a montré une inhibition significative et dose-dépendante, du nombre de contractions abdominales induites par l'injection intra-péritonéale d'acide acétique (Figure 11). La douleur induite à l'acide acétique chez la souris est décrite

comme un modèle typique de douleur inflammatoire et est utilisée comme instrument d'évaluation des propriétés analgésiques des substances. L'injection intra-péritonéale d'acide acétique provoque la douleur en stimulant des chémorécepteurs *via* l'activation des canaux ASIC (Acid-Sensing Ionic Channel) ou en irritant la surface viscérale conduisant à la libération de nombreux médiateurs chimiques impliqués dans la douleur tels que l'histamine, les prostaglandines (PGE 2), la sérotonine, la bradykinine (Bomba *et al.* 2013). En effet, Deraedt *et al.* (1980) ont trouvé de grandes quantités de PGE 2 et PGF 2 dans l'exsudat péritonéal des rats, les 30 premières minutes après injection d'acide acétique. En outre, Ito *et al.* (2001) ont démontré que les PGE 2 induisent des crampes aiguës en réponse aux stimuli chimiques nocifs. L'extrait de *Morinda lucida* pourrait donc agir soit en bloquant les canaux ASIC soit en inhibant la synthèse des prostaglandines (Ukwuani et Hassan 2014) et d'autres médiateurs de la douleur.

L'acide acétique induit aussi la synthèse d'autres médiateurs chimiques au niveau central tel que la substance P. Aussi, les propriétés anti nociceptives des opioïdes, des agonistes partiels des opioïdes et des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être déterminées par cette méthode. Les résultats de ce test ne permettent pas de dire avec précision dans laquelle de ces trois classes se situe cette plante. Etant donné que l'acide acétique simule à la fois les effets de la douleur périphérique et centrale, cette méthode est insuffisante pour localiser le site d'action de l'extrait de *Morinda lucida*.

C'est donc dans le but de localiser le site d'action de l'extrait de *Morinda lucida* qu'un second test a été mené à savoir l'induction de la douleur par le formaldéhyde qui a l'avantage de séparer les composantes de la douleur périphérique de celle de la douleur centrale (Godínez-Chaparro *et al.* 2013).

L'injection de la solution de formaldéhyde chez la souris provoque une réponse diphasique. La première phase, dite neurogénique, est déclenchée immédiatement après l'injection de la solution de formaldéhyde. Elle est caractérisée par la libération de la substance P et la stimulation des récepteurs vanilloïdes avec transmission du message nerveux par les fibres C. La seconde phase, appelée phase inflammatoire ou périphérique, est due à la douleur inflammatoire locale causée par la production de la sérotonine, la bradykinine, l'histamine et les prostaglandines (Fischer *et al.* 2013). Les analgésiques centraux tels que les opioïdes inhibent les deux phases de ce test tandis que les analgésiques périphériques (les AINS) agissent sur la phase périphérique (Gorzalczany *et al.* 2011). La seconde phase de ce test est utilisée pour déterminer les effets anti-hyperalgésiques de certaines substances sur des modèles de douleur neuropathique (Iliya *et al.* 2014). La présente étude montre que l'extrait

Morinda lucida a significativement réduit les deux phases de la douleur induite par l'injection de formaldéhyde avec une action plus prononcée à la seconde phase (Figure 12). Ceci suggère que l'effet analgésique de *Morinda lucida* pourrait être dû à l'inhibition de la synthèse de la substance P et/ou au blocage des récepteurs vanilloïdes. Cet effet analgésique serait également dû à l'action de l'extrait de *Morinda lucida* sur la synthèse des médiateurs pro-inflammatoires que sont la bradykinine, la sérotonine, l'histamine et les prostaglandines ou à l'inhibition de l'effet nociceptif des neurotransmetteurs tels que le glutamate qui agit comme un facilitateur descendant de la douleur (Azi et Woode 2015). La présence de flavonoïdes et des tannins dans l'écorce de *Morinda lucida* (Addy *et al.* 2013) pourrait être à l'origine de l'effet analgésique observé. Il a été démontré que ces substances possèdent des effets analgésiques puissants (Ching et Faloduna 2011). En effet, les flavonoïdes sont des inhibiteurs de la synthèse de prostaglandines, puissants médiateurs de la douleur (Kumar *et al.* 2013). L'action prononcée de l'extrait *Morinda lucida* sur la deuxième phase de la douleur induite par le formaldéhyde et sur la douleur induite par l'acide acétique laisse penser que cet extrait de *Morinda lucida* agit par la voie des prostaglandines comme les AINS. Or, les AINS (tels que l'indométacine) sont connus pour causer des ulcères peptiques. Il était donc nécessaire de faire un test ulcérogénique pour vérifier cette hypothèse.

Il existe dans l'organisme deux types de COX : la COX1 et la COX 2. La COX 2, dite inductible, est responsable de la synthèse des prostaglandines lors des réactions inflammatoires (lésions). La COX 1 est une enzyme constitutionnelle qui gouverne la synthèse des prostaglandines intervenant dans la cytoprotection gastrique. Les AINS comme l'indométacine agissent en inhibant les COX1 et 2. Il en résulte une inhibition de la synthèse des prostaglandines, puissants médiateurs de la douleur. Cependant, ces substances jouent un rôle protecteur important dans l'estomac en stimulant la sécrétion du mucus et des ions bicarbonates HCO_3^- qui protègent la muqueuse gastrique (Keita 2005). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS est directement corrélée à l'apparition des ulcères gastriques, tel que le montre le test ulcérogénique (Figure 13). L'extrait de *Morinda lucida* à toutes les doses n'a pas provoqué d'ulcère gastrique (Figure 13) et a au contraire augmenté la sécrétion de mucus (Figure 14). Ceci suggère que cet extrait agit en inhibant sélectivement la COX2. L'augmentation de la sécrétion de mucus peut être due à la stimulation de la synthèse des prostaglandines par la voie de la COX1 ou par une stimulation directe de la production de mucus par les triterpènes (Astudillo *et al.* 2002). Les triterpènes étant présents dans cette plante (Addy *et al.* 2013). Cet extrait de plante pourrait donc également avoir des effets anti-ulcérogéniques.

Chapitre IV

IMPLICATION DU SUJET SUR LE SYSTÈME ÉDUCATIF

La fiche pédagogique est un outil conçu par l'enseignant et qui lui permet de mener à bien sa leçon au cours d'une séance d'enseignement-apprentissage. Ainsi, elle comporte plusieurs divisions à savoir : Une introduction, un développement et une conclusion. Grâce à cet outil, l'enseignant peut définir le temps nécessaire pour l'exécution de sa leçon, définir les activités à utiliser pendant la leçon et enfin structurer convenablement cette dernière. Avec la fiche pédagogique, l'enseignant pourra mettre l'apprenant en adéquation avec la méthode OHERIC (Observation – Hypothèses – Expérimentations – Résultats – Interprétation – Conclusion).

