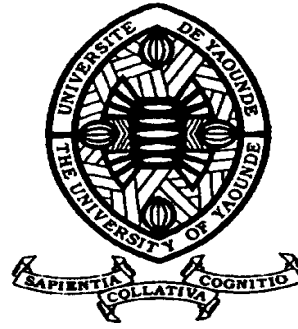


REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix – Travail – Patrie

UNIVERSITE DE YAOUNDE I
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET
PHYSIOLOGIE ANIMALES



REPUBLIC OF CAMEROUN

Peace – Work – Fatherland

UNIVERSITY OF YAOUNDE I
FACULTY OF SCIENCE
DEPARTMENT OF ANIMAL
BIOLOGY AND PHYSIOLOGY

**Activités analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique
des extraits des écorces du tronc de *Albizia ferruginea* Guill
et Perr. (Mimosaceae) chez la souris et le rat**

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de
Doctorat/Ph.D. en Biologie des Organismes Animaux

Par : **MINOUE KUUM Marc Germain**
Master en Physiologie Animale

Sous la direction de
DIMO Théophile
Professeur

Année Académique : 2020



**LISTES DES ENSEIGNANTS PERMANENTS DE LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE YAOUNDE I**

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I Faculté des Sciences Division de la Programmation et du Suivi des Activités Académiques		UNIVERSITY OF YAOUNDE I Faculty of Science Division of Programming and Follow-up of Academic Affairs
LISTE DES ENSEIGNANTS PERMANENTS		LIST OF PERMANENT TEACHING STAFF

ANNÉE ACADEMIQUE 2019/2020

(Par Département et par Grade)

DATE D'ACTUALISATION 19 Février 2020

ADMINISTRATION

DOYEN : TCHOUANKEU Jean- Claude, *Maitre de Conférences*

VICE-DOYEN / DPSAA : DONGO Etienne, *Professeur*

VICE-DOYEN / DSSE : AJEAGAH Gideon AGHAINDUM, *Professeur*

VICE-DOYEN / DRC : ABOSSOLO Monique, *Maitre de Conférences*

Chef Division Administrative et Financière : NDOYE FOE Marie C. F., *Maitre de Conférences*

Chef Division des Affaires Académiques, de la Sclolarité et de la Recherche DAASR :
MBAZE MEVA'A Luc Léonard, *Professeur*

1- DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE (BC) (38)			
N°	NOMS ET PRÉNOMS	GRADE	OBSERVATIONS
1	BIGOGA DIAGA Jude	Professeur	En poste
2	FEKAM BOYOM Fabrice	Professeur	En poste
3	FOKOU Elie	Professeur	En poste
4	KANSCI Germain	Professeur	En poste
5	MBACHAM FON Wilfried	Professeur	En poste
6	MOUNDIPA FEWOU Paul	Professeur	Chef de Département
7	NINTCHOM PENLAP V. épouse BENG	Professeur	En poste
8	OBEN Julius ENYONG	Professeur	En poste
9	ACHU Merci BIH	Maître de Conférences	En poste
10	ATOGHO Barbara Mma	Maître de Conférences	En poste
11	AZANTSA KINGUE GABIN BORIS	Maître de Conférences	En poste
12	BELINGA née NDOYE FOE M. C. F.	Maître de Conférences	Chef Daf/FS
13	BOUDJEKO Thaddée	Maître de Conférences	En poste
14	DJUIDJE NGOUNOUE Marcelline	Maître de Conférences	En poste
15	EFFA NNOMO Pierre	Maître de Conférences	En poste
16	NANA Louise épouse WAKAM	Maître de Conférences	En poste
17	NGONDI Judith Laure	Maître de Conférences	En poste
18	NGUEFACK Julienne	Maître de Conférences	En poste
19	NJAYOU Frédéric Nico	Maître de Conférences	En poste
20	MOFOR née TEUGWA Clotilde	Maître de Conférences	Inspecteur de Service MINESUP
21	TCHANA KOUATCHOUA Angèle	Maître de Conférences	En poste

22	AKINDEH MBUH NJI	Chargé de Cours	En poste
23	BEBEE Fadimatou	Chargée de Cours	En poste
24	BEBOY EDZENGUELE Sara Nathalie	Chargée de Cours	En poste
25	DAKOLE DABOY Charles	Chargé de Cours	En poste
26	DJUIKWO NKONGA Ruth Viviane	Chargé de Cours	En poste
27	DONGMO LEKAGNE Joseph Blaise	Chargé de Cours	En poste
28	EWANE Cécile Anne	Chargée de Cours	En poste
29	FONKOUA Martin	Chargé de Cours	En poste
30	KOTUE KAPTUE Charles	Chargé de Cours	En poste
31	LUNGA Paul KEILAH	Chargé de Cours	En poste
32	MANANGA Marlyse Joséphine	Chargée de Cours	En poste
33	MBONG ANGIE M. Mary Anne	Chargée de Cours	En poste
34	PECHANGOU NSANGO Sylvain	Chargé de Cours	En poste
35	Palmer MASUMBE NETONGO	Chargé de Cours	En poste
36	MBOUCHE FANMOE Marceline Joëlle	Assistant	En poste
37	OWONA AYISSI Vincent Brice	Assistant	En poste
38	WILFRIED ANGIE Abia	Assistant	En poste

2- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES (BPA) (46)

1	AJEAGAH Gideon AGHAINDUM	Professeur	Vice Doyen /DSSE
2	BILONG BILONG Charles-Félix	Professeur	Chef de Département
3	DIMO Théophile	Professeur	En Poste
4	DJIETO LORDON Champelain	Professeur	En Poste
5	ESSOMBA née NTSAMA MBALA	Professeur	Vice Doyen/FMSB/Uyi
6	FOMENA Abraham	Professeur	En Poste
7	KAMTCHOUING Pierre	Professeur	En poste
8	NJAMEN Dieudonné	Professeur	En poste
9	NJIOKOU Flobert	Professeur	En Poste
10	NOLA Moïse	Professeur	En poste
11	TAN Paul VERNYUY	Professeur	En poste
12	TCHUEM TCHUENTE Louis Albert	Professeur	Inspecteur de service Coord.Progr./MINSANTE
13	ZEBAZE TOGOUET Serge Hubert	Professeur	En poste
14	BILANDA Danielle Claude	Maître de Conférences	En poste
15	DJIOGUE Séfirin	Maître de Conférences	En poste
16	DZEUFLET DJOMENI Paul Désiré	Maître de Conférences	En poste
17	JATSA BOUKENG Hermine épouse MEGAPTCHE	Maître de Conférences	En poste
18	KEKEUNOU Sévilor	Maître de Conférences	En Poste
19	MEGNEKOU Rosette	Maître de Conférences	En poste
20	MONY Ruth épouse NTONE	Maître de Conférences	En Poste
21	NGUEGUIM TSOFAK Florence	Maître de Conférences	En poste
22	TOMBI Jeannette	Maître de Conférences	En poste
23	ALENE Désirée Chantal	Chargée de Cours	En poste
24	ATSAMO Albert Donatien	Chargé de Cours	En poste
25	BELLET EDIMO Oscar Roger	Chargé de Cours	En poste
26	DONFACK Mireille	Chargée de Cours	En poste
27	ETEME ENAMA Serge	Chargé de Cours	En poste
28	GOUNOUE KAMKUMO Raceline	Chargé de Cours	En poste

29	KANDEDA KAVAYE Antoine	Chargé de Cours	En poste
30	LEKEUFACK FOLEFACK Guy B.	Chargé de Cours	En poste
31	MAHOB Raymond Joseph	Chargé de Cours	En poste
32	MBENOUN MASSE Paul Serge	Chargé de Cours	En poste
33	MOUNGANG Luciane Marlyse	Chargé de Cours	En poste
34	MVEYO NDANKEU Yves Patrick	Chargé de Cours	En poste
35	NGOUATEU KENFACK Omer Bébé	Chargé de Cours	En poste
36	NGUEMBOCK	Chargé de Cours	En poste
37	NJUA Clarisse Yafi	Chargé de Cours	Chef de Div.UBA
38	NOAH EWOTI Olive Vivien	Chargé de Cours	En poste
39	TADU Zephyrin	Chargé de Cours	En poste
40	TAMSA ARFAO Antoine	Chargé de Cours	En poste
41	YEDE	Chargé de Cours	En poste
42	BASSOCK BAYIHA Etienne Didier	Assistant	En poste
43	ESSAMA MBIDA Désirée Sandrine	Assistant	En poste
44	KOGA MANG DOBARA	Assistant	En poste
45	LEME BANOCK Lucie	Assistant	En poste
46	YOUNOUSSA LAME	Assistant	En poste
3- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE VÉGÉTALES (BPV) (32)			
1	AMBANG Zachée	Professeur	Chef Division/UYII
2	BELL Joseph Martin	Professeur	En poste
3	DJOCGOUE Pierre François	Professeur	En poste
4	MOSSEBO Dominique Claude	Professeur	En poste
5	YOUMBI Emmanuel	Professeur	Chef de Département
6	ZAPFACK Louis	Professeur	En poste
7	ANGONI Hyancinthe	Maître de Conférences	En poste
8	BIYE Elvire Hortense	Maître de Conférences	En poste
9	KENGNE NOUMSI Ives Magloire	Maître de Conférences	<i>Dcd/C.T</i>
10	MALA Armand William	Maître de Conférences	En poste
11	MBARGA BINDZI Marie Alain	Maître de Conférences	CT/MINESUP
12	MBOLO Marie	Maître de Conférences	En poste
13	NDONGO BEKOLO	Maître de Conférences	<i>CE / MINRESI</i>
14	NGONKEU MAGAPTCHE Eddy L.	Maître de Conférences	En poste
15	TSOATA Esaïe	Maître de Conférences	En poste
16	TONFACK Libert Brice	Maître de Conférences	En poste
17	DJEUANI Astride Carole	Chargé de Cours	En poste
18	GOMANDJE Christelle	Chargé de Cours	En poste
19	MAFFO MAFFO Nicole Liliane	Chargé de Cours	En poste
20	MAHBOU SOMO TOUKAM. Gabriel	Chargé de Cours	En poste
21	NGALLE Hermine BILLE	Chargé de Cours	En poste
22	NGOUO Lucas Vincent	Chargé de Cours	En poste
23	NNANGA MEBENGA Ruth Laure	Chargé de Cours	En poste
24	NOUKEU KOUAKAM Armelle	Chargé de Cours	En poste
25	ONANA JEAN MICHEL	Chargé de Cours	En poste
26	GODSWILL NTSOMBAH NTSEFONG	Assistant	En poste
27	KABELONG BANAHOU Louis-Paul- Roger	Assistant	En poste

28	KONO Léon Dieudonné	Assistant	En poste
29	LIBALAH Moses BAKONCK	Assistant	En poste
30	LIKENG-LI-NGUE Benoit C	Assistant	En poste
31	TAEDOUNG Evariste Hermann	Assistant	En poste
32	TEMEGNE NONO Carine	Assistant	En poste
4- DÉPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE (CI) (35)			
1	AGWARA ONDOH Moïse	Professeur	<i>Vice Recteur Univ , Bamenda</i>
2	ELIMBI Antoine	Professeur	En poste
3	Florence UFI CHINJE épouse MELO	Professeur	Recteur Univ.Ngaoundere
4	GHOGOMU Paul MINGO	Professeur	Ministre Chargé deMiss.PR
5	NANSEU Njiki Charles Péguy	Professeur	En poste
6	NDIFON Peter TEKE	Professeur	CT MINRESI/Chef de Departement
7	NGOMO Horace MANGA	Professeur	Vice Chancellor/UB
8	NDIKONTAR Maurice KOR	Professeur	Vice-Doyen Univ. Bamenda
9	NENWA Justin	Professeur	En poste
10	NGAMENI Emmanuel	Professeur	DOYEN FS UD
11	BABALE née DJAM DOUDOU	Maître de Conférences	Chargée Mission P.R.
12	DJOUFAC WOUMFO Emmanuel	Maître de Conférences	En poste
13	KAMGANG YOUBI Georges	Maître de Conférences	En poste
14	KEMMEGNE MBOUGUEM Jean C.	Maître de Conférences	En poste
15	KONG SAKEO	Maître de Conférences	En poste
16	NDI NSAMI Julius	Maître de Conférences	En poste
17	NJIOMOU C. épse DJANGANG	Maître de Conférences	En poste
18	NJOYA Dayirou	Maître de Conférences	En poste
19	YOUNANG Elie	Maître de Conférences	En poste
20	ACAYANKA Elie	Chargé de Cours	En poste
21	BELIBI BELIBI Placide Désiré	Chargé de Cours	CS/ ENS Bertoua
22	CHEUMANI YONA Arnaud M.	Chargé de Cours	En poste
23	EMADACK Alphonse	Chargé de Cours	En poste
24	KENNE DEDZO GUSTAVE	Chargé de Cours	En poste
25	KOUOTOU DAOUDA	Chargé de Cours	En poste
26	MAKON Thomas Beauregard	Chargé de Cours	En poste
27	MBEY Jean Aime	Chargé de Cours	En poste
28	NCHIMI NONO KATIA	Chargé de Cours	En poste
29	NEBA nee NDO SIRI Bridget NDOYE	Chargé de Cours	CT/ MINFEM
30	NYAMEN Linda Dyorisse	Chargé de Cours	En poste
31	PABOUDAM GBAMBIE A.	Chargé de Cours	En poste
32	TCHAKOUTE KOUAMO Hervé	Chargé de Cours	En poste
33	NJANKWA NJABONG N. Eric	Assistant	En poste
34	PATOUOSSA ISSOFA	Assistant	En poste
35	SIEWE Jean Mermoz	Assistant	En poste

5- DÉPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE (CO) (35)