L'intérêt de cette leçon réside dans le fait qu'elle, permettra à l'apprenant d'acquérir des connaissances à partir de ses propres constructions intellectuelles. Ainsi, l'élève pourra récolter les échantillons de la plante sur le terrain et réaliser avec le guide de l'enseignant, des expériences. Avec l'interprétation des résultats qu'il obtiendra, il pourra faire une représentation de ce qu'il aura observé. L'apprenant sera ainsi en adéquation avec la méthode OHERIC.

FICHE DE PRÉPARATION D'UNE LEÇON DE SVT SELON L'APO

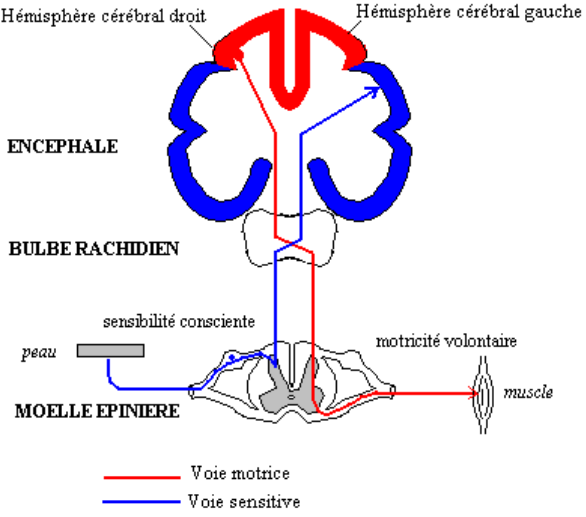
| | | | |
|----------------------|---|----------------------------|------------------------------------|
| Etablissement | LYCEE DE NSAM-EFOULAN | Nom de l'enseignant | MALEPA MEDA Ginette Blanche |
| Domaine | Sciences de la vie | Classe | 3 ^{ième} |
| Thème | Les fonctions de relation | Date | |
| Partie | Activité motrice | Effectif | F : |
| Chapitre | La sensibilité consciente | | G : |
| Leçon | Exemple de sensibilité consciente : la douleur | Durée | 2 heures |
| OPO | Expliquer la transmission du message douloureux | Période | |

Outils pédagogique de références

- Programme officiel de la classe de 3^e
- Anatomie et physiologie humaine, Marieb E, 1999.
- Microsoft encarta 2009
- Sciences de la Vie et de la Terre 3^e, Hatier international, collection planète.
- Mémoire Di.P.E.S. II, MALEPA MEDA Ginette Blanche

| Eta- -pes | OPI | Contenus spécifiques aux OPI | Matériels | Activités | | Evaluation | Du- rée |
|---------------------|-----------------------------------|--|---|---|--|--|--------------|
| | | | | De l'enseignant | De l'apprenant | | |
| Introduction | Etablir le contrat didactique | Titre : Exemple de sensibilité consciente : la douleur A la fin de cette leçon, l'apprenant sera capable de : 1. relever l'origine de la sensation douloureuse 2. relever les éléments qui interviennent dans le trajet de l'information douloureuse ; 3. schématiser le trajet de l'influx nerveux lors de la circulation du message douloureux 4. relever quelques moyens pour soulager la douleur | <ul style="list-style-type: none"> • Livre programme • Sciences de la Vie et de la Terre 3^e, Hatier international, collection planète. | -Ecrit le titre au tableau - Communique les objectifs d'apprentissage aux apprenants | - recopie le titre de la leçon. - Copie les objectifs d'apprentissage. | | 15 mn |
| | Mobiliser les ressources | L'homme perçoit des stimulations (variations de son milieu de vie) grâce à ses organes de sens (œil, oreille, nez, langue, peau). En réponse à ces stimulations, il réagit en effectuant des mouvements qui peuvent être volontaires ou involontaires qui lui permettent de s'adapter à son milieu mais également de s'éloigner des dangers. | Cours et apprentissages antérieurs | Pose les questions de l'évaluation diagnostique 1. Citer les différents organes de sens 2. Relever le rôle de ces organes | répond aux questions de l'évaluation diagnostique. 1. Les organes de sens sont : le nez, la langue, la peau, les oreilles, les yeux 2. Ces organes nous permettent de nous renseigner sur les conditions du milieu extérieur. | 1. Citer les différents organes de sens 2. Relever le rôle de ces organes | |
| | Déterminer l'intérêt de la leçon | Ce cours peut être utile dans la compréhension de certaines pathologies de la transmission du message douloureux telles que l'analgésie congénitale. | Vécu quotidien | Amener les apprenants à déterminer l'intérêt de la leçon. Déterminer l'importance de cette leçon sachant qu'une absence de la transmission du message douloureux peut entraîner la mort d'un individu. | déterminer l'intérêt de la leçon : cette leçon peut nous permettre de comprendre le rôle des organes de sens pour la vie d'un individu et aussi de déceler toute anomalie dans la transmission de message douloureux. | | |
| | Formuler le problème scientifique | Les questions que nous nous posons ici sont de savoir : Comment naît le message douloureux ? Quels sont les éléments qui interviennent dans la transmission du message douloureux ? Quel est le trajet du message douloureux depuis la stimulation jusqu'à la réaction ? | Vécu quotidien | Amène les apprenants à poser le problème scientifique Quelles questions pouvons-nous nous poser sachant qu'en absence de la transmission du message douloureux ou en absence de certains éléments de l'organisme, un stimulus douloureux ne provoque pas de réaction ? | Formule le problème scientifique avec l'aide de l'enseignant : <ul style="list-style-type: none"> • Comment un stimulus douloureux provoque-t-il une réaction? • Quels sont les éléments qui permettent la transmission du message douloureux ? | | |