1	DONGO Etienne	Professeur	Vice-Doyen / PSAA
2	GHOGOMU TIH Robert Ralph	Professeur	Dir. IBAF/UDA
3	NGOUELA Silvère Augustin	Professeur	Chef de Département UDS
4	NKENGFACK Augustin Ephreïm	Professeur	Chef de Département
5	NYASSE Barthélemy	Professeur	En poste
6	PEGNYEMB Dieudonné Emmanuel	Professeur	Directeur/ MINESUP
7	WANDJI Jean	Professeur	En poste
8	Alex de Théodore ATCHADE	Maître de Conférences	DEPE/ Rectorat/UYYI
9	EYONG Kenneth OBEN	Maître de Conférences	Chef Service Programme & Diplomes
10	FOLEFOC Gabriel NGOSONG	Maître de Conférences	En poste
11	FOTSO WABO Ghislain	Maître de Conférences	En poste
12	KEUMEDJIO Félix	Maître de Conférences	En poste
13	KEUMOGNE Marguerite	Maître de Conférences	En poste
14	KOUAM Jacques	Maître de Conférences	En poste
15	MBAZOA née DJAMA Céline	Maître de Conférences	En poste
16	MKOUNGA Pierre	Maître de Conférences	En poste
17	NOTE LOUGBOT Olivier Placide	Maître de Conférences	Chef Service/MINESUP
18	NGO MBING Joséphine	Maître de Conférences	Sous/Direct. MINERESI
19	NGONO BIKOBO Dominique Serge	Maître de Conférences	En poste
20	NOUNGOUE TCHAMO Diderot	Maître de Conférences	En poste
21	TABOPDA KUATE Turibio	Maître de Conférences	En poste
22	TCHOUANKEU Jean-Claude	Maître de Conférences	Doyen /FS/ UYYI
23	TIH née NGO BILONG E. Anastasie	Maître de Conférences	En poste
24	YANKEP Emmanuel	Maître de Conférences	En poste
25	AMBASSA Pantaléon	Chargé de Cours	En poste
26	KAMTO Eutrophe Le Doux	Chargé de Cours	En poste
27	MVOT AKAK Carine	Chargé de Cours	En poste
28	NGNINTEDO Dominique	Chargé de Cours	En poste
29	NGOMO Orléans	Chargé de Cours	En poste
30	OUAHOUE WACHE Blandine M.	Chargé de Cours	En poste
31	SIELINOU TEDJON Valérie	Chargé de Cours	En poste
32	TAGATSING FOTSING Maurice	Chargé de Cours	En poste
33	ZONDENDEGOUNBA Ernestine	Chargée de Cours	En poste
34	MESSI Angélique Nicolas	Assistant	En poste
35	TSEMEUGNE Joseph	Assistant	En poste

6- DÉPARTEMENT D'INFORMATIQUE (IN) (26)

1	ATSA ETOUNDI Roger	Professeur	Chef Div.MINESUP
2	FOUDA NDJODO Marcel Laurent	Professeur	Chef Dpt ENS/Chef IGA.MINESUP
3	NDOUNDAM René	Maître de Conférences	En poste
4	AMINOUE Halidou	Chargé de Cours	En poste
5	DJAM Xaviera YOUHEP KIMBI	Chargé de Cours	En Poste
6	EBELE Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
7	KOUOKAM KOUOKAM E. A.	Chargé de Cours	En poste

8	MELATAGIA YONTA Paulin	Chargé de Cours	En poste
9	MOTO MPONG Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
10	TAPAMO Hyppolite	Chargé de Cours	En poste
11	ABESSOLO ALO'O Gislain	Chargé de Cours	En poste
12	KAMGUEU Patrick Olivier	Chargé de Cours	En poste
13	MONTHE DJIADEU Valery M.	Chargé de Cours	En poste
14	OLLE OLLE Daniel Claude Delort	Chargé de Cours	C/D Enset. Ebolowa
15	TINDO Gilbert	Chargé de Cours	En poste
16	TSOPZE Norbert	Chargé de Cours	En poste
17	WAKU KOUAMOU Jules	Chargé de Cours	En poste
18	BAYEM Jacques Narcisse	Assistant	En poste
19	DOMGA KOMGUEM Rodrigue	Assistant	En poste
20	EKODECK Stéphane Gaël Raymond	Assistant	En poste
21	HAMZA Adamou	Assistant	En poste
22	JIOMEKONG AZANZI Fidel	Assistant	En poste
23	MAKEMBE S. Oswald	Assistant	En poste
24	MESSI NGUELE Thomas	Assistant	En poste
25	MEYEMDOU Nadège Sylvianne	Assistant	En poste
26	NKONDOCK. MI. BAHANACK.N.	Assistant	En poste

7- DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES (MA) (30)

1	EMVUNDU WONO Yves S.	Professeur	CD Info/Inspecteur MINESUP
2	AYISSI Raoult Domingo	Maître de Conférences	En poste
3	NKUIMI JUGNIA Célestin	Maître de Conférences	En poste
4	NOUNDJEU Pierre	Maître de Conférences	En poste
5	MBEHOU Mohamed	Maître de Conférences	En poste
6	TCHAPNDA NJABO Sophonie B.	Maître de Conférences	Directeur/AIMS Rwanda
7	AGHOUKENG JIOFACK Jean Gérard	Chargé de Cours	Chef Cellule MINPLAMAT
8	CHENDJOU Gilbert	Chargé de Cours	En poste
9	DJIADEU NGAHA Michel	Chargé de Cours	En poste
10	DOUANLA YONTA Herman	Chargé de Cours	En poste
11	FOMEKONG Christophe	Chargé de Cours	En poste
12	KIANPI Maurice	Chargé de Cours	En poste
13	KIKI Maxime Armand	Chargé de Cours	En poste
14	MBAKOP Guy Merlin	Chargé de Cours	En poste
15	MBANG Joseph	Chargé de Cours	En poste
16	MBELE BIDIMA Martin Ledoux	Chargé de Cours	En poste
17	MENGUE MENGUE David Joe	Chargé de Cours	En poste
18	NGUEFACK Bernard	Chargé de Cours	En poste
19	NIMPA PEFOUNKEU Romain	Chargé de Cours	En poste
20	POLA DOUNDOU Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
21	TAKAM SOH Patrice	Chargé de Cours	En poste
22	TCHANGANG Roger Duclos	Chargé de Cours	En poste
23	TCHOUNDJA Edgar Landry	Chargé de Cours	En poste
24	TETSADJIO TCHILEPECK M. E.	Chargé de Cours	En poste
25	TIAYA TSAGUE N. Anne-Marie	Chargé de Cours	En poste
26	MBIAKOP Hilaire George	Assistant	En poste
27	BITYE MVONDO Esther Claudine	Assistant	En poste

28	MBATAKOU Salomon Jospheh	Assistant	En poste
29	MEFENZA NOUNTU Thiery	Assistant	En poste
30	TVHEUTIA Daniel Duviol	Assistant	En poste
8- DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE (MIB) (18)			
1	ESSIA NGANG Jean Justin	Professeur	DRV/IMPM
2	BOYOMO ONANA	Maître de Conférences	En poste
3	NWAGA Dieudonné M.	Maître de Conférences	En poste
4	NYEGUE Maximilienne Ascension	Maître de Conférences	En poste
5	RIWOM Sara Honorine	Maître de Conférences	En poste
6	SADO KAMDEM Sylvain Leroy	Maître de Conférences	En poste
7	ASSAM ASSAM Jean Paul	Chargé de Cours	En poste
8	BODA Maurice	Chargé de Cours	En poste
9	BOUGNOM Blaise Pascal	Chargé de Cours	En poste
10	ESSONO OBOUGOU Germain G.	Chargé de Cours	En poste
11	NJIKI BIKOÏ Jacky	Chargé de Cours	En poste
12	TCHIKOUA Roger	Chargé de Cours	En poste
13	ESSONO Damien Marie	Assistant	En poste
14	LAMYE Glory MOH	Assistant	En poste
15	MEYIN A EBONG Solange	Assistant	En poste
16	NKOUDOU ZE Nardis	Assistant	En poste
17	SAKE NGANE Carole Stéphanie	Assistant	En poste
18	TOBOLBAÏ Richard	Assistant	En poste
9- DEPARTEMENT DE PYSIQUE(PHY) (40)			
1	BEN- BOLIE Germain Hubert	Professeur	En poste
2	ESSIMBI ZOBO Bernard	Professeur	En poste
3	KOFANE Timoléon Crépin	Professeur	En poste
4	NANA ENGO Serge Guy	Professeur	En poste
5	NDJAKA Jean Marie Bienvenu	Professeur	Chef de Département
6	NOUAYOU Robert	Professeur	En poste
7	NJANDJOCK NOUCK Philippe	Professeur	<i>Sous Directeur/ MINRESI</i>
8	PEMHA Elkana	Professeur	En poste
9	TABOD Charles TABOD	Professeur	Doyen Univ/Bda
10	TCHAWOUA Clément	Professeur	En poste
11	WOAFO Paul	Professeur	En poste
12	BIYA MOTTO Frédéric	Maître de Conférences	DG/HYDRO Mekin
13	BODO Bertrand	Maître de Conférences	En poste
14	DJUIDJE KENMOE épouse ALOYEM	Maître de Conférences	En poste
15	EKOBENA FOU DA Henri Paul	Maître de Conférences	<i>Chef Division. UN</i>
16	EYEBE FOU DA Jean sire	Maître de Conférences	En poste
17	FEWO Serge Ibraïd	Maître de Conférences	En poste
18	HONA Jacques	Maître de Conférences	En poste
19	MBANE BIOUELE César	Maître de Conférences	En poste
20	NANA NBENDJO Blaise	Maître de Conférences	En poste
21	NDOP Joseph	Maître de Conférences	En poste
22	SAIDOU	Maître de Conférences	MINRESI
23	SIEWE SIEWE Martin	Maître de Conférences	En poste

24	SIMO Elie	Maître de Conférences	En poste
25	VONDOU Derbetini Appolinaire	Maître de Conférences	En poste
26	WAKATA née BEYA Annie	Maître de Conférences	<i>Sous Directeur/ MINESUP</i>
27	ZEKENG Serge Sylvain	Maître de Conférences	En poste
28	ABDOURAHIMI	Chargé de Cours	En poste
29	EDONGUE HERVAIS	Chargé de Cours	En poste
30	ENYEGUE A NYAM épouse BELINGA	Chargé de Cours	En poste
31	FOUEDJIO David	Chargé de Cours	Chef Cell. MINADER
32	MBINACK Clément	Chargé de Cours	En poste
33	MBONO SAMBA Yves Christian U.	Chargé de Cours	En poste
34	MEL'I Joelle Larissa	Chargée de Cours	En poste
35	MVOGO ALAIN	Chargé de Cours	En poste
36	OBOUNOU Marcel	Chargé de Cours	DA/Univ Inter Etat/Sangmélina
37	WOULACHE Rosalie Laure	Chargée de Cours	En poste
38	AYISSI EYEBE Guy François Valérie	Assistant	En poste
39	CHAMANI Roméo	Assistant	En poste
40	TEYOU NGOUPOU Ariel	Assistant	En poste
10- DÉPARTEMENT DE SCIENCES DE LA TERRE (ST) (43)			
1	BITOM Dieudonné	Professeur	Doyen / FASA / Uds
2	FOUATEU Rose épouse YONGUE	Professeur	En poste
3	KAMGANG Pierre	Professeur	En poste
4	NDJIGUI Paul Désiré	Professeur	Chef de Département
5	NDAM NGOUPA YOU Jules-Remy	Professeur	En poste
6	NGOS III Simon	Professeur	DAAC/Uma
7	NKOUMBOU Charles	Professeur	En poste
8	NZENTI Jean-Paul	Professeur	En poste
9	ABOSSOLO née ANGUE Monique	Maître de Conférences	Vice-Doyen / DRC
10	GHOGOMU Richard TANWI	Maître de Conférences	CD/Ua
11	MOUNDI Amidou	Maître de Conférences	<i>CT/ MINIMDT</i>
12	NGUEUTCHOUA Gabriel	Maître de Conférences	CEA/MINRESI
13	NJILAH Isaac KONFOR	Maître de Conférences	En poste
14	ONANA Vincent Laurent	Maître de Conférences	En poste
15	BISSO Dieudonné	Maître de Conférences	<i>Directeur/Projet Barrage Memve'ele</i>
16	EKOMANE Emile	Maître de Conférences	<i>En poste</i>
17	GANNO Sylvestre	Maître de Conférences	En poste
18	NYECK Bruno	Maître de Conférences	En poste
19	TCHOUANKOUE Jean-Pierre	Maître de Conférences	En poste
20	TEMDJIM Robert	Maître de Conférences	En poste
21	YENE ATANGANA Joseph Q.	Maître de Conférences	<i>Chef Div. /MINTP</i>
22	ZO'O ZAME Philémon	Maître de Conférences	<i>DG/ART</i>
23	ANABA ONANA Achille Basile	Chargé de Cours	En poste
24	BEKOA Etienne	Chargé de Cours	En poste
25	ELISE SABABA	Chargé de Cours	En poste
26	ESSONO Jean	Chargé de Cours	En poste
27	EYONG JOHN TAKEM	Chargé de Cours	En poste

28	FUH Calistus Gentry	Chargé de Cours	<i>Sec. D'Etat/MINMIDT</i>
29	LAMILÉN BILLA Daniel	Chargé de Cours	En poste
30	MBESSE CECILE OLIVE	Chargé de Cours	En poste
31	MBIDA YEM	Chargé de Cours	En poste
32	METANG Victor	Chargé de Cours	En poste
33	MINYEM Dieudonné-Lucien	Chargé de Cours	<i>CD/Uma</i>
34	NGO BELNOUN Rose Noël	Chargé de Cours	En poste
35	NGO BIDJECK Louise Marie	Chargé de Cours	En poste
36	NOMO NEGUE Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
37	NTSAMA ATANGANA Jacqueline	Chargé de Cours	En poste
38	TCHAKOUNTE J. épouse NOUMBEM	Chargé de Cours	<i>Chef.cell / MINRESI</i>
39	TCHAPTCHET TCHATO De P.	Chargé de Cours	En poste
40	TEHNA Nathanaël	Chargé de Cours	En poste
41	TEMGA Jean Pierre	Chargé de Cours	En poste
42	FEUMBA Roger	Assistant	En poste
43	MBANGA NYOBE Jules	Assistant	En poste

Répartition chiffrée des Enseignants de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I

NOMBRE D'ENSEIGNANTS

DÉPARTEMENT	Professeurs	Maîtres de Conférences	Chargés de Cours	Assistants	Total
BCH	9(1)	13(09)	14(05)	3(2)	39(16)
BPA	13(1)	09(06)	19(05)	05(2)	46(13)
BPV	06 (0)	10(02)	9(04)	07(01)	31(9)
CI	10(1)	09(02)	13(02)	02(0)	35(5)
CO	7(0)	17(04)	09(03)	03(0)	35(7)
IN	2(0)	1(0)	14(01)	05(01)	26(3)
MAT	1(0)	5(0)	19(01)	05(01)	30(2)
MIB	1(0)	5(02)	06(01)	06(02)	17(5)
PHY	11(0)	16(01)	10(03)	03(0)	40(4)
ST	8(1)	14(01)	19(04)	02(0)	43(6)
Total	68(4)	99(27)	132(29)	45(10)	344(70)

Soit un total de **344 (70)** dont :

- Professeurs **68(4)**
- Maîtres de Conférences **99(25)**
- Chargés de Cours **132 (39)**
- Assistants **46(10)**
- () = Nombre de Femmes 45**

Le Doyen de la Faculté des Sciences
Pr.TCHOUANKEU Jean-Claude

DEDICACE

Cette thèse est dédiée :

A ma chère et tendre épouse **ESSAPO Carine** pour tous ses efforts et sacrifices consentis. Tu es ma joie de vivre.

REMERCIEMENTS

Toute ma profonde reconnaissance et gratitude à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail. Je pense particulièrement :

Au Professeur DIMO Théophile, qui a dirigé mes travaux. Merci infiniment pour votre disponibilité, votre soutien moral, matériel et vos conseils. Vos critiques constructives et votre rigueur scientifique ont été la base de la réalisation de ce travail.

Au Professeur DONGMO Alain Bertrand de l'Université de Douala qui a pu mettre à notre disposition le Pléthysmomètre électrique pour les tests sur l'inflammation. Qu'il trouve ici ma gratitude et mes profonds remerciements.

Au Professeur PIEME Constant pour m'avoir accueilli dans son Laboratoire de Physiologie et Pharmacologie de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé I et pour l'assistance dans la réalisation d'une partie de mes travaux. Qu'il trouve ici ma gratitude et mes profonds remerciements.

Au Docteur NKWENGOUA ZONDEGOUMBA Ernestine du Département de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I, pour avoir accepté de m'accueillir dans son Laboratoire pour la réalisation de la phytochimie. Pour les documents mis à ma disposition. Vos encouragements et conseils ont été des atouts dans la réalisation de ce travail. Qu'elle trouve ici mes profonds remerciements.

Au Professeur MEZUI Christopher de l'école Normale Supérieure de l'Université de Yaoundé I pour ses encouragements, conseils et la lecture critique de ce travail. Qu'il trouve ici ma gratitude et mes profonds remerciements.

Au Professeur JATSA-MEGAPTCHE BOUKENG Hermine, du Département de Biologie et Physiologie des Organismes Animaux de l'Université de Yaoundé I pour certains réactifs et du soutien moral. Qu'elle trouve ici mes profonds remerciements.

Au Docteur MBEY Jean Aimé, de la faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I, au Département de Chimie Inorganique pour certains réactifs pour la phytochimie qualitative. Qu'il trouve ici ma gratitude et mes profonds remerciements.

Au Docteur FOTIO LAMBOU Agathe de l'Université de Buéa pour ses multiples assistances morales et la correction de ce travail. Qu'elle trouve ici mes profonds remerciements.

Aux Docteurs BELLA NDZANA Martin Thierry, ABOUBAKAR BIBI Farouche Oumarou, LISSOM Abel, ATSANG A KIKI Gisèle, KADA SANDA Antoine, TEMDIE GUEMMOGNE Roméo Joël, YOUMBIE Duplex et KEUGNI Brice Armand qui ont pris

soins de m'assister, conseiller et pour toutes nos discussions scientifiques, encouragements et solidarité, votre assistance technique, morale et pour votre disponibilité. Qu'ils trouvent ici ma gratitude et mes profonds remerciements.

Aux équipes des Laboratoires de Physiologie Animale, de Chimie Organique de la Faculté des Sciences, des Laboratoires de Physiologie et Pharmacologie, Biochimie et Physiologie, d'Histologie et Pathologie de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé I pour l'aide et l'assistance que vous m'avez apportées pour la réalisation de certaines manipulations. Qu'ils trouvent ici ma gratitude et mes profonds remerciements.

A l'ensemble des enseignants de la Faculté des Sciences et en particuliers ceux du Département de Biologie et Physiologie Animales qu'ils trouvent ici toute ma gratitude. Je pense spécialement au Professeur BILONG BILONG Charles Félix, Chef de Département, merci pour vos remarques et conseils.

Aux Professeurs KAMTCHOUING Pierre, NDJAMEN Dieudonné, KAMGANG René et TAN Paul Vernyuy, vos corrections, remarques, suggestions, conseils et soutien moral m'ont construit.

Aux Professeurs DZEUFLET DJOMENI Paul Désiré, MEGNEKOU Rosette et NGUEGUIM TSOFAK Florence vos corrections, remarques et conseils ont été précieux.

Au Docteur GOUNOUE KAMKUMO Racéline vos remarques, suggestions, conseils et soutien moral aux cours de ces années d'apprentissage m'ont édifié.

Au personnel de l'Université de Yaoundé I, en particulier celui de la Faculté des Sciences pour la mise en disposition de certains documents.

A mes parents, MAYI Marthe et KUUM NLOGA Joseph, merci pour tout votre Amour.

A ma grande famille KUUM et particulièrement mes frères et sœurs, NLOGA KUUM Jérôme, KUUM KUUM Joseph Aimé, KUUM Véronique, POUTH KUUM Dieudonné et KUUM Marthe, pour votre soutien moral et financier.

A la famille MINOUE, beaucoup de joie pour tous ces bons moments.

A mes enfants MBALA MINOUE Cyrille Miséricorde Bradley, MINOUE ESSAPO Jaël Warren et NKE MINOUE Agathe Fortune Audrey, grand merci, au fond ce sont vos sourires qui m'ont accompagné.

A Messieurs MEKONGO Philippe et TAMGMOU Jean Marie et Madame ADANG Mathilde et Mesdemoiselles NOUGANI TCHOUNANG Annie Murielle et MENGUE Bénédicte pour votre présence et échanges. Merci pour tous ces bons moments.

A toutes les personnes, qui de près ou de loin, m'ont apporté leur soutien matériel, moral et financier au cours ma formation, merci.

SOMMAIRE

LISTES DES ENSEIGNANTS PERMANENTS DE LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE YAOUNDE I.....	I
DEDICACE	I
REMERCIEMENTS	II
SOMMAIRE	IV
LISTE DES FIGURES.....	VI
LISTE DES TABLEAUX	VIII
RESUME.....	XI
ABSTRACT	XIII
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I: REVUE DE LA LITTERATURE.....	5
I-1- Inflammation	6
I-1-1- Définition.....	6
I-1-2- Causes de l'inflammation	6
I-1-3- Physiopathologie de l'inflammation	6
I-1-4- Typologie de l'inflammation	7
I-1-5- Cellules de l'inflammation.....	8
I-1-6- Médiateurs chimiques de l'inflammation.....	11
I-2- Fièvre	18
I-2-1- Définition.....	18
I-2-2- Étiologie	18
I-2-3- Physiopathologie de la fièvre.....	18
I-3- Douleur	19
I-3-1- Définition.....	19
I-3-2- Nature du stimulus nociceptif	19
I-3-3- Classification de la douleur.....	19
I-3-4- Physiopathologie de la douleur	22
I-3-5- Traitement de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre	24
I-4- Toxicité	28
I-4-1- Définition et intérêt	28
I-4-2- Différents types de toxicité	28
I-4-3- Paramètres systémiques utiles en toxicologie	29
I-5- <i>Albizia ferruginea</i> (Guill. & Perr.)	32
I-5-1- Systématique (Benth.1884).....	32
I-5-2- Botanique.....	32
I-5-3- Répartition géographique	33
I-5-4- Usages médicinales	34
I-5-5- Phytochimie de la plante	34
I-5-6- Etudes pharmacologiques antérieures.....	34
CHAPITRE II: MATERIEL ET METHODES	35
II-1- Matériel végétal	36
II-1-1- Récolte et identification.....	36
II-1-2- Animaux expérimentaux	36

II-1-3-Description des dispositifs d'enregistrement de l'activité douloureuse et de l'inflammation -----	36
II-2- Méthodologies -----	38
II-2-1-Préparation des extraits aqueux et hydroalcooliques des écorces de <i>Albizia ferruginea</i> -----	38
II-2-2- Analyse phytochimique -----	39
II-2-3-Evaluation de l'activité analgésique de <i>Albizia ferruginea</i> -----	46
II-2-4-Evaluation de l'activité de <i>Albizia ferruginea</i> sur quelques modèles d'inflammation aiguë-----	50
II-2-5-Evaluation des effets de l'extrait aqueux du tronc de <i>A. ferruginea</i> sur quelques modèles d'inflammation subchronique et chronique chez le rat -----	52
II-2-6-Evaluation des effets de l'extrait aqueux de <i>A. ferruginea</i> sur un modèle de l'inflammation chronique induite par l'Adjuvant Complet de Freund -----	54
II-2-7-Evaluation de l'activité de l'extrait aqueux des écorces du tronc de <i>A. ferruginea</i> sur l'hyperthermie induite par la levure de bière-----	55
II-2-8- Étude de la toxicité <i>in vivo</i> de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> -----	56
II-2-9-Evaluation des effets de <i>Albizia ferruginea</i> sur quelques paramètres biochimiques sériques et tissulaires -----	58
II-2-10-Evaluation des effets de l'extrait aqueux des écorces de <i>Albizia ferruginea</i> sur quelques marqueurs de l'inflammation dans le sérum-----	71
II-2-11-Analyses histopathologiques -----	73
II-2-12- Expression et analyse statistique des résultats-----	74
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION-----	75
III-1-RESULTATS-----	76
III-1-1-Phytochimie des extraits de <i>Albizia ferruginea</i> -----	76
III-1-2-Activités analgésiques des extraits des écorces du tronc de <i>Albizia ferruginea</i> chez le rat et la souris -----	77
III-1-3-Effets des extraits sur l'inflammation aiguë -----	84
III-1-4-Activités de l'extrait aqueux de <i>A. ferruginea</i> sur l'inflammation subchronique ---	88
III-1-5-Activité de l'extrait aqueux des écorces de <i>Albizia ferruginea</i> sur l'inflammation chronique induite par l'Adjuvant Complet de Freund -----	97
III-1-6-Activité de l'extrait aqueux des écorces du tronc de <i>A. ferruginea</i> sur l'hyperthermie induite par la levure de bière -----	110
III-1-7-Toxicité de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> -----	112
III-2-DISCUSSION -----	124
CONCLUSION GENERALE -----	137
RECOMMANDATIONS -----	138
PERSPECTIVES-----	139
REFERENCES -----	140
PUBLICATION -----	140
ANNEXES -----	140

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Synthèse des leucotriènes, des prostaglandines et des thromboxanes à partir des phospholipides membranaires	12
Figure 2 : Actions respectives des cyclooxygénases.....	13
Figure 3 : Activation du système contact ou système de kinines.....	15
Figure 4 : Les mécanismes responsables de signes cardinaux de l'inflammation	17
Figure 5: Aspect morphologique de la Graine (a); de la Gousse (b); de jeunes feuilles (c);des feuilles âgées (d); des écorces fraîches (e) du tronc d'une plante adulte (f) de <i>Albizia ferruginea</i>	33
Figure 6: Plaque chauffante de type DS37-SOCREL	37
Figure 7 : Pléthysmomètre électrique.....	37
Figure 8 : Protocole de préparation de l'extrait aqueux des écorces de <i>A. ferruginea</i>	38
Figure 9 : Courbe d'étalonnage des polyphénols totaux.	42
Figure 10 : Courbe d'étalonnage des flavonoïdes totaux.	43
Figure 11 : Courbe d'étalonnage des flavonols totaux.....	44
Figure 12 : Courbe d'étalonnage de la Berbérine.	45
Figure 13 : Courbe d'étalonnage de la vitamine C.....	46
Figure 14 : Thermomètre digital <i>ADDT01</i>	55
Figure 15: Courbe d'étalonnage des protéines	59
Figure 16 : Courbe d'étalonnage de la catalase.....	60
Figure 17 : Courbe d'étalonnage des nitrites	63
Figure 18 : Courbe d'étalonnage pour le dosage du TNF- α	72
Figure 19 : Courbe d'étalonnage pour le dosage de l'IL-1 β	72
Figure 20 : Courbe d'étalonnage pour le dosage de l'IL-6	72
Figure 21 : Courbe d'étalonnage pour le dosage de l'IFN- γ	73
Figure 22 : Effets de l'extrait aqueux des écorces de <i>Albizia ferruginea</i> sur l'œdème induit par le dextrane.	86
Figure 23 : Effets de l'extrait aqueux des écorces de <i>Albizia ferruginea</i> sur l'œdème induit par l'histamine.	87
Figure 24 : Effets de l'extrait aqueux des écorces de <i>Albizia ferruginea</i> sur l'œdème induit par la sérotonine.	87
Figure 25 : Effets de l'extrait aqueux des écorces de tronc de <i>Albizia ferruginea</i> sur l'inflammation subchronique induite par les boulettes de coton.....	89
Figure 26 : Effets de l'extrait aqueux des écorces de <i>Albizia ferruginea</i> sur quelques marqueurs pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β ; IL-6 et IFN- γ dans l'inflammation induite par les boulettes de coton.	91
Figure 27 : Effets de l'extrait aqueux des écorces de <i>Albizia ferruginea</i> sur l'œdème induit par le formaldéhyde pendant 10 jours sur la patte droite.	93
Figure 28 : Effets de l'extrait aqueux des écorces de <i>Albizia ferruginea</i> sur le poids relatif de quelques organes.	97
Figure 29 : Effets de l'extrait aqueux des écorces de <i>Albizia ferruginea</i> sur le poids relatif de quelques organes des rats.	101