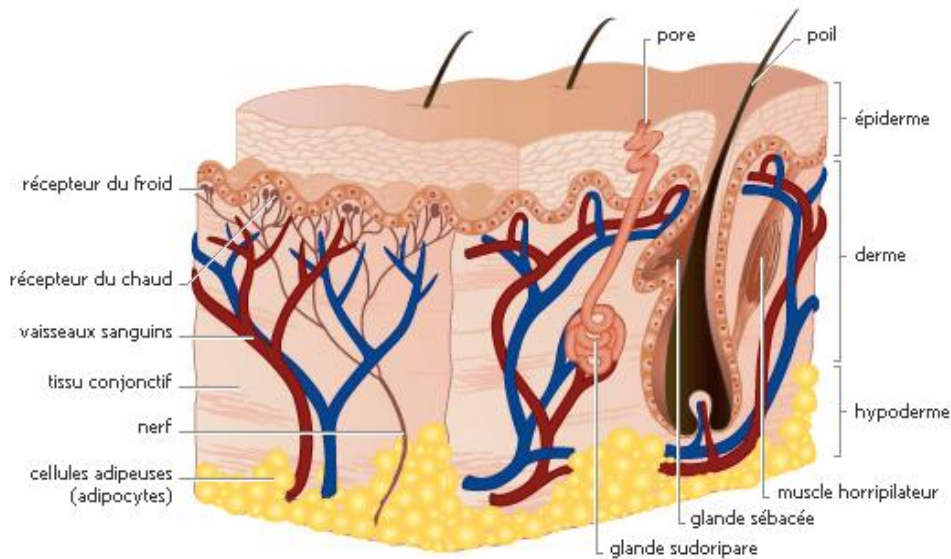
| | | | | | | | |
|---------------|--|---|-----------------------------|--|--|--|------------------------|
| Développement | <p>Relever l'origine de la sensation Douloureuse</p> | <p>I. Origine de la sensibilité douloureuse</p> <p>Le stimulus douloureux peut être de nature chimique (acide), thermique ($T > 42^{\circ}\text{C}$), mécanique (piqûre) ou électrique. L'un des organes de sens sollicité lors de sensibilité douloureuse est la peau.</p> <p>La sensibilité de la peau ou sensibilité cutanée est ponctuelle ; c'est-à-dire qu'elle se limite en des points précis séparés par des espaces insensibles.</p> <p>1. Description de la peau</p> <p>Une coupe transversale de la peau montre qu'elle est essentiellement formée de deux parties :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une partie superficielle, l'épiderme : c'est un tissu épithélial formé de deux couches de cellules dont la plus externe constituée de cellules mortes, appelée couche cornée, s'exfolie (ou se desquame) régulièrement. La couche la plus interne, appelée couche basale, est la couche vivante où les cellules se divisent abondamment, renouvelant ainsi les cellules mortes. - Une partie plus profonde, le derme qui est un tissu conjonctif riche en capillaires sanguins et en terminaisons nerveuses reliées aux corpuscules sensibles. Sa partie profonde, appelée hypoderme, est un tissu adipeux riche en graisses. <p>2. Terminaisons nerveuses et corpuscules sensibles de la peau</p> <p>La peau est à l'origine de plusieurs types de sensations grâce à ses multiples terminaisons Nerveuses.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les corpuscules et terminaisons sensibles au contact et à la pression qui nous permettent d'apprécier la forme et la surface des objets. Ce sont : les corpuscules de Meissner (sensibles aux contacts légers et aux piqûres), les corpuscules de Pacini (sensible aux pressions), les colliers nerveux autour des poils (sensibles au tact) ; - les corpuscules sensibles aux températures qui nous informent sur le froid et le chaud. Ce sont : les corpuscules de Krause (pour le froid) et les corpuscules de Ruffini (pour le chaud) ; - les terminaisons sensibles à la douleur : ce sont des terminaisons nerveuses libres <p>Tous les autres corpuscules peuvent devenir des récepteurs douloureux si l'intensité de leur stimulus dépasse une certaine valeur.</p> | <p>Planche : document 1</p> | <p>-Exploite les documents et pose des questions</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Donner un titre au document 1 ? 2. Identifier les 2 parties essentielles de la peau. 3. Citer les différents rôles de la peau. <p>-Dicte le cours et vérifie la prise de notes par les apprenants</p> <p>Donner l'origine de la sensation douloureuse</p> | <p>-Exploite les documents, réfléchit et répond aux questions :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Coupes transversale de la peau. 2. Les 2 parties essentielles de la peau sont : l'épiderme et le derme 3. Les différents rôles de la peau sont : protecteur, excréteur, respiratoires, absorption, sécréteur, régulateur thermique, sensoriel. <p>-Recopie le cours</p> <p>-Réfléchit et répond à la question de l'évaluation formative</p> <p>La sensation douloureuse prend naissance au niveau des récepteurs de la peau qui sont en réalité des terminaisons libres des fibres nerveuses et des corpuscules après une stimulation douloureuse d'intensité suffisante.</p> | <p>Donner l'origine de la sensation douloureuse</p> | <p>90 mn</p> <p>41</p> |
|---------------|--|---|-----------------------------|--|--|--|------------------------|

| | | | | | |
|---|---|-----------------------------|---|---|--|
| <p>Relever les éléments qui interviennent dans le trajet de l'information douloureuse</p> <p>Schématiser le trajet de l'influx nerveux lors de la circulation du message douloureux</p> | <p>II. Trajet de l'influx nerveux lors de la circulation du message douloureux</p> <p>les organes suivants sont indispensables à la transmission de l'influx nerveux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un organe récepteur (peau par exemple) ; - deux types de conducteurs nerveux ou nerfs : un conducteur sensitif (ou conducteur afférent ou centripète) véhiculé par une chaîne de neurone dont la grande partie de loge dans la moelle épinière, jusqu'au centre nerveux responsable des mouvements volontaires. La sensation est élaborée dans le centre nerveux c'est-à-dire dans l'aire du toucher de l'écorce grise cérébrale; un conducteur moteur (ou conducteur efférent ou centrifuge) qui conduit le message du centre nerveux jusqu'à l'organe effecteur ; - les centres nerveux (moelle épinière, encéphale) ; - un organe effecteur (muscle ou glande).  <p>Trajets de l'influx nerveux lors d'un mouvement volontaire et lors de la sensibilité consciente</p> | <p>Planche : document 2</p> | <p>-Exploite les documents et pose des questions</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Préciser le rôle de l'anesthésie et déduire celui de la peau dans cette expérience. 2. Interpréter le résultat de l'expérience 2. 3. Analyser et interpréter le résultat de l'expérience 3. 4. Analyser et interpréter le résultat de l'expérience 4 5. Expliquer le résultat obtenu à l'expérience 5 6. Schématiser le trajet de l'influx nerveux lors de la transmission de la douleur <p>-Dicte le cours et vérifie la prise de notes par les apprenants</p> <p>- Pose la question de l'évaluation formative</p> <p>Citer les éléments qui interviennent dans le trajet de l'information douloureuse</p> | <p>-Exploite les documents, réfléchit et répond aux questions :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. L'anesthésie rend insensible les terminaisons nerveuses sensorielles de la peau. La peau joue donc le rôle d'un organe récepteur. 2. On peut penser que l'excitation de la peau n'a pas été conduite jusqu'à l'organe actif. Le nerf sciatique est le conducteur de l'influx nerveux. 3. Malgré l'excitation de la peau et la conduction du message nerveux par le nerf sciatique, le résultat observé s'explique par l'absence du centre nerveux réflexe qui est la moelle épinière. 4. Malgré l'excitation de la peau, la conduction du message nerveux par le nerf sciatique et la présence de la moelle épinière on observe juste la flexion de la patte et pas l'agitation. La flexion de la patte est une activité réflexe dont le centre nerveux est la moelle épinière et l'encéphale étant donc le centre de la sensibilité consciente. 5. La patte ainsi traitée ne réagit plus aux excitations. Le muscle est donc l'organe effecteur indispensable à la réalisation de l'acte réflexe et de la sensibilité consciente. <p>-Recopie le cours</p> <p>-Réfléchit et répond à la question de l'évaluation formative</p> <p>Les éléments qui interviennent dans la transmission du message douloureux sont : les récepteur, les nerfs, les centres nerveux, les effecteurs.</p> | <p>Citer les éléments qui interviennent dans le trajet de l'information douloureuse</p> |
|---|---|-----------------------------|---|---|--|