Figure 30: Effets de l'extrait aqueux sur le taux de malondialdéhyde chez les rats traités à l'Adjuvant Complet Freund.....	103
Figure 31 : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur le taux de glutathion réduit chez les rats traités à l'Adjuvant Complet de Freund.	104
Figure 32: Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur le taux de catalase chez les rats traités à l'Adjuvant Complet de Freund.	105
Figure 33: Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur l'activité de la superoxyde dismutase chez les rats traités à l'Adjuvant Complet de Freund.....	106
Figure 34: Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur le taux de nitrites.....	106
Figure 35 : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur le taux de nitrites dans les tissus chez les rats traités à l'Adjuvant Complet de Freund.....	107
Figure 36 : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur la concentration des protéines tissulaire chez les rats traités à l'Adjuvant Complet de Freund.	108
Figure 37 : Photographies des coupes histologiques de l'articulation des rats normaux (A), (B) animaux traités à ACF, animaux traités à l'extrait de <i>A. ferruginea</i> à la dose de 200 mg/kg, et au diclofénac (HEx400).	109
Figure 38 : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur l'évolution pondérale des rats en essai aigu.....	113
Figure 39 : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur le poids relatif des organes de détoxification en essai aigu.	113
Figure 40: Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur le poids relatif de quelques organes des rats mâles (a) et femelles (b) en essai subaigu.....	114
Figure 41: Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur l'évolution pondérale des rats mâles (a) et femelles (b) au cours de la toxicité subchronique.....	115
Figure 42: Coupe histologique du foie d'un rat témoin et traitée à l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> aux doses de 200 mg/kg, 400 mg/kg, 800 mg/kg et satellite traité en essai subchronique (HEx400).....	119
Figure 43: Coupe histologique de rein des rats témoins et traitée à l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> aux doses de 200 mg/kg, 400 mg/kg, de 800 mg/kg (a) et satellite 800 en essai subaiguë (HEx400).	121
Figure 44: Coupe histologique de poumon d'un rat témoin et traitée à l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> aux doses de 200 mg/kg, 400 mg/kg, de 800 mg/kg et satellite 800 mg/kg en essai subaiguë (HEx400).	123

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Gamme d'étalonnage de l'acide caféique pour le dosage des polyphénols.....	41
Tableau II : Gamme d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes	42
Tableau III : Gamme d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonols.....	43
Tableau IV : Gamme d'étalonnage de la Berbérine pour le dosage des alcaloïdes	44
Tableau V : Etalonnage de dosage de la vitamine C.....	45
Tableau VI : Protocole de dosage des protéines totales	59
Tableau VII : Technique de réalisation de la courbe d'étalonnage de la catalase.....	60
Tableau VIII : Mode opératoire pour le dosage et l'étalonnage des nitrites	63
Tableau IX : Protocole de dosage de l'ASAT et de l'ALAT	64
Tableau X : Protocole de dosage de la bilirubine.....	65
Tableau XI : Protocole de dosage de la phosphatase alcaline.....	66
Tableau XII : Protocole de dosage du cholestérol.....	67
Tableau XIII : Protocole de dosage du HDL-cholestérol en semi micro.	68
Tableau XIV : Dosage du HDL-Cholestérol (suite).....	68
Tableau XV : Protocole de dosage des triglycérides.....	69
Tableau XVI: Protocole de dosage de la créatinine sérique.....	70
Tableau XVII : Phytochimique qualitative des extraits de <i>Albizia ferruginea</i>	76
Tableau XVIII : Phytochimique quantitative de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i>	77
Tableau XIX : Effets des extraits aqueux et hydroalcoolique de <i>Albizia ferruginea</i> sur les contractions abdominales induites par l'acide acétique.....	78
Tableau XX : Effets des extraits aqueux et hydroalcooliques de <i>Albizia ferruginea</i> sur la douleur induite par le formaline.	79
Tableau XXI : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur les douleurs provoquées par la plaque chauffante chez la souris.....	81
Tableau XXII : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur la douleur provoquée par l'immersion de la queue de rat dans l'eau chaude à 55°C.	83
Tableau XXIII : Effets des extraits aqueux et hydroalcoolique des écorces du tronc de <i>A. ferruginea</i> sur l'œdème induit par la carragénine.	85
Tableau XXIV : Effets de l'extrait aqueux des écorces de <i>Albizia ferruginea</i> sur l'œdème induit par le formaline.....	88
Tableau XXV : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur le volume de l'exsudat et le nombre de leucocytes induit par le modèle aux boulettes de coton dans l'exsudat	90

Tableau XXVI : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur quelques paramètres hématologiques	92
Tableau XXVII : Effets de l'extrait aqueux des écorces de <i>Albizia ferruginea</i> sur l'œdème induit par le formoline pendant 10 jours sur la patte contrelatérale.	95
Tableau XXVIII : Effets de l'extrait aqueux des écorces de <i>Albizia ferruginea</i> sur le poids corporel des rats.	96
Tableau XXIX : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur l'œdème de la patte droite induit par l'Adjuvant Complet de Freund.	99
Tableau XXX : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur l'œdème de la patte gauche après injection de l'Adjuvant Complet de Freund sous la l'aponévrose plantaire de la patte droite.	100
Tableau XXXI : Effets de l'extrait aqueux des écorces de <i>Albizia ferruginea</i> sur le poids corporel des rats	101
Tableau XXXII : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur quelques paramètres hématologiques	102
Tableau XXXIII : Effets de l'extrait aqueux du tronc de <i>Albizia ferruginea</i> sur l'hyperthermie induite par la levure de bière.	111
Tableau XXXIV : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur les réactions comportementales des rats lors de la toxicité aiguë.....	112
Tableau XXXV : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur les consommations alimentaire et hydrique en essai aigu.	113
Tableau XXXVI : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur quelques paramètres hématologiques des rats mâles.	116
Tableau XXXVII : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur quelques paramètres hématologiques des rats femelles.....	117
Tableau XXXVIII : Effets de l'extrait aqueux de <i>Albizia ferruginea</i> sur quelques paramètres biochimiques sériques des rats mâles et femelles en essai subchronique.	118

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS :	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIS :	Anti-inflammatoires stéroïdiens
<i>A. ferruginea</i> :	<i>Albizia ferruginea</i>
ALAT :	Alanine aminotransférase
AR :	Arthrite rhumatoïde
ASAT :	Aspartate aminotransférase
CCM1 :	Chromatographie sur couche mince en phase 1
CHOD :	Cholestérol-Oxydase
CoA :	Coenzyme A
COX- :	Cyclooxygénase
DCM :	Dichlorométhane
DL ₅₀ :	Dose létale à 50 %
EDTA :	Ethylène diamine tétra ammoniums
EPD :	Expert Panel on Detection
ESM :	Erreur Standard à la Moyenne
GK :	Glycérol kinase
HE :	Hématoxyline-éosine
ICAM-1 :	Molécule d'adhésion intercellulaire de type 1
IL :	Interleukine
IL-1 β :	Interleukine-1b β
IFN- γ :	Interféron gamma.
LTD4 :	Leucotriènes D4
MDH :	Malate Déshydrogénase
MSF	Médecin Sans Frontière
NO :	Monoxyde d'azote
OCDE :	Organisation de Coopération et de Développement Economique
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PAF :	Facteur d'agrégation plaquettaire
PC :	Poids corporel
PG :	Prostaglandines
pH :	Potentiel Hydrogène
POD :	Peroxydase
QMS :	Quantité de masse sèche
SAT :	Satellite
SFE :	Société Française d'Ethnopharmacologie
SFETD :	Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
SOD :	Superoxyde dismutase
SSS :	Stratégie Sectorielle de Santé
TNF- α :	"Tumor necrosis factor-alpha"
UV :	Ultra-violet

RESUME

Les pathologies inflammatoires (arthrose, arthrite, la goutte et les néphrites) comptent parmi les problèmes majeurs de santé publique dans le monde car un grand nombre de maladies sont liées à l'inflammation. L'inflammation a des répercussions systémiques comprenant la fièvre, une perturbation de l'équilibre des protéines plasmatiques et douleur. Ces pathologies inflammatoires sont traitées par des anti-inflammatoires qui présentent de nombreux effets secondaires d'où le recours de certaines populations vers la médecine traditionnelle pour leur besoin de santé. La présente étude avait pour but d'évaluer l'activité analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique des extraits des écorces du tronc de *Albizia ferruginea* (*A. ferruginea*) chez la souris et le rat. Un screening pharmacologique des effets des extraits aqueux et hydroalcoolique (70/30 et 50/50, v/v) des écorces du tronc de *A. ferruginea* a été effectué sur des modèles d'algies induites par des stimuli chimiques (acide acétique, formaline) et sur l'inflammation aiguë induite par la carragénine. L'activité de l'extrait le plus actif a été ensuite évalué sur les modèles de douleur provoqué par des stimuli thermiques (plaque chauffante, immersion de la queue de rat dans l'eau chaude) et sur des modèles animaux de l'inflammation aiguë induite par le dextrane, l'histamine, la sérotonine et le formaline. L'activité de cet extrait a été évalué sur des modèles d'inflammation subaiguë (boulettes de coton, formaline) et chronique (Adjuvant Complet de Freund (ACF)). Au terme de la période expérimentale en étude subaiguë et chronique, les effets de l'extrait aqueux ont été évalué sur quelques paramètres biochimiques sériques et du stress oxydant tissulaire par la méthode colorimétrique. L'activité antipyrétique de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* a été déterminé sur l'hyperthermie induite par la levure de bière. Le screening phytochimique qualitatif de cet extrait a révélé la présence des triterpènes, des saponines, des flavonoïdes, des alcaloïdes, des anthraquinones, des saponines, des glucosides, des tanins et des polyphénols. L'analyse quantitative a montré que l'extrait aqueux contient $58,69 \pm 0,69$ mg EAC/g ES de polyphénols totaux, $0,12 \pm 0,04$ mg EQT/g ES de flavonols, $0,18 \pm 0,01$ mg EQT/g ES de flavonoïdes totaux et $27,45 \pm 0,14$ mg EBER/g ES d'alcaloïdes. L'extrait aqueux (200 mg/kg) a réduit significativement ($p < 0,01$) les crampes abdominales induites par l'acide acétique de 69,61%, alors que les extraits hydroalcooliques (70/30 et 50/50) à la même dose ont entraîné une inhibition de 58,95% et de 50,50%, respectivement. Sur la douleur induite par le formaline, il a été observé pendant la phase neurogénique et inflammatoire que l'extrait aqueux à la dose de 200 mg/kg induit un pourcentage d'inhibition respectivement de 24,11% et de 47,26%. Les extraits hydroalcooliques (70/30 et 50/50) ont respectivement inhibé la douleur pendant ces phases de 20,96% et 37,94% et de 19,89% et 27,97%. L'extrait aqueux

(200 mg/kg) a induit un pourcentage d'inhibition maximale de l'inflammation induite par la carragénine de 55,47% (1 h) contre 48,71% (2h) pour l'extrait hydroalcoolique 70/30 et 38,95% (3h) pour l'extrait hydroalcoolique 50/50. A la dose de 200 mg/kg, l'extrait aqueux de *A. ferruginea* a provoqué une inhibition maximale de l'inflammation provoquée par le dextrane de 50,26% (1h), l'histamine de 62,88% (1h), la sérotonine 42,59% (30 min) et le formaldéhyde de 42,42% (4h). Dans le modèle d'inflammation subchronique, l'extrait aqueux (200 mg/kg) a inhibé significativement l'inflammation induite par le formaldéhyde (25,79%). L'extrait (100 et 200 mg/kg) a réduit significativement ($p < 0,001$) la masse du granulome frais respectivement de 41,70% et de 46,10%, et du volume de l'exsudat de 40,37% et de 45,57% et diminué le taux sérique de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , de l'IL1- β , IL-6 et de l'IFN- γ). Dans le modèle d'inflammation chronique induite par l'ACF, l'extrait aqueux (200 mg/kg) a provoqué une inhibition maximale de l'œdème de la patte arrière droite de 47,40%. L'extrait (100 ou 200 mg/kg) a entraîné une baisse significative ($p < 0,01$) du taux de Malondialdéhyde et a concomitamment augmenté ($p < 0,01$) l'activité de la catalase et de la superoxyde dismutase ainsi que le taux de Glutathion réduit tissulaire. L'analyse histologique de coupes de la patte des animaux témoins négatifs a montré une infiltration des leucocytes qui a été améliorée par le traitement à l'extrait aqueux de *A. ferruginea*. L'extrait aqueux à la dose de 200 mg/kg a induit une baisse significative ($p < 0,05$) de l'hyperthermie avec un pourcentage d'inhibition maximal de 47,41%. L'évaluation de la toxicité aiguë a révélé que la DL₅₀ de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* était supérieure à 5000 mg/kg. En traitement subchronique cet extrait est relativement dénué de toxicité aux doses thérapeutiques. L'activité analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique de *A. ferruginea* résulterait au moins pour partie de la présence de composés bioactifs tels les polyphénols, les flavonoïdes, les flavonols, les tanins et les alcaloïdes. Ces résultats justifieraient au moins partiellement l'utilisation traditionnelle des écorces du tronc de *A. ferruginea* dans le traitement des pathologies comme le rhumatisme, arthrite rhumatoïde, la goutte et les maux de dents.