| | | | | | | | |
|-------------------|---|--|---|---|---|---|--|
| | relever quelques moyens pour soulager la douleur | <p>III. Traitement de la douleur</p> <p>Le traitement de la douleur peut être :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Médical : en utilisant des médicaments qui peuvent être à usage externe (pommade) ou interne (comprimé). L'inconvénient de cette méthode est qu'elle est coûteuse et présente de nombreux effets secondaires tels que l'apparition des ulcères gastriques ; - Chirurgical : cette méthode est très coûteuse et risquée : - Avec des plantes médicinales telles que <i>Canarium schweinfurthii</i> (arbre du fruit noir) <i>Morinda lucida</i> | Vécu quotidien Un joueur de football qui tombe au stade après avoir reçu un coup sur la tête | <p>-Présente une situation et pose des questions</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. expliquer pourquoi le joueur tombe? 2. Décrire ce qui se passe lorsque le joueur tombe 3. Citer quelques moyens utilisés pour le soulager <p>-Pose la question de l'évaluation formative</p> <p>relever quelques moyens pour soulager la douleur</p> | <p>Ecoute, réfléchit et répond aux questions</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le joueur tombe parce qu'il a mal 2. Lorsque le joueur tombe, les secours viennent pour le soigner 3. Pour le soulager, on pulvérise un produit, on masse ou alors on l'amène à l'hôpital pour être opéré <p>-Réfléchit et répond à la question de l'évaluation formative</p> <p>Quelques moyens utilisés pour soulager sont : la chirurgie, les médicaments, les plantes médicinales</p> | relever quelques moyens pour soulager la douleur | |
| Conclusion | La communication nerveuse repose sur l'existence des liaisons anatomiques entre les organes récepteurs, les centres nerveux et les organes effecteurs, ce qui permet à l'Homme de se renseigner sur les modifications des conditions de son milieu et de réagir suite à ces changements. La douleur est une information cruciale pour la survie de l'homme. Cependant cette information peut devenir pathologie et conduire à la mort de l'individu lorsqu'elle devient chronique. Il est donc nécessaire de la soigner soit par des médicaments, soit par la chirurgie ou alors par l'utilisation des plantes médicinales telles que <i>Morinda lucida</i> | Leçon du jour | <p>Pose la question de l'évaluation sommative</p> <p>Expliquer la transmission du message douloureux</p> | <p>Réfléchit et répond à la question de l'évaluation sommative</p> <p>Des récepteurs naît l'influx nerveux sensitif qui sont véhiculés par une chaîne de neurones, dont la grande partie se loge dans la moelle épinière, jusqu'au centre nerveux responsable des mouvements volontaires. La sensation est élaborée dans le centre nerveux c'est-à-dire dans l'aire du toucher de l'écorce grise cérébrale.</p> <p>L'influx nerveux moteur prend naissance au niveau du cerveau et passe par le bulbe rachidien pour atteindre la moelle épinière. De la moelle épinière, l'influx nerveux moteur emprunte un motoneurone médullaire qui le conduit jusqu'à un organe effecteur.</p> | Expliquer la transmission du message douloureux | 15 mn | |

PLANCHE

Document 1



Titre : _____

Document 2 : Expériences

Un rat étant suspendu à un support, on stimule la peau de la patte postérieure gauche avec une pince, un courant faible ou quelques gouttes d'acide acétique dilué. On observe les réactions suivantes : flexion brusque de la patte stimulée suivie d'une agitation de cette patte.

Expérience 1 : Si on anesthésie la patte postérieure gauche à l'aide de l'éther, aucune réaction ne se produit après stimulation ;

Expérience 2 : On coupe le nerf sciatique qui est le nerf de la patte. On stimule ensuite par pincement cette patte (sans anesthésier) et aucune réaction n'est observée.

Expérience 3 : On détruit la moelle épinière. On stimule ensuite par pincement les pattes et on n'observe aucune réponse.

Expérience 4 : Sur un autre rat encore spinal, on détruit l'encéphale et on observe une flexion de la patte stimulée mais sans agitation.

Expérience 5 : Si par contre on sectionne le muscle de la patte gauche de l'animal spinal et cérébral, on n'observe aucune réaction.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION

Ce travail a été mené dans le but d'évaluer les propriétés analgésiques et non-ulcérogéniques de l'extrait aqueux de l'écorce de *Morinda lucida*. Ceci non pas dans le seul but de valoriser la phytothérapie mais également pour localiser le site d'action de cette plante (périphérique ou central). Pour ce faire, nous avons testé les propriétés analgésiques de l'extrait aqueux de cette plante sur des modèles de douleurs induites à l'acide acétique et au formaldéhyde; les propriétés non-ulcérogéniques ont été déterminées après un test ulcérogénique.

Il ressort des résultats sur les tests analgésiques que:

- l'extrait aqueux de l'écorce de *Morinda lucida* possède une activité analgésique dose dépendante sur la douleur;
- l'extrait aqueux de l'écorce de *Morinda lucida* a réduit de façon significative les deux phases de la douleur induite au formaldéhyde avec une action plus prononcée pour la seconde phase ;

Il ressort du test ulcérogénique que :

- l'extrait aqueux de l'écorce de *Morinda lucida* ne provoque pas d'ulcère gastrique ;
- l'extrait aqueux de l'écorce de *Morinda lucida* stimule la sécrétion de mucus gastrique.

L'extrait aqueux des écorces du tronc de *Morinda lucida* posséderait de propriétés analgésiques et n'aurait pas de propriétés ulcérogéniques. Ce qui justifierait l'utilisation de cette plante en médecine traditionnelle.

PERSPECTIVES

Nous envisageons dans les travaux ultérieurs de:

- évaluer l'effet ulcérogénique de l'extrait de *Morinda lucida* sur l'estomac en traitement à long terme ;
- évaluer les effets anti-ulcérogéniques de l'extrait de *Morinda lucida* ;
- déterminer les effets anti-oxydants de l'extrait de *Morinda lucida* ;
- évaluer les effets de l'extrait aqueux de la plante sur des modèles d'inflammations aiguë et chronique.

BIBLIOGRAPHIE

- Achouna A. S. (2010) Effets analgésiques des extraits aqueux et au méthanol de *Boerhavia Coccinea* Mill. (Nyctaginaceae) Et De *Eleocharis Articulata* Kunth. (Cyperaceae). Thèse de Master de Physiologie Animale. Université de Dschang, Dschang, Cameroun. 110 P.
- Addy B., Owodo H., Gyapong R., Umeji C., Mintah D. (2013) Phytochemical screening and antimicrobial study on the leaves of *Morinda lucida* (Rubiaceae). *Journal of Natural Sciences Research* 14 (3): 2224 – 3186.
- Adesida G., Adesogan E. (1972) Oruwal, a novel dihydroanthraquinone pigment from *Morinda lucida* Benth. *Journal of the Chemical Society* 1: 405–406.
- Agbor G., Tarkam A., Fogha J., Biyiti L., Tamze V., Messi H., Tsabang N., Longo F., Tchinda A., Dongmo B., Donfagsiteli N., Nbing J N., Joseph K., Ngide R., Simo D. (2012) Acute and sub-acute toxicity of aqueous extract of *Morinda lucida* stem bark. *Journal of Pharmacology and Toxicology* 7 (3): 158-165.
- Ajaiyeoba E., Abiodun, O., Falade, M., Ogbole, N., Ashidi, J., Happi, C. (2006) *In vitro* cytotoxicity studies of 20 plants used in Nigerian antimalaria ethnomedicine. *Phytomedicine* 13: 295-298.
- Astudillo L., Roriguez J., Schmeda-Hirschmann G. (2002) Gastroprotective activity of oleanolic acid derivatives on experimentally induced gastris lesions in rats and mices. *Journal of pharmacy and pharmacology* 54 (4): 583-588.
- Asuzu I., Chineme C. (1990) Effects of *Morinda lucida* leaf extract on *Trypanosoma brucei* infection in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 30: 307-313.
- Azi Iliy H., Woode E. (2015) Evaluation of Analgesic Property of Petroleum Ether/Ethyl Acetate Stem Bark Extract and Fractions of *Maerua angolensis* in Murine Models of Pain. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 5 (02) : 091-102.
- Besnard M., Faure C., Navarro J. (2000) Ulcers peptiques de l'estomac et du duodenum. *Gastroentérologie pédiatrique*. Paris: médecine flammarion sciences 4: 167-86.
- Bomba T., Mbiantcha M., Ngeulefack T., Watcho P., Oumar M., Ngoupaye T., Kamanyi A. (2013) Anti-nociceptive activities of aqueous extract of the stem bark of *drypetes gossweileri* (euphorbiaceae) in mice and rats. *International Journal of Biological and Pharmaceutical Research* 4 (8): 559-563.
- Burnstock G. (2000) P2X receptors in sensory neurons. *British Journal of Anaesthesia*; 84, 476–488.
- Calixto J. B., Cabrini D. A., Ferreira J., Campos M. M. (2000) Kinins in pain and inflammation. *Pain* 87: 1-5.
- Capasso A. (2007) Medicinal plants and central nervous system: An overview. In: *Recent developments in medicinal plant research*. Ed. Research Signpost. Kerala. pp. 1-17.
- Chauvin M. (2006) *Physiologie et pharmacologie de la douleur*. Elsevier Masson SAS, Les Essentiels, 323-334.

- Chen J., Smith E., Cahill M., Cohen R., Fishman J. (1993) The opioid receptor binding of dezocine, morphine, fentanyl, butorphanol and nalbuphine. *Life sciences* 52(4): 389-396.
- Ching F.P., Faloduna A. (2011) Dimethoxyflavone, a flavonoid from *Stereospermum kunthianum* stem bark with analgesic and anti-inflammatory activities. *West African Journal of Pharmacological Drug Research* 27: 16 -20.
- Conrath M., Fisher J., Salio C., Franzoni M., Doly S. (2001) Vanilloïdes, cannabinoïdes et ociception: aspects anatomiques. *Douleur et Analgésie* 14: 181-2.
- Dabou K. (1999) *Analgésie post opératoire à la Clonidine par voie péridurale. Thèse de médecine, Bamako 96p.*
- Demange C., Husson C., Poivet D., Escande J. (1996) Paresthésies bucales psychogènes et dépression. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-facial* 4: 244-52.
- Derardt R., Jougney S., Delevalcee F., Falhout M. (1980) Release of prostaglandins E and F in an algogenic reaction and its inhibition. *European Journal of Pharmacology* 51: 17–24.
- Diffoum J. B. (2012) *Propriétés analgésiques et anti-inflammatoires de l'extrait aqueux de Piptadeniastrum africanum (Mimosaceae) chez les souris et les rats. Thèse de Master en Physiologie Animale. Université de Dschang, Dschang-Cameroun.*
- Dimo T., Fotio A., Nguelefack T., Asongalem E., Kamtchouing P. (2006) Antiinflammatory activity of leaf extracts of *Kalanchoe crenata* Andr. *Indian Journal of Pharmacology* 38 (2): 115–119.
- Ekpendu T., (2003) Antiulcer plants of the Benue area of Nigeria. *Nigeria ethnomédecine and medecinal plants flora* 6(19): 25-26.
- Elkins G., Jensen M., Jensen D. Patterson (2007) Hypnotherapy for the management of chronic pain. *International journal of clinical and experimental hypnosis* 55 (3): 283
- Farnsworth N. (1999) In: Wilson F.O., Peter F.M. (eds). *Biodiversity*. National Academy Press, Washington. USA. 83, 97.
- Fields H. L. (1987) *Pain*. New York: McGraw-Hill Book Company.
- Fischer M. J., Btsh J., McNaughton P. A. (2013) Disrupting sensitization of transient receptor potential vanilloid subtype 1 inhibits inflammatory hyperalgesia. *Journal Neurosciences* 33:7407-7414.
- Godínez-Chaparro B., López-Santillán F. J., Argüelles C. F., Villalón C. M., Granados-Soto V. (2013) Role of 5-HT receptors in the reduction of formalin-induced nociception and secondary allodynia/hyperalgesia produced by antimigraine drugs in rats. *Life Science* 92: 1046-1054.
- Gorzalczany S., Marrassini C., Mino J. (2011). Antinociceptive activity of ethanolic extract and isolated compounds of *Urtica circularis*. *Journal of Ethnopharmacology* 134: 733–8.