Mots clés : *Albizia ferruginea*, analgésique, anti-inflammatoire, antipyrétique, toxicité.

ABSTRACT

Inflammatory sickness is known amongst the major public health problems in the world because a large number of sicknesses are linked to inflammation. Inflammation has systemic repercussions including fever, disruption of plasma protein balance, and pain. These inflammatory pathologies are treated with anti-inflammatory drugs which show adverse outcomes. Because of that, several individuals are skewed to the use of traditional medicinal plants for their health. The present study aimed to evaluate the analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties of the stem bark of *Albizia ferruginea* (*A. ferruginea*) in rat and mice. A screening of the pharmacological effects of aqueous and hydroalcoholic extracts (70/30 and 50/50, v/v respectively) of the stem barks of the *A. ferruginea* was done on the models of chemical stimuli-induced pain (writhing test, formalin test) and on carrageenan-induced acute inflammation. The aqueous extract of *A. ferruginea* was found to be the most active. Its effects were tested on other animal models of acute inflammation induced by histamine, serotonin and formalin. The activity of the most active extract was then assessed on the pain model induced by the thermal stimuli (hot-plate test, immersion of the rat tail into hot water test), and on the animal models of the acute inflammation induced by dextran, histamine, serotonin and formalin. This extract was used to determine its anti-inflammatory properties on subacute (cotton pellets, formalin) and chronic (Freund's Complete Adjuvant (FCA)) inflammation models. At the end of the experimental studies of the subacute and chronic periods, the effects of the aqueous extract were determined on the profile of some serum biochemical markers and tissue parameters of oxidative stress using the colorimetric method. The antipyretic activity of the aqueous extract of *Albizia ferruginea* was determined on the induced hyperthermia by brewer's yeast (20%). The qualitative phytochemical screening of this extract revealed the presence of triterpenes, saponins, flavonoids, alkaloids, anthraquinones, glycosides, tannins and polyphenols. The quantitative analysis showed that aqueous extract contained 58.69 ± 0.65 mg EAC/g of dried extract of total phenol, 0.12 ± 0.04 mg EQT/g of dried extract of flavonols, 0.18 ± 0.01 mg EQT/g of dried extract of total flavonoids, and 27.45 ± 0.14 mg EBER/g of dried extract of alkaloids. The aqueous extract (200 mg/kg) significantly reduced by 69.61% ($p < 0.01$) acetic acid-induced writhing compared to the hydroalcoholic extracts (70/30 and 50/50) that at the same dose induced an inhibition of 58.95% and 50.50%, respectively, on the formalin-induced pain. At the first and second phase of the formalin-induced pain, the aqueous extract (200 mg/kg) induced a 24.11% and 47.26%, respectively, inhibition percentage of the pain. The hydroalcoholic extracts (70/30 and 50/50)

inhibited pain respectively during the neurogenic and inflammatory phases at 20.96% and 37.94%, and at 19.89% and 27.97%. The aqueous extract (200 mg/kg) induced a maximal percentage of inhibition of the carrageenan-induced acute inflammation 55.47% (1 h), against 48.71% (2h) for the hydroalcoholic extract 70/30 and 38.95 (3 h) for the hydroalcoholic 50/50. At the dose of 200 mg/kg, the *A. ferruginea* extract induced a maximal inhibition of 50.26% (1h), 62.88% (1 h), 42.59% (30 min) and 42.42% (4h) for the inflammations induced by dextran, histamine, serotonin and formalin respectively. In the subchronic inflammation model, the aqueous extract (200 mg/kg) significantly inhibited formalin-induced inflammation (25.79%). The aqueous extract of *A.ferruginea* (100 and 200 mg/kg) administered orally reduced significantly ($p<0.001$) the mass of granuloma (by 41.70% and 46.10%, respectively) as well as the volume of the exudate (by 40.37% and 45.57% respectively), and decreased the seric concentration of pro-inflammatory cytokins (TNF- α , IL1- β , IL-6 and IFN- γ). In FCA-Induced chronic inflammation model, the extract (200 mg/kg) elicited a maximal inhibition of right hind paw edema of 47.40%. The administration of the aqueous extract at a dose of 100 or 200 mg/kg resulted in a significant ($p<0.01$) decrease in malonedialdehyde and nitrites, and induced a significant increase ($p<0.01$) of the catalase activity, superoxide dismutase and of the glutathione concentration. Histological analysis of the section of articulation paw of animals treated with FCA showed leukocyte infiltration. This infiltration improved when animals were treated with aqueous extracts of *A.ferruginea* stem bark. The assessment of the acute and sub-chronic toxicities of the aqueous extract was carried out in rats. The assessment of the acute toxicity demonstrated that the LD₅₀ of the aqueous extracts of *A.ferruginea* was superior to 5000 mg/kg. No death was registered during the determination of the subchronic toxicity of the extract. The aqueous extract at the dose 200 mg/kg have induced a significant decrease of hyperthermia ($p<0.05$). The percentage inhibition of hyperthermia of the aqueous extract at a dose of 100 and 200 mg/kg were 38.55% and 47.41% at the 4th hour, respectively. In conclusion, these findings showed that *A. ferruginea* would have better analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties which would be associated with the presence of bioactive compounds such as polyphenols, flavonoids, flavonols, tannins and alkaloids. These results justify the traditional use of the stem bark of the *Albizia ferruginea* in the treatment of pathologies such as inflammation, pain and fever.

Key words: *Albizia ferruginea*, analgesic, anti-inflammatory, antipyretic, toxicity.

INTRODUCTION

Ces dernières années, beaucoup de recherches se sont orientés vers la valorisation de la médecine traditionnelle en vue de vérifier la sûreté et l'efficacité des plantes utilisées et d'établir des règles scientifiques pour l'usage de ces plantes (Rahmani *et al.*, 2016). Aujourd'hui, les plantes jouent encore un rôle très important dans les traitements des pathologies inflammatoires, les algies et la fièvre.

Les rapports de l'OMS indiquent qu'environ 2 milliards de personnes souffrent des pathologies inflammatoires à l'exemple des néphrites, de l'arthrose, de l'arthrite, de la goûte dans le monde, dont 85% sont des populations des pays en voie de développement (OMS, 2005). Au Cameroun, d'après une étude réalisée par le réseau international des Instituts Pasteurs, 15% de malades souffrent des pathologies inflammatoires. L'inflammation est un problème de santé publique majeure. L'inflammation est régie par des médiateurs tels l'histamine, la sérotonine, les kinines, les leucotriènes, les prostaglandines et les cytokines telles TNF- α , IL-1 β , IL-6 et IFN- γ (Hoarau, 2017, Xiaoli *et al.*, 2018). L'inflammation peut s'observer au niveau des articulations périphériques, à l'exemple de l'arthrite ou des collections sous cutanées comme les œdèmes, les abcès et les hématomes (Stankov, 2012). Les agresseurs sont de nature physique, physicochimique, chimique, biologique et immunologique (Shahida *et al.*, 2014, Rahmani *et al.*, 2016). D'abord aiguë, l'inflammation peut devenir chronique et conduire à des lésions irréversibles telles que la fibrose. C'est un processus impliqué dans une maladie dégénérative comme l'arthrite rhumatoïde (Sermakkani et Thangapandian, 2013). Les cellules impliquées et les médiateurs cellulaires sont représentés par les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, les macrophages, les lymphocytes, les mastocytes et les plaquettes (Nicolas et Berard, 2015). L'inflammation comporte initialement une phase locale immédiate mettant en jeu des phénomènes cellulaires, humoraux et vasculaires (Jouzeau *et al.*, 2004, Subhashini *et al.*, 2011). Au cours de l'inflammation, il y a mise en jeu de phénomènes d'amplification, comportant des perturbations protéiques, hormonales et hématologiques (Shahida *et al.*, 2014). Le taux de prévalence des pathologies inflammatoires est élevé et elles affectent les individus à tout âge (Engel *et al.*, 2017). Les bronchites aiguë et chronique sont estimées à 9,4% et à 7,5% de la population, respectivement (De Huchon *et al.*, 2002, Roche *et al.*, 2007, Bogne *et al.*, 2014). La goutte touche 1 à 2% de la population adulte dans les pays développés (Singwé-Ngandeu *et al.*, 2009). Le rhumatisme articulaire aigu représente 17,6%, la polyarthrite rhumatoïde 11,8 %, les vascularites 9,8% et l'asthme 11,6%. La pathologie inflammatoire rhino-sinusienne et pharyngée représente 18,01% et l'otite 22% en moyenne (Attifi *et al.*, 2014 ;

Gindre *et al.*, 2015). L'inflammation se caractérise par les signes locaux tels la douleur, la chaleur, la rougeur et la tuméfaction (Gil, 2013).

En clinique, la douleur est le symptôme cardinal le plus redouté et est associée plus ou moins à l'inflammation. Selon "International Association for the Study of Pain" (IASP) << la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou non à des lésions cellulaires réelles ou potentielles>> (SFETD, 2015). En effet, c'est le symptôme quasi constant des consultations médicales capables de déstabiliser l'appareil locomoteur et provoquer la perte de fonction (Marion *et al.*, 2012). La douleur en général représente l'une des principales causes de diminution de la qualité de vie et un problème de santé publique important (Latifa *et al.*, 2013). Dans les pays occidentaux, environ 70 à 80% des adultes souffrent au moins une fois au cours de leur vie d'un épisode de rhumatismes chroniques et douloureux. La prévalence annuelle mondiale des douleurs neuropathiques se situe autour 30%. Dans les pays africains, les lombalgies représentent la première cause de consultation en médecine générale soit une prévalence ponctuelle de 20% (Elleuch *et al.*, 2015). Une enquête réalisée à l'Hôpital Général de Douala-Cameroun en 2011 a montré qu'au sein d'une population présentant une lombalgie chronique dont l'âge moyen est de 51 ans, 28% souffrent des douleurs neuropathiques (Doualla *et al.*, 2014). L'inflammation s'accompagne d'effets systémiques parmi lesquels la fièvre qui se caractérise par une élévation de la température corporelle de 1 à 4°C, surtout quand l'inflammation résulte d'infection. Au cours de l'inflammation, certains médiateurs sont synthétisés et peuvent avoir plusieurs effets néfastes. C'est le cas de l'histamine, de la sérotonine, de la bradykinine, les prostaglandines, de leucotriènes et de thromboxanes. Ces substances interviennent à la fois dans le processus inflammatoire, dans la stimulation des récepteurs de la douleur et dans la genèse de la fièvre (Ramprasath *et al.*, 2006).

L'inflammation et la douleur sont traitées en médecine moderne par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens, des opioïdes ou les médicaments non-narcotiques comme les anti-paludiques de synthèse (chloroquine, Aspirine, hydroxychloroquine), les corticostéroïdes, les cytostatiques, la cyclosporine et la pénicillamine (Bouhassira et Calvino, 2009 ; Maiter, 2014). Ces médicaments de synthèse moderne bien qu'étant efficaces présentent des effets indésirables de types variés, à l'exemple des ulcères gastriques et intestinaux, de la rétinopathie et une toxicité élevée, qui limitent leur utilisation à long terme (Ardeshir *et al.*, 2015 ; Rahmani *et al.*, 2016)

Pour pallier à ces problèmes, environ 80% de la population mondiale en général a recours à la médecine traditionnelle pour satisfaire leurs besoins en soins de santé primaire (Zulfiker *et al.*, 2010 ; Etamé-Loé *et al.*, 2018). Par ailleurs, l'accessibilité, le moindre coût de la médecine traditionnelle et les faibles effets secondaires peuvent être légitimement considérés comme des opportunités à exploiter. Bien qu'il existe, selon l'OMS, plus de 20 000 plantes utilisées dans le monde pour leurs propriétés médicinales, seulement 2 000 à 3 000 ont été étudiées scientifiquement. Sur 6377 espèces de plantes utilisées en Afrique, plus de 4 000 sont des plantes médicinales (OMS, 2005). L'OMS recommande ainsi l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments à base des plantes en vue de standardiser leur usage et les intégrer dans les systèmes de soins conventionnels (OMS, 2002). Dans cette optique, le Laboratoire de Physiologie animale de la Faculté des Sciences de Yaounde I, a pour thème de recherche : <<L'étude des propriétés pharmacodynamiques des extraits de plantes de la flore camerounaise sur les fonctions vitales chez les mammifères>>. C'est dans ce contexte que s'inscrit le présent travail sur les effets des extraits des écorces de *Albizia ferruginea*. *A. ferruginea* est une plante médicinale de la famille des Mimosaceae utilisée en médecine traditionnelle pour traiter la bronchite, le rhumatisme, les maux de tête, les maux de dents, les douleurs articulaires et la fièvre (Burkill, 1985, Neuwinger, 2000 ; Lakouéténe *et al.*, 2009). Les travaux de phytochimie effectués par Sarkiyayi *et al.* (2011) signalent la présence dans cette plante, des flavonoïdes, des tanins, des anthraquinones, des glycosides cardiaques, des saponines, des triterpènes et des carbohydrates.

L'objectif général de cette étude consistait à évaluer les activités analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique des extraits des écorces de *Albizia ferruginea* chez la souris et le rat. Pour atteindre cet objectif, il a été question d'effectuer spécifiquement un screening pharmacologique des effets d'un extrait aqueux et des extraits hydroalcooliques des écorces de *A. ferruginea* sur des modèles d'algies induites par des stimuli chimiques et un modèle d'inflammation aiguë provoquée par la carragénine ;

Ensuite une étude a été faite sur l'activité de l'extrait le plus actif sur autres modèles d'algies provoqué par des stimuli thermiques, l'inflammation subchronique (boulettes de coton, formaline) et chronique (l'Adjuvant Complet de Freund ; ACF) et les effets sur quelques paramètres hématologique et biochimique ;

Puis l'activité antipyrétique de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* a été étudié sur l'hyperthermie induite par la levure de bière ;

En fin, le profil toxicologique de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* a été réalisé.

CHAPITRE I: REVUE DE LA LITTERATURE

I-1- Inflammation

I-1-1- Définition

L'inflammation est un mécanisme de protection, de défense et d'adaptation de l'organisme à toute agression tissulaire de diverses natures telles les traumatismes mécaniques et chimiques, les troubles métaboliques, les brûlures, les irradiations et les infections microbiennes (Sermakkani et Thangapandian, 2013).

I-1-2- Causes de l'inflammation

L'inflammation peut être causée par des agressions physiques tels le chaud, le froid, les radiations ionisantes et chimiques en l'occurrence les composés acides ou basiques et des toxines bactériennes. Elle peut être la conséquence d'une infection à bactéries, virus, parasites ou champignons (Sermakkani et Thangapandian, 2013). Il y'a également les causes immunologiques : maladies auto-immune, maladies mixtes et allergies (Marion *et al.*, 2012).

I-1-3- Physiopathologie de l'inflammation

La réaction inflammatoire fait partie des mécanismes de défense de l'immunité naturelle qui repose sur les barrières naturelles et la mise en place d'une réaction inflammatoire précoce face à toute agression quelle qu'en soit la cause. Cette réponse est déclenchée par la libération de nombreux médiateurs issus de l'activation cellulaire et l'activation du complément. La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs phases successives : la réaction vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la phase terminale de réparation et la cicatrisation (Yves et Gies, 2014).

- **Phase vasculaire**

La réaction vasculo-exsudative est caractérisée par une dilatation des vaisseaux, puis une exsudation plasmatique et diapédèse leucocytaire vers le foyer inflammatoire (Mitul *et al.*, 2012). La phase exsudative associe des phénomènes vasculaires induits par la libération de médiateurs humoraux préexistants à l'exemple de la bradykinine, de l'histamine et de la sérotonine par certaines cellules. Au cours de l'inflammation, certains médiateurs chimiques tels que l'histamine, la thrombine, le facteur d'activation plaquettaire (PAF : platelet-activating factor), les cytokines et le TNF- α peuvent entraîner l'augmentation des molécules d'adhésion pour les leucocytes (Yves et Gies, 2014). On note une congestion active, qui est une modification du calibre vasculaire. Localement, il en résulte une augmentation de l'apport

sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. Les petits vaisseaux, bordés d'un endothélium turgescent, se dilatent et se gorgent d'hématies (Praveen et Suchita, 2012).

- **Phase cellulaire**

Les réactions cellulaires sont caractérisées par la formation des granulomes inflammatoires, avec la participation des lymphocytes T (support de l'immunité cellulaire), des lymphocytes B (support de l'immunité humorale), des monocytes, macrophages ainsi que des polynucléaires (support de l'activité phagocytaire). Les mastocytes interviennent avec les polynucléaires basophiles dans les réactions allergiques, alors que les cellules endothéliales permettent l'extravasation de sérum et assurent l'afflux de substances et de cellules inflammatoires (Praveen et Suchita, 2012). Parmi ces médiateurs, figurent les cytokines, les systèmes d'activation plasmatique (système de contact du complément, de la coagulation et de la fibrinolyse), les amines vasoactives (histamine, sérotonine), les protéines granulaires des éosinophiles, les neuropeptides, les radicaux libres de l'oxygène et le monoxyde d'azote (Mitul *et al.*, 2012).

- **Phase de réparation**

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique car son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires (Mitul *et al.*, 2012). La réparation est caractérisée par la rétraction du foyer inflammatoire, l'apparition de néo-capillaires, la régénération conjonctive et la régénération épithéliale de manière inconstante (Christopher, 2013).

I-1-4- Typologie de l'inflammation

I-1-4-1- Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est une réaction de courte durée à polynucléaires neutrophiles. Elle régresse dès la disparition du stimulus inflammatoire, mais peut laisser des séquelles tissulaires (Mitul *et al.*, 2012). Les traumatismes, les infections, les réactions à des substances inertes irritatives endogènes ou exogènes et agents physiques sont des causes de ce type d'inflammation (Sermakkani et Thangapandian, 2013). L'inflammation aiguë peut également être provoquée par la carragénine, le dextrane, l'histamine, la sérotonine ou l'acide arachidonique (Edolouks *et al.*, 2012).

I-1-4-2- Inflammation subchronique

L'inflammation subchronique évolue en inflammation subaiguë lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe entraîné à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées (Christopher, 2013). Le modèle au formaline est basé sur la capacité de la substance testée à inhiber l'œdème de patte induit par l'injection de formaline. L'effet nociceptif du formaline est biphasique: la première est liée à une stimulation directe des nocicepteurs par des substances chimiques avec libération d'histamine, de sérotonine et de kinines (Shibata *et al.*, 1989). La seconde phase dite inflammatoire est induite par la libération des prostaglandines (Moody *et al.*, 2006).

Le test au granulome inflammatoire induit par le coton permet d'évaluer les effets de substances anti-inflammatoires sur la prolifération des tissus, la transduction du liquide extracellulaire lors de l'inflammation sub-chronique (Kuby, 1997). L'inflammation résultant de l'implantation sous-cutanée de boulettes de coton se déroule en deux phases. La phase transudative qui résulte d'une augmentation de la masse humide de coton et la phase proliférative due à l'infiltration des neutrophiles, des macrophages, et la multiplication des fibroblastes. Cette phase est accompagnée d'une accumulation de protéines telles que les protéoglycanes et les glycoprotéines (Kuby, 1997).

I-1-4-3- Inflammation chronique

C'est une réaction de longue durée allant de quelques semaines à quelques années. Elle fait suite à l'inflammation aiguë, dans les cas d'une incapacité à obtenir une détersion complète ou en cas de récurrence ou persistance de l'agent agresseur lésionnel. La persistance de l'inflammation va être responsable de séquelles anatomiques et fonctionnelles (Chioma *et al.*, 2013). Si les polynucléaires jouent un rôle essentiel dans la réaction inflammatoire aiguë, ce sont les macrophages qui sont au centre de la réaction inflammatoire chronique (Christopher, 2013). La phase de réparation fait intervenir des fibroblastes et l'évolution peut se faire soit par fibrose ou par granulome (Mitul *et al.*, 2012).

I-1-5- Cellules de l'inflammation

Les cellules circulantes et les cellules des tissus interstitiels interviennent dans les mécanismes inflammatoires.

I-1-5-1- Cellules phagocytaires

Les cellules phagocytaires ou phagocytes comprennent les polynucléaires neutrophiles et les cellules du système monocyte-macrophage incluant les histiocytes résidents (Saikat *et al.*, 2010). L'inflammation met rapidement en jeu ces cellules qui pénètrent le site inflammatoire et assurent la phagocytose des agents pathogènes que des cellules infectées.

I-1-5-1-1- Lymphocytes

Les cellules de l'immunité spécifique, humorale et cellulaire, les lymphocytes, sont de type B (CD20), T (CD3) ou Natural Killer (NK). Parmi les lymphocytes T, certains sont dits auxiliaires ou helpers (CD4), d'autres, cytotoxiques (CD8). Les lymphocytes interviennent dans la réaction inflammatoire par leur production de différentes cytokines (Marion *et al.*, 2012).

I-1-5-1-2- Polynucléaires

Il existe trois grands groupes de polynucléaires (Praveen et Suchita, 2013).

- **Polynucléaires neutrophiles**

La production des polynucléaires est médullaire à partir de cellules souches pluripotentes. Ils présentent des récepteurs membranaires responsables de leurs propriétés d'adhérence, de chimiotactisme, de migration, d'endocytose et de phagocytose (Praveen et Suchita, 2013). Les neutrophiles interviennent lors du déclenchement de l'inflammation et de l'activation de différentes cellules. Ils forment un système de défense cellulaire majeur et non spécifique par leur mobilité, leur sensibilité au chimiotactisme, leur aptitude à la phagocytose et leur activité bactéricide (Lakhani *et al.*, 2009).

- **Polynucléaires éosinophiles**

Les polynucléaires éosinophiles agissent au cours des processus inflammatoires. Activés par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de médiateurs de l'inflammation, ils produisent les eicosanoïdes, "platelet-activating factor" (PAF), la phospholipase, les cytokines (IL-1 β et TNF- α) favorisant l'inflammation (Marion *et al.*, 2012). Leur activité est importante dans les sites d'allergie, de parasitisme ou d'inflammation fongiques.

- **Polynucléaires basophiles**

Les basophiles, les cellules circulantes, les mastocytes et les cellules tissulaires, ont à leur surface des récepteurs de haute affinité pour le Fragment constant (Fc) des Ig E. Ils sont

capables de sécréter l'histamine, la sérotonine, les leucotriènes et la platelet-activating factor (PAF) (Marion *et al.*, 2012). Les basophiles interviennent dans les tissus lors de réactions d'hypersensibilité ou lors de parasitisme.

I-1-5-1-3- Monocytes-macrophages

Les monocytes constituent le système des phagocytes mononucléés. L'activation des macrophages a pour conséquences la phagocytose et la libération des enzymes, de cytokines, des composants du complément, des composants de la coagulation et des radicaux libres intervenant dans les mécanismes de l'inflammation (Marion *et al.*, 2012). Les macrophages synthétisent les facteurs de croissance permettant la réparation et la régénération des tissus altérés.

I-1-5-1-4- Mastocytes

Les mastocytes et les polynucléaires basophiles comportent des granulations qui contiennent des médiateurs chimiques de l'inflammation, en particulier l'histamine et l'héparine (Marion *et al.*, 2012).

I-1-5-2- Autres cellules de l'inflammation

- **Cellules endothéliales**

Les cellules endothéliales des vaisseaux de petit et moyen calibres jouent un rôle important au cours de l'inflammation. Le tonus vasculaire et la vasomotricité sont assurés par les fibres musculaires lisses de la paroi des vaisseaux et sont régulés par des molécules produites par les cellules endothéliales elles-mêmes. Ces molécules favorisent soit la vasoconstriction, soit la vasodilatation (Marion *et al.*, 2012).

- **Plaquettes**

Les plaquettes sont activées dès qu'elles passent dans des vaisseaux situés au sein d'un foyer inflammatoire. Elles produisent des médiateurs à activité pro-inflammatoires tels que les eicosanoïdes, la thromboxane A₂ et la "platelet-activating factor". Elles participent aux phénomènes de réparation par la production de fibronectine, du "Transforming Growth Factor beta" (TGF-β), de l'"Epidermal Growth Factor" (EGF) et de la "Platelet Derived Growth Factor" (PDGF) (Marion *et al.*, 2012).

- **Fibroblastes**

Les fibroblastes produisent le collagène et jouent un rôle important dans la cicatrisation. Les fibroblastes de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif produisent au cours de la réaction inflammatoire les collagénases, gélatinase, stromélysine, cathepsines et sérine protéase. Ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents constituants de la matrice tels que collagènes, protéoglycanes, fibronectine et élastine (Schramm *et al.*, 2011).

I-1-6- Médiateurs chimiques de l'inflammation

Il s'agit des amines tels l'histamine et la sérotonine, des lipides comme les prostaglandines et les peptides comme les kinines qui sont synthétisés localement ou qui sont à l'état de précurseur inactif dans la circulation (Sermakkani et Thangapandian, 2013).

I-1-6-1- Facteurs d'origine locale

Ces médiateurs incluent l'histamine, la sérotonine, les prostaglandines et les enzymes du système plasmatique à l'exemple des systèmes de complément et kinine (Chioma *et al.*, 2012).

I-1-6-1-1- Amines vasoactives

L'histamine, la sérotonine sont stockées dans les mastocytes, les polynucléaires basophiles et les plaquettes. Libérées dans l'espace extracellulaire, elles produisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire (Yves et Gies, 2014).

- **Histamine**

L'histamine est synthétisée essentiellement dans les basophiles et les mastocytes où elle est stockée dans les granules cytoplasmiques. Elle réagit par l'intermédiaire de 3 types de récepteurs spécifiques : H₁, H₂ et H₃. Les récepteurs H₁ interviennent dans la réaction inflammatoire. Les lymphocytes T, les polynucléaires, les basophiles et les mastocytes possèdent à leur membrane de tels récepteurs H₁. L'histamine participe aux phénomènes de vasodilatation, d'augmentation de la perméabilité capillaire, d'œdème, de prurit et de production d'eicosanoïdes (Yves et Gies, 2014).

- **Sérotonine**

La sérotonine est une monoamine, servant de neurotransmetteur dans le système nerveux central. Elle joue un rôle de neuromédiateur dans la première phase de l'inflammation (Yves et Gies, 2014).