- Grewal T., Ojjha S. (2014) Antioxidant, Antiulcer and Analgesic Properties Of Methanolic Leaf Extract (Chloroform Insoluble Fraction) Of *Lantana Camara*. *International Journal of Pharmacology and Toxicology Science* 4(2): 1-1.
- Guirimand F., Le Bars D. (1996) Physiologie de la nociception. *Annales Française d'Anesthésie et de Réanimation* 15: 1048-1079.
- Gutman G. A., Chandy K. G., Adelman J. P., Aiyar J., Bayliss D. A., Clapham D. E. (2003) International Union of Pharmacology. XLI. Compendium of Voltage-Gated Ion Channels: Potassium Channels 10.1124/pr.55.4.9. *Pharmacological Review* 55(4): 583-586.
- IASP (1979) Pain terms: a list with definitions and notes on usage, recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 6: 249.
- Iliya H. A., Boakye-Gyasi E., Adongo W. D., Ampadu F. A., Woode E. (2014) Antinociceptive activity of various solvent extracts of *Maerua angolensis* DC stem bark in rodents. *Phytopharmacology* 13: 1-8.
- Issberner U., Reeh P., Steen K. (1996) Pain due to tissue acidosis: a mechanism for inflammatory and ischemic myalgia. *Neuroscience Letter* 208 (3): 191-4.
- Ito S., Okuda-Ashitaka E., Minami T. (2001) Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociception and nocistation. *Neuroscience Research* 41: 299–332.
- Jain N., Kulkarni S., Singh A. (2002) Modulation of NSAID-induced antinociceptive and inflammatory effects by α_2 adrenoceptor agonists with gastroprotective effects. *Life Sciences* 70: 2857-2869
- Jubert H. (2015) Prise en charge des douleurs chroniques dans le réseau de santé AVH/LCD : Quels bénéfices médico-économiques pour le patient et l'assurance maladie? Thèse pour le Diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie, Université d'Angers, France.
- Julien N., Goffaux P., Arsenault P., Marchand S. (2005) Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 114(1-2): 295-302.
- Julius D., Basbaum A. (2001) Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 13: 203–10.
- Kabamba A., Shamashanga L., Mwaba J., Kasongo C., Longanga A., Lukumwena Z. (2014) Prévalence de l'utilisation des anti-inflammatoire non stéroïdiens chez les femmes enceintes à Lubumbashi (République Démocratique du Congo). *Pan African Medical Journal* 18 : 132.
- Kamguia G., Fokunang C., Ngameni B., Njinkio N., Tembe-Fokunang E. (2011) Effet cytoprotecteur de l'extrait aqueux des racines de *Dorstenia psilurus* sur l'ulcère gastrique chez les rats mâles de la souche Wistar. *Health, Sciences and disease* 12 (4): 100.
- Kang D., Choe C., Kim D. (2005) Thermosensitivity of the two-pore domain K⁺ channels TREK-2 and TRAAK. *Journal of Physiology* 564 (1):103-116.

- Karou D., Tchadjobo T., Denise Ilboudo P., Simporé J. (2011), Sub-Saharan Rubiaceae: A Review of Their Traditional Uses, Phytochemistry and Biological Activities. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 14: 149-169.
- Keita A. (2005). Etude de trois plantes utilisées dans le traitement traditionnel de l'ulcère gastro-duodénal dans le District de Bamako: *Borassus aethiopicum* Mart (Palmeae), *Sclerocarya birrea* (A. Rich.) Hochst. (Anacardiaceae) et *Ximenia americana* L. (Olacaceae). Thèse de doctorat en pharmacie (Diplôme d'Etat), Université de Bamako, Mali.
- Kumar N., Goldminz A. M., Kim N., Gottlieb A. B. (2013) Phosphodiesterase 4-targeted treatments for autoimmune diseases. *BMC Med* 11: 96-10.
- Lawal H. O., Etatuvié S. O., Fawehinmi A. B. (2012) Ethnomedicinal and Pharmacological properties of *Morinda lucida*. *Journal of Natural Products* 5: 93-99.
- Li J., Simone D., Larson A. (1999) Wind-up leads to characteristics of central sensitization. *Pain* 79: 75-82.
- Mackekam O., Tzeuton C., Biwolé C. (2011) Conférences annuelles VIII^{ème}, biosciences.
- Madsen M., Gotzsche P., Hróbjartsson A. (2009) Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups. *British Medical Journal* 338: 3115.
- Mahinda T., Taylor B. (2004) Intrathecal neuropeptide Y inhibits behavioral and cardiovascular responses to noxious inflammatory stimuli in awake rats. *Physiology and behavior* 80(5): 703-711.
- Mahmoud A. A., Sidik K., Salmah I., Suzainur K. A., Philip K. (2005) Antiulcerogenic activity of *Ageratum conyzoides* leaf extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats' animal model. *International Journal of Molecular Medicine and Advance Sciences* 1(4): 402-405.
- Marieb E. N. (1999) Anatomie et physiologie humaine. Traduction de la 4^e édition américaine, De Boeck Université. 1194p.
- Martin M., Motilva V., Alarcon de la Lastra C. (1993) Quercetin and naringenin: Effets on ulcer formation and gastric secretion in rats. *Phytotherapy Research* 7: 150-153.
- Mazzuca M. (2008) Canaux ioniques, douleur et analgésie : Effets analgésiques du blocage d'ASIC1a par la Psalmitoxine. Thèse de Doctorat. Spécialité Aspects Moléculaires et Cellulaires de la Biologie. Université de Nice-Sophia Antipolis. Nice-France. 235p;
- Melzack R., Wall P. D. (1965) Pain mechanisms: A new theory. *Science* 150, 971-979.
- Michael T., Smith, Robert R., Edwardsa, Richard C., Robinsonb, Robert H., Dworkinc. (2004) « Suicidal ideation, plans, and attempts in chronic pain patients: factors associated with increased risk ». *Pain* 111(1-2):201-8.
- Millan M. J. (1999) The induction of pain: An integrative review. *Review. Progress in Neurobiology* 57: 1-164.