- **Eïcosanoïdes**

Les eïcosanoïdes sont des acides gras synthétisés dans les membranes à partir de l'acide arachidonique. Ils ont des effets locaux et généraux tels que la fièvre. L'acide arachidonique est libéré à partir des phospholipides membranaires sous l'action des phospholipases A₂ (Figure 1). En effet, une fois dans la cellule, l'acide arachidonique sert de substrat pour des enzymes, générant, ainsi des intermédiaires aboutissant à la synthèse de molécules appartenant à la famille des eïcosanoïdes. Les lipoxygénases induisent la formation des leucotriènes (LTB₄, LTC₄, LTD₄ et LTE₄) et les cyclooxygénases génèrent la formation des prostaglandines (prostacycline, PGE₂, PGD₂) et des thromboxanes (TXA₂ et TXB₂). La voie de la cyclooxygénase conduit à la formation des prostaglandines par l'intermédiaire des 2 types de cyclooxygénases (la COX₁ et la COX₂) (Figure 2). La COX₁ est dite constitutive. Elle fonctionne en permanence et assure l'agrégabilité plaquettaire, la protection de la muqueuse gastro-duodénale et la régulation du flux sanguin rénal. A l'inverse, la COX₂ dite inductible, n'est active que lorsque les phagocytes sont exposés à un processus inflammatoire (Gomez *et al.*, 2013). La PGE₂ et la prostacycline (PGI₂) agissent sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux. La PGE₂ facilite l'action des médiateurs de la douleur, inhibe l'activité des lymphocytes T supresseurs, augmente la production d'immunoglobulines et diminue la production d'IL₂ par les lymphocytes (Mathieu et Guimezanes, 2012).

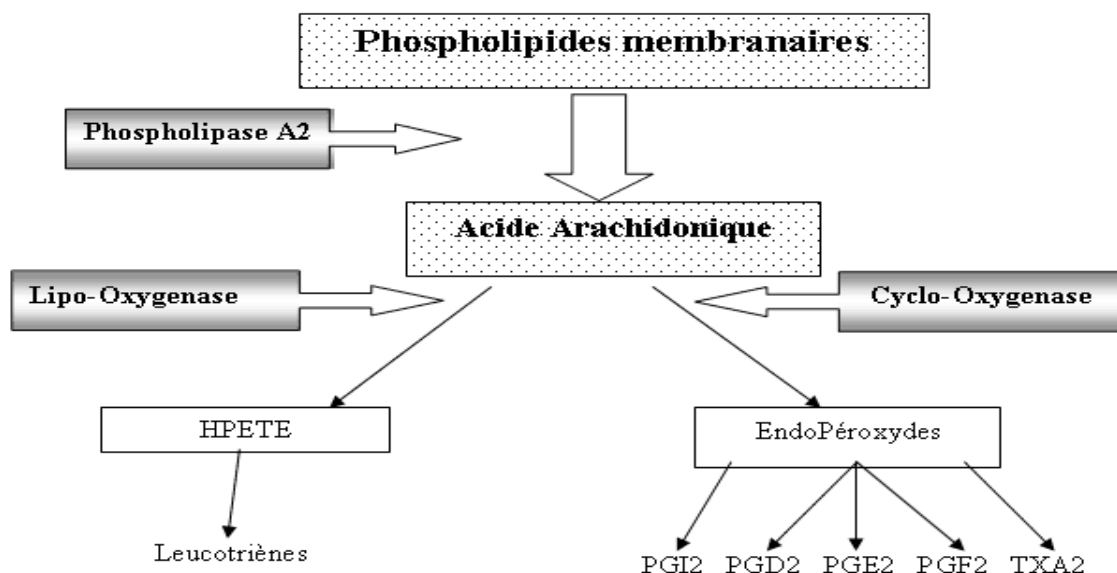


Figure 1 : Synthèse des leucotriènes, des prostaglandines et des thromboxanes à partir des phospholipides membranaires (Vergne *et al.*, 2000).

PGI₂ : prostacycline ; PGE₂, PGF₂, PGD₂ : prostaglandines ; TX : thromboxanes.

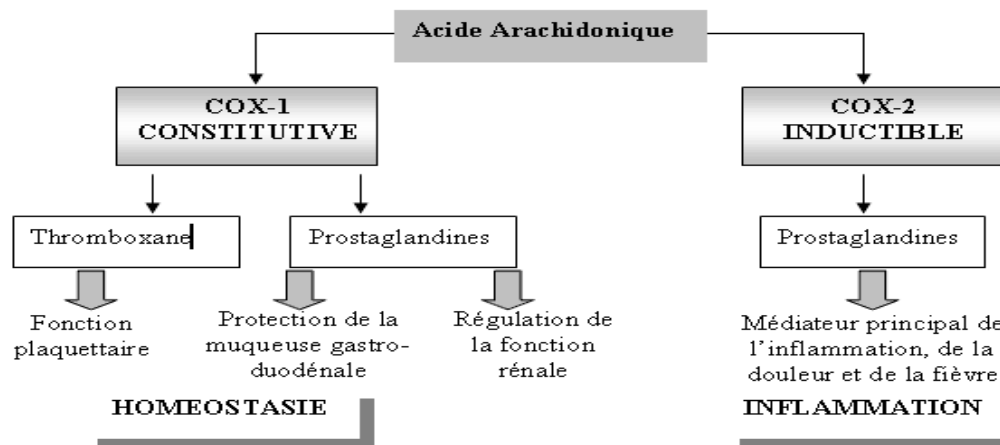


Figure 2 : Actions respectives des cyclooxygénases 1 et 2 (Vergne *et al.*, 2000).

La voie de la lipoxygénase forme les leucotriènes à action chimiotactique puissante, vasoconstricteurs, bronchoconstricteurs et augmentent la perméabilité vasculaire. L'oxydation de l'acide arachidonique par les lipoxygénases conduit à des hydroperoxyacides et des leucotriènes (LTB₄), aux cystéinyl-leucotriènes LTC₄, LTD₄ et LTE₄, aux lipoxines et aux hépoxylines. En fonction de l'atome de carbone sur lequel se fixe l'oxygène, on distingue notamment une 5-lipoxygénase qui est présente dans diverses cellules, neutrophiles, éosinophiles, monocytes, macrophages, mastocytes, kératinocytes et la 12-lipoxygénase qui est présente dans les thrombocytes et la peau et aussi dans certaines cellules tumorales (Mathieu et Guimezanes, 2012).

- **Cytokines**

Les cytokines sont des glycoprotéines solubles agissant comme des médiateurs intercellulaires qui contrôlent le déroulement de la phase aiguë de l'inflammation. Les cytokines sont synthétisées et libérées par les lymphocytes T et les monocytes-macrophages sous l'influence de stimuli variés. Certaines cytokines sont pro-inflammatoires tandis que d'autres au contraire sont anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, et IL-13). L'interleukine-1 (IL-1) active l'expression de nombreux gènes qui interviennent dans la synthèse des médiateurs de l'inflammation, agit sur le système nerveux central, stimule la production des protéines de l'inflammation par les hépatocytes et favorise la prolifération de nombreuses cellules : fibroblastes, kératinocytes, cellules mésangiales et fibres musculaires lisses. L'IL-6 en réponse à des stimuli variés intervient en stimulant la production hépatocytaire des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Cependant, l'IL-6 diminue la production de l'IL-1 et stimule la production de molécules intervenant dans les processus de réparation tissulaire et d'inhibiteurs des collagénases (Gleeson, 2011). L'IL-8 est une chimiokine dont la propriété

principale est d'attirer les leucocytes circulants vers un foyer inflammatoire. L'IL-8 induit le chimiotactisme et l'activation des polynucléaires avec induction de cyclooxygénase, de lipooxygénase et de NO-synthase. L'IL-10 est une cytokine régulatrice produite à la fois par les lymphocytes T de type Th₂ et par les monocytes. Les facteurs de nécrose tumorale α et β (TNF- α et TNF- β) ont des actions dans les mécanismes de l'immunité et de l'inflammation. Le TNF- β est produit exclusivement par les lymphocytes et le TNF- α par de nombreuses cellules tel que macrophages, monocytes, lymphocytes T et B, kératinocytes. Le TNF- α intervient de façon prépondérante dans l'inflammation et agit par l'intermédiaire des récepteurs TNF-R1 et TNF-R2 (Marion *et al.*, 2012).

I-1-6-1-2- Molécules d'adhérence

Les molécules d'adhésion sont des protéines exprimées à la surface d'une cellule, capables d'assurer une adhésion sélective, voire spécifique, entre deux cellules ou entre une cellule et la matrice extracellulaire en interagissant avec un nombre limité de molécules appelées ligands. Il existe cinq familles principales dont les cadhérines, la super famille des immunoglobulines, les intégrines, les sélectines et les CD4 (Nestler *et al.*, 2008).

I-1-6-1-3- Radicaux libres

Le monoxyde d'azote (NO) est un radical libre produit par oxydation de l'arginine sous l'action des synthases et possède des propriétés inflammatoires. Il est produit par les macrophages, les cellules endothéliales et certains neurones cérébraux. C'est un puissant vasodilatateur, il diminue l'agrégation plaquettaire et régule le recrutement leucocytaire (Bruneton, 2009).

I-1-6-2- Médiateurs circulants plasmatiques

Il s'agit de systèmes multiprotéiques dont les composants sont produits à distance du foyer inflammatoire. On en décrit quatre. Les systèmes de kinines, du complément, de coagulation-fibrinof formation et de la fibrinolyse (Chioma *et al.*, 2013).

- **Système de kinines**

Les kinines sont des peptides et des neuromédiateurs centraux impliqués dans le contrôle de l'inflammation et la douleur (Marion *et al.*, 2012). Leurs effets sont relayés au récepteur B₂ constitutif et un récepteur B₁ inductible couplé aux protéines G en présence de cytokines, d'endotoxines ou de lésions tissulaires. Le récepteur B₂ participe à la phase aiguë de l'inflammation et de la douleur somatique et viscérale. Le récepteur B₁ participe, quant à

lui, à la phase chronique de ces réponses, et jouerait un rôle stratégique dans les maladies ayant une forte composante immune telles que l'arthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques. Ils sont des médiateurs importants impliqués dans l'inflammation et la nociception. Les kinines ont des effets vasodilatateurs, augmentent la perméabilité vasculaire, stimulent les terminaisons nerveuses sensorielles et sympathiques, et la contraction de muscles lisses par l'activation des récepteurs, B₁ et B₂. Le facteur de Hageman activé (FHa) stimule l'agrégation et la dégranulation des polynucléaires neutrophiles. La kallibréine active le chimiotactisme et la bradykinine déclenche la production de PGI₂, de thromboxane A₂, d'activateur tissulaire du plasminogène par les cellules endothéliales (Figure 3). La bradykinine par exemple est ainsi un puissant médiateur de l'inflammation à l'origine de la douleur, de la vasodilatation, de l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de la margination des leucocytes (Bergeron *et al.*, 2013).

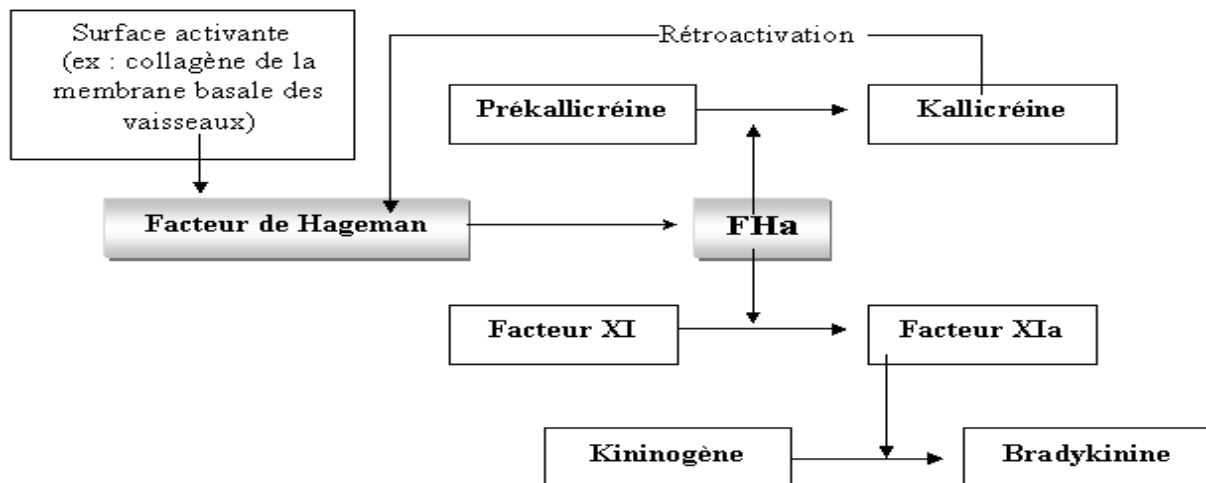


Figure 3 : Activation du système contact ou système de kinines (Vergne *et al.*, 2000).

- **Système du complément**

Le système du complément regroupe un ensemble de protéines sériques dont l'activation s'effectue par des réactions de protéolyses en cascade. Le système est activé par la réaction antigène-anticorps, ou par divers composés provenant en particulier de microorganismes (Marion *et al.*, 2012).

- **Systèmes coagulation-fibrinofomation et fibrinolyse**

Le système de la coagulation est principalement activé par l'action de la thromboplastine tissulaire exprimée à la faveur d'une lésion tissulaire, à la surface des monocytes et des cellules endothéliales. La fibrine intervient dans la réaction inflammatoire

en stimulant l'activité des polynucléaires neutrophiles, des plaquettes et des cellules endothéliales. Les mécanismes de coagulation sont régulés par plusieurs inhibiteurs tels que l'antithrombine III, l'alpha-2-macroglobuline, l'héparine et la alpha-1-antiprotéase. L'activation du facteur XII par des fragments tissulaires altérés constitue le mode de déclenchement habituel de la coagulation au cours de l'inflammation. Le système de la coagulation aboutit au caillot qui peut être obtenu à partir du plasma *in vivo*, *in vitro*, ou après la mort. Au cours de la coagulation, une cascade de protéolyses aboutit à la production de fibrine à partir du fibrinogène. La coagulation est en équilibre avec la fibrinolyse. La plasmine dégrade la fibrine en produisant des fragments, appelés produits de dégradation de la fibrine (PDF), abondants lors de la « coagulation intra-vasculaire disséminée », au cours de laquelle une coagulation se produit de façon incontrôlée dans les capillaires de l'organisme (Chioma *et al.*, 2013). C'est l'activation du facteur XII par des fragments tissulaires altérés qui constitue le mode de déclenchement habituel de la coagulation au cours de l'inflammation. Le système de la fibrinolyse assure la dissolution des dépôts de fibrine intravasculaires ou tissulaires. La formation de produits de dégradation de la fibrine participe à l'activation des différentes cellules de l'inflammation. La fibrine, composée important de l'exsudat inflammatoire, limite le foyer inflammatoire et constitue une matrice sur laquelle les cellules inflammatoires peuvent se déplacer (Hoarau, 2017).