- Millan M. J. (2002) Descending control of pain. *Progress in neurobiology* 66(6): 355-474.
- Moquet, Marie-José (1999) Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire, ANAES, 1999, p. 76. Consulté le 25/03/2016.
- Ndjitoyap E., Ndam C., Tzeuton A., Mbakop J., Ngu L. (1990) Endoscopie digestive haute au Cameroun : Etude analytique de 4100 examens. *Médecine Afrique Noire*, 37(9) : 453-456.
- Nguelefack T. B. (2008) Effets analgésiques et cardiovasculaires des extraits de feuilles de *Kalanchoe crenata* (Andrews) Haworth. Thèse de doctorat/Ph.D. Université de Yaoundé I. Yaoundé, Cameroun.
- Nguelefack T. B., Nana P., Atsamoa, A., Dimo T., Watcho P., Dongmo A., Tapondjou L., Njamen D., Wansi S., Kamanyi A. (2006) Analgesic and anticonvulsant effects of extracts from the leaves of *Kalanchoe crenata* (Andrews) Haworth (Crassulaceae). *Journal of Ethnopharmacology* 106:70–75.
- Nweze N. (2011) In vitro anti-trypanosomal activity of *Morinda lucida* leaves. *African Journal of Biotechnology* 11(7): 1812-1817.
- Oduola T., Bello I., Adeosun G., Ademosun A., Raheem G., Avwioro G. (2010) Hepatotoxicity and nephrotoxicity evaluation in Wistar albino rats exposed to *Morinda lucida* leaf extract. *Nord America Journal of Medicine and Sciences* 2: 230-233
- Odutuga A. A., Dairo J. O., Minari J. B., Bamisaye F. A. (2010) Anti-diabetic effects of *Morinda lucida* stem bark extracts on alloxan-induced diabetic rats. *Research Journal of Pharmacology* 4 (3): 78-82.
- Olajide O. A., Adeboye J. O., Makinde J. M. (1998) Some pharmacological studies on *Morinda lucida*. *India Journal of pharmacology* 30 (1), 38-42
- OMS (2010). L'infection à *Helicobacter pylori* chez 755 patients présentant des symptômes digestifs: Institut Pasteur du Maroc, 1998-2007. *Eastern mediterranean health journal* 7 (16) : 111.
- Oueldelhachemi S. (2012) Ulcère gastro-duodéal: prise en charge thérapeutique et accompagnement à l'officine. Thèse de Doctorat en pharmacie, Université Mohammed V, Maroc.
- Parpura V., Trent A., Basarsky, Fang L., Ksenija J., Srdija J., Philip G. (1994) Glutamate-mediated astrocyte-neuron signaling. *Nature* 369 (6): 744–7.
- Pasternak G. (2004) Multiple opiate receptors: déjà vu all over again. *Neuropharmacology* 47(1): 312-323.
- Payen J. (2002) Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur (65). *Revue*. Tirée de <http://www.sante.ujfgrenoble.fr/sante/corpus/disciplines/rea/anesthesie/65/leconimprim.pdf>

- Rath C., Ndonzao K., (1995) Antifungal anthraquinones from *Morinda lucida*. International Journal of Pharmacognosy 33(21):107-114.
- Rizzo C. (2014) Réflexion sur la place du psychomotricien dans la prise en charge de la douleur chronique chez l'adulte. Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Psychomotricité. Université de Toulouse, France.
- Roy M., Lebuis A., Peretz I., Rainville P. (2010) The modulation of pain by attention and emotion: A dissociation of perceptual and spinal nociceptive processes. European Journal of Pain 15 : 641e1-641e10.
- Samsong W. (1980) Physiologie appliqué à la médecine. Médecine-science. Edition Flammarion, Paris, pp: 475, 479-480.
- Sherwood (2006) Physiologie humaines : 2ème édition. De Boeck, Paris, pp.452-462.
- Singh G. (1998) Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Journal of Rheumatology 105: 31S-38S.
- Sivilotti L. G., Woolf C. J. (1994) The contribution of GABAA and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. Journal of Neurophysiology 72: 169-179.
- Sonibare M. A., Abegunde R. B (2012) Ethnobotanical study of medicinal plants used by the Laniba village people in South Western Nigeria. African Journal of Pharmacy and Pharmacology 6(24): 1726-1732
- Stucky C. L., Gold M. S., Zhang X. (2001) Mechanism of pain. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 98(21)11845-11846.
- Thomas E., Peat G., Harris L., Wilkie R., Croft P. R. (2004) The prevalence of pain and pain interference in a general population of older adults: crosssectional findings from the North Staffordshire Osteoarthritis project (NorStOP). Pain 110: 361-368.
- Turnbach M. E., Spaggins D. S., Randich A. (2002) Spinal administration of prostaglandin E2 or prostaglandin F2 α primarily produces mechanical hyperalgesia that is mediated by nociceptive spinal dorsal horn neurons. Pain 97: 33-45.
- Ukwuani N. A., Hassan F. F. (2014) Analgesic properties of Tamarindus indica L. stem bark fractions in albino rats. Sky Journal of Biochemical Research 3(2): 24-27
- Vlaeyen J. W., Morley S. (2005) Cognitive-behavioral treatments for chronic pain: what works for whom? Clinical Journal of Pain 21: 1-8.
- Warncke T., Jorum E., Stubhaug A. (1997) Local treatment with the N-methyl-Daspartate receptor antagonist ketamine, inhibits development of secondary hyperalgesia in man by a peripheral action. Neuroscience Letters 227:1-4.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Effet de l'extrait aqueux de l'écorce de *Morinda lucida* sur le nombre de contractions abdominales induites par injection d'acide acétique

| N° du rat | eau distillée | indométacine (50 mg/kg) | extrait aqueux (mg/kg) | | |
|-----------|----------------|----------------------------|------------------------|-----------|--------------|
| | | | 100 | 200 | 400 |
| 1 | 166,00 | 11,00 | 46,00 | 27,00 | 32,00 |
| 2 | 72,00 | 26,00 | 35,00 | 32,00 | 24,00 |
| 3 | 84,00 | 26,00 | 41,00 | 43,00 | 24,00 |
| 4 | 117,00 | 43,00 | 41,00 | 28,00 | 20,00 |
| 5 | 122,00 | 6,00 | 50,00 | 32,00 | 21,00 |
| 6 | 172,00 | 7,00 | 33,00 | 30,00 | 24,00 |
| Moyenne | 122,16 ± 16,74 | 19,83 ± 5,90 | 41 ± 2,62 | 32 ± 2,35 | 24,16 ± 1,72 |

ANNEXE 2 : Effet de l'extrait aqueux de l'écorce de *Morinda lucida* sur la première phase du test au formaldéhyde (valeurs exprimées en secondes)

| N° du rat | eau distillée | indométacine (50 mg/kg) | extrait aqueux (mg/kg) | | |
|-----------|---------------|----------------------------|------------------------|---------------|----------------|
| | | | 100 | 200 | 400 |
| 1 | 250,18 | 263,86 | 239,46 | 127,73 | 63,52 |
| 2 | 259,00 | 188,75 | 180,08 | 92,04 | 158,63 |
| 3 | 291,26 | 259,75 | 134,98 | 150,86 | 132,43 |
| 4 | 275,47 | 288,53 | 265,58 | 163,58 | 128,86 |
| 5 | 264,77 | 270,58 | 119,18 | 100,12 | 139,29 |
| 6 | 264,44 | 283,11 | 208,70 | 148,70 | 124,50 |
| Moyenne | 267,52 ± 5,82 | 259,09 ± 14,70 | 191,33 ± 23,55 | 130,5 ± 11,90 | 124,53 ± 13,15 |

ANNEXE 3 : Effet de l'extrait aqueux de l'écorce de *Morinda lucida* sur la seconde phase du test au formaldéhyde (valeurs exprimées en secondes)

| N° du rat | eau distillée | indométacine (50 mg/kg) | extrait aqueux (mg/kg) | | |
|-----------|----------------|----------------------------|------------------------|----------------|----------------|
| | | | 100 | 200 | 400 |
| 1 | 627,13 | 470,92 | 397,30 | 375,32 | 239,37 |
| 2 | 656,61 | 395,76 | 545,81 | 225,25 | 89,43 |
| 3 | 775,23 | 490,70 | 337,42 | 207,76 | 178,77 |
| 4 | 777,89 | 97,86 | 109,07 | 208,40 | 230,06 |
| 5 | 775,23 | 240,05 | 18,06 | 35,04 | 253,66 |
| 6 | 835,27 | 441,55 | 624,30 | 255,39 | 81,36 |
| Moyenne | 741,22 ± 33,00 | 356,14 ± 63,33 | 338,66 ± 97,20 | 217,86 ± 44,67 | 178,77 ± 31,30 |

ANNEXE 4 : Effet de l'extrait aqueux de l'écorce de *Morinda lucida* sur la sécrétion du mucus (valeurs exprimées en mg)

| N° du rat | eau distillée | indométacine (50 mg/kg) | extrait aqueux (mg/kg) | | |
|-----------|---------------|----------------------------|------------------------|--------------|--------------|
| | | | 100 | 200 | 400 |
| 1 | 12,00 | 8,00 | 11,00 | 14,00 | 24,00 |
| 2 | 18,00 | 6,00 | 14,00 | 34,00 | 20,00 |
| 3 | 8,00 | 4,00 | 17,00 | 18,00 | 22,00 |
| 4 | 11,00 | 4,00 | 18,00 | 14,00 | 21,00 |
| 5 | 12,00 | 4,00 | 11,00 | 17,00 | 23,00 |
| 6 | 12,00 | 4,00 | 14,00 | 20,00 | 22,00 |
| Moyenne | 12,16 ± 1,32 | 5,00 ± 0,68 | 14,16 ± 1,19 | 19,50 ± 3,05 | 22,00 ± 0,57 |

ANNEXE 5 : Indice d'ulcère

| N° du rat | eau distillée | indométacine (50 mg/kg) | extrait aqueux (mg/kg) | | |
|-----------|---------------|----------------------------|------------------------|-------------|-------------|
| | | | 100 | 200 | 400 |
| 1 | 0,00 | 1 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 2 | 0,00 | 2,5 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3 | 0,00 | 1,37 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 4 | 0,00 | 5 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 5 | 0,00 | 1,85 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 6 | 0,00 | 3,33 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Moyenne | 0,00 ± 0,00 | 2,50 ± 0,60 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 |

ANNEXE 6 : Surface ulcérée (valeurs exprimées en mm²)

| N° du rat | eau distillée | indométacine (50 mg/kg) | extrait aqueux (mg/kg) | | |
|-----------|---------------|----------------------------|------------------------|-------------|-------------|
| | | | 100 | 200 | 400 |
| 1 | 0,00 | 1,25 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 2 | 0,00 | 4,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3 | 0,00 | 2,25 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 4 | 0,00 | 2,50 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 5 | 0,00 | 8,75 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 6 | 0,00 | 14,5 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Moyenne | 0,00 ± 0,00 | 5,54 ± 2,09 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 |

ANNEXE 7 : Pourcentage de surface ulcérée (valeurs exprimées en pourcentage)

| N° du rat | eau distillée | indométacine (50 mg/kg) | extrait aqueux (mg/kg) | | |
|-----------|---------------|----------------------------|------------------------|-------------|-------------|
| | | | 100 | 200 | 400 |
| 1 | 0,00 | 0,61 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 2 | 0,00 | 1,96 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3 | 0,00 | 1,1 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 4 | 0,00 | 1,22 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 5 | 0,00 | 4,29 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 6 | 0,00 | 7,11 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Moyenne | 0,00 ± 0,00 | 2,71 ± 1,02 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 |

ANNEXE 8 : Récapitulatif des différents tests

| traitement | N | Test à l'acide acétique | Test au formaldéhyde | | masse du mucus | indice d'ulcère | surface ulcérée | % surface ulcérée | |
|------------------------------|-----|----------------------------|----------------------|----------------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|----------------------|-------------|
| | | | 1 ^e phase | 2 ^e phase | | | | | |
| eau distillée | 6 | 122,16 ± 16,74 | 267,52 ± 5,82 | 741,22 ± 33,00 | 12,16 ± 1,32 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | |
| Indométacine (50mg/kg) | 6 | 19,83 ± 5,90 *** | 259,09 ± 14,7 | 356,14 ± 63,33 | 5 ± 0,68 * | 2,50 ± 0,60 | 5,54 ± 2,09 | 2,71 ± 1,02 | |
| extrait aqueux (mg/kg) | 100 | 6 | 41 ± 2,62 *** | 191,33 ± 23,55 * ^a | 338,66 ± 97,20 *** | 14,16 ± 1,19 ^b | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 |
| | 200 | 6 | 32 ± 2,35 *** | 130,5 ± 11,90 *** ^{ccc} | 217,86 ± 44,67*** | 19,5 ± 3,05 * ^c | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 |
| | 400 | 6 | 24,16 ± 1,72 *** | 124,53 ± 13,15*** ^{ccc} | 178,77 ± 31,30*** | 22 ± 0,57 ** ^c | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 |

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM; *p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001 : différence significative par rapport au témoin négatif (eau distillée). ^ap<0,05 ; ^bp<0,01 ; ^cp<0,001 : différence significative par rapport au témoin positif (indométacine 50mg/kg).