- **Platelet-activating factor**

Médiateur synthétisé à partir des phospholipides membranaires par activation de la phospholipase A₂. La PAF augmente la perméabilité vasculaire, l'agrégation plaquettaire, stimule l'attraction des leucocytes et leur adhésion à l'endothélium (Lippincott et Wilkins, 2003).

I-1-6-3- Inflammation et stress oxydant

Le stress oxydant est l'agression chimique de notre organisme par les radicaux libres ou espèces réactives oxygénées (ROS). Ces radicaux libres sont à l'origine de l'oxydation des différents constituants de l'organisme (lipides, protéines, sucres, l'ADN). Le stress oxydant est la cause essentielle du vieillissement, mais il est aussi impliqué dans de nombreuses maladies chroniques inflammatoires (Patel *et al.*, 2000; Dhalla *et al.*, 2009). La détermination du statut oxydant devient actuellement un sujet de priorité en terme de prévention des maladies parmi lesquelles les maladies inflammatoires. Dès 1976, il a été suggéré que les radicaux superoxydes sont produits par les macrophages dans un modèle d'inflammation chez

le rat induit par la caragénine (Oyanagui, 1976). Des études ont mis en évidence les différentes voies de la participation des radicaux libres dans les processus inflammatoires. Il a été démontré que le radical superoxyde (mais pas l'eau oxygénée) est capable de stimuler la production des facteurs semblables à l'interleukine-1 par des monocytes sanguins périphériques humains (Kasama *et al.*, 1989). Le stade critique d'inflammation est le début de la peroxydation lipidique et la formation d'eicosanoïdes bioactifs. Il est maintenant reconnu que les lipoxigenases, cyclooxygénases, cytochrome p450, les monooxygénases et peroxydases sont des catalyseurs enzymatiques de ces processus. La myeloperoxydase pourrait être un catalyseur enzymatique important de la peroxydation lipidique dans les sites inflammatoires (Zhang *et al.*, 2002). De même, il a été suggéré que le NO produit par les fibroblastes cardiaques pourrait être impliqué dans les maladies cardiaques inflammatoires (Farivar *et al.*, 1996). La production excessive de NO comme conséquence de l'induction de la NO synthétase par les cellules gliales serait responsable de l'inflammation du cerveau et de la neurodégénération (Liu *et al.*, 2002). Parmi ces désordres inflammatoires du cerveau, on peut citer : la sclérose en plaques, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson. Les médiateurs vasoactifs et cellulaires de l'inflammation sont impliqués dans les mécanismes qui conduisent aux signes cliniques de l'inflammation (Figure 4).

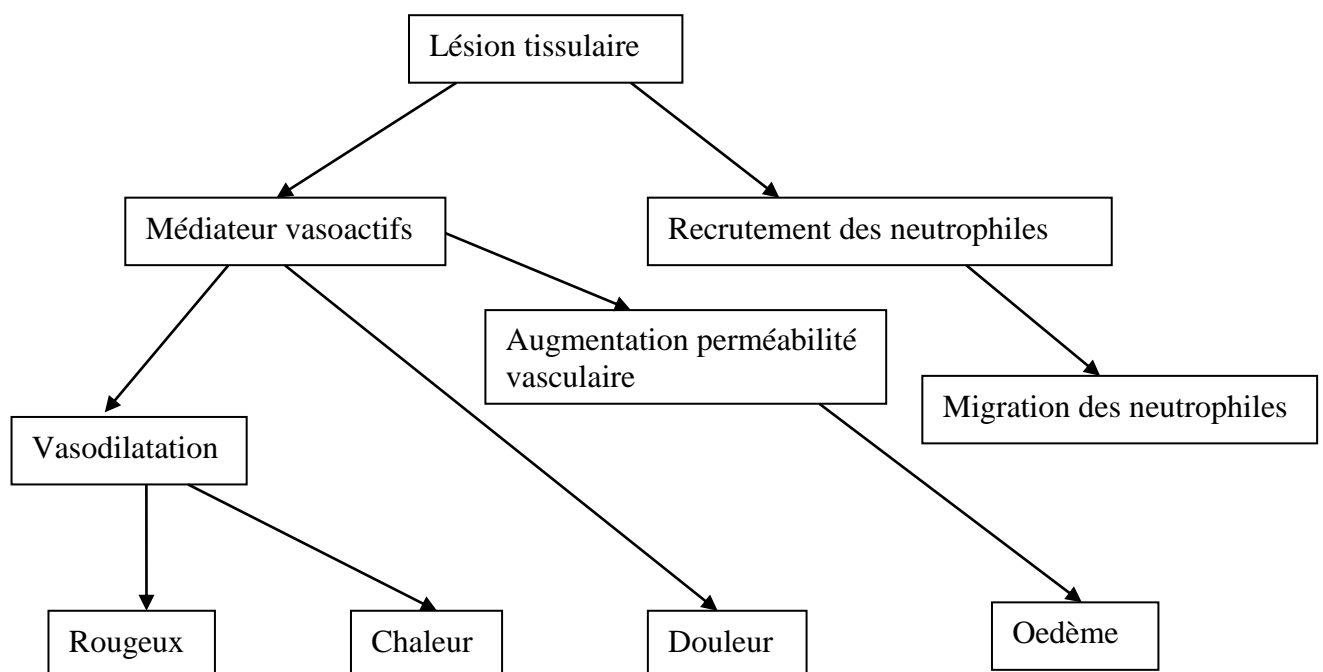


Figure 4 : Les mécanismes responsables de signes cardinaux de l'inflammation (Kirassian, 2015).

L'inflammation s'accompagne d'effets systémiques parmi lesquels la fièvre qui se caractérise par une élévation de la température corporelle de 1 à 4°C, surtout quand l'inflammation résulte d'infection.

I-2-Fièvre

I-2-1- Définition

La fièvre est l'élévation de la température corporelle au repos supérieure ou égale à 37,6 °C chez un être à sang chaud par dérèglement du « thermostat » central (Poubeau *et al.*, 2017). La fièvre est un mécanisme de défense physiologique résultant d'une modification pathologique de la thermorégulation. Il s'agit généralement d'une réaction de défense contre une agression interne appelée à activer certains mécanismes immunitaires et inflammatoires. C'est un signe associé aux différentes pathologies (Sunny *et al.*, 2010 ; Mathieu et Guimezanes, 2012).

I-2-2- Étiologie

Presque toutes les pathologies peuvent donner de la fièvre, aussi bien bénignes que malignes. Dans le cas de la fièvre, on assiste à un dérèglement de l'équilibre entre la production et la perte de chaleur (Poubeau *et al.*, 2017). La fièvre est un mécanisme naturel de défense de l'organisme induite par des pyrogènes endogènes cytokiniques dont les interleukines 1,6 et 11, les interférons, les prostaglandines E₂ et le "Tumor Necrosis Factor" (Earn *et al.*, 2014).

I-2-3- Physiopathologie de la fièvre

Lorsque la température du thermostat de l'organisme est réglée à une valeur plus élevée par exemple 39°C au lieu de 37°C, les mécanismes régulateurs de thermogenèse entrent en jeu pour amener la température corporelle à la normale, vasoconstriction cutanée, frisson, augmentation du métabolisme cellulaire. Les cytokines, parmi celles-ci l'interleukine 1 et le "Tumor Necrosis Factor α " (TNF- α) sont considérés comme des pyrogènes. Ils vont dérégler le thermostat interne par induction de la synthèse de prostaglandine E₂ (PG₂) dans la région hypothalamique périventriculaire (Poubeau *et al.*, 2017). Ceci est parfaitement illustré dans la fièvre observée au cours de l'accès palustre qui se déroule en quelques heures, l'ascension thermique brutale et élevée est précédée d'un frisson et d'une sensation de froid intense (Christopher, 2013). Lorsque la fièvre est installée, le sujet ressent une sensation de chaleur intense et le sujet présente une transpiration très abondante d'où la succession en quelques heures de la classique triade frisson-chaleur-sueur (Poubeau *et al.*, 2017). La

conséquence de la fièvre est une augmentation du métabolisme cellulaire, d'où une augmentation de la fréquence et du débit cardiaque, un hypercatabolisme protidique entraînant amaigrissement, une déperdition hydrique cause d'une déshydratation. Le risque de convulsion si la température s'élève à 41°C (Christopher, 2013). Le modèle de l'hyperthermie induite par la levure de bière permet d'évaluer l'activité antipyrétique de certaines substances naturelles (Asomgalem *et al.*, 2004).

I-3- Douleur

I-3-1- Définition

La douleur est une sensation physique ou morale pénible, autrement dit la douleur désigne des sensations désagréables qui prennent naissance au niveau des récepteurs spécifiques. La douleur résulte généralement des lésions tissulaires ou cellulaires. C'est une sensation essentiellement subjective, bien qu'elle puisse être accompagnée de réponses physiologiquement mesurables (Saikat *et al.*, 2010).

I-3-2- Nature du stimulus nociceptif

Un stimulus douloureux a plusieurs origines : mécanique, thermique, électrique, chimique et biochimique. Les terminaisons libres des nocicepteurs sont activées directement par la piqûre, brûlure ou indirectement *via* des substances chimiques libérées par les cellules lésées à l'exemple de l'histamine (mastocytes), la bradykinine (cellules endothéliales des capillaires), les prostaglandines. Ces substances chimiques stimulent les fibres Ad et C ou bien les sensibilisent au stimulus nociceptif (Stephens *et al.*, 2009).

I-3-3- Classification de la douleur

La douleur peut être classifiée en fonction du stimulus qui la provoque, de sa localisation et de son état évolutif. Elle correspond à des processus pathologiques variés. On distingue deux catégories de douleurs en général selon le profil évolutif.

I-3-3-1- Classification selon le profil évolutif

- **Douleur aiguë**

La douleur aiguë est un symptôme, une sensation déclenchée par le système nerveux pour alerter l'ensemble de l'organisme et évoluant depuis moins de trois mois (Saikat *et al.*, 2010).

- **Douleur chronique**

La douleur chronique s'observe au-delà de trois à six mois. Elle est persistante et rebelle aux traitements usuels. Lorsque le dommage tissulaire est inévitable, une série de changements du système nociceptif (périphérique et central) est à l'origine d'une hypersensibilité à la douleur, dans les tissus enflammés et leurs périphériques. Cette douleur se traduit par une modification de la sensibilité aux stimuli, caractérisée par l'allodynie et l'hyperalgésie (Saikat *et al.*, 2010).

- **Hyperalgésie**

L'hyperalgésie est une réponse douloureuse accrue à une stimulation douloureuse. Le stimulus douloureux est ressenti comme d'intensité augmentée. La sensation de douleur vise initialement à minimiser un dommage tissulaire potentiel. Cependant, le dommage tissulaire est inévitable, une série de changements du système nociceptif (périphérique et central) est à l'origine d'une hypersensibilité à la douleur, dans les tissus enflammés et leurs périphéries (Spicher *et al.*, 2010).

- **Allodynie**

L'allodynie est une douleur ressentie suite à une stimulation qui n'est normalement pas douloureuse. Autrement dit l'allodynie est la survenue d'une douleur déclenchée par un stimulus qui est normalement indolore (Quintal *et al.*, 2013).

I-3-3-2- Classification en fonction du stimulus et de la localisation

On distingue :

- les douleurs superficielles déclenchées par des stimuli mécaniques, par des stimuli thermiques (froid ou chaleur). Enfin tous les récepteurs de la sensibilité cutanée lorsqu'ils sont soumis à des stimuli d'une intensité assez forte, donnent une sensation douloureuse (Abu et Hujer, 2010). Les douleurs superficielles se localisent aisément.

- les douleurs profondes dues à divers phénomènes dont les plus courants sont les suivants : augmentation de la pression à l'intérieur d'un viscère ; action mécanique de compression d'un nerf ; obstruction d'un canal d'excrétion et contracture musculaire (Smith *et al.*, 2010). Les douleurs viscérales se manifestent plus confuses et parfois le malade ne reconnaît plus le siège. Souvent l'intégrité de la sensation douloureuse peut être perçue avec une intensité hors de proportion avec le stimulus qui la déclenche (Stephens *et al.*, 2009).

I-3-3-3 – Classification selon le mécanisme physiopathologique

La douleur peut être expérimentale ou pathologique, c'est une sensation difficile à classer, à localiser dans certains cas, de même l'appréciation de son intensité est variable. La douleur est une sensation désagréable, à voies de transmission spécifique, à stimuli divers (Smith *et al.*, 2010). On peut distinguer plusieurs classes de douleurs selon le mécanisme physiopathologique :

- Les douleurs physiologiques provoquées par une hyperstimulation des terminaisons libres ; elles peuvent être mécaniques (douleur osseuse) ou chimique (douleur de l'ulcère, goutte aiguë, douleur inflammatoire avec libération de kinines plasmatiques). Les algogènes chimiques peuvent être extrinsèques : irritants puissants (acides ou bases, solvants organiques et gaz de guerre) ;

- Les douleurs neurologiques regroupent les douleurs qui succèdent à une atteinte nerveuse périphérique (section ou compression neurologique, amputation, et zona) ou centrale (paraplégie, sclérose en plaques). Elles peuvent être spontanées ou pas, c'est à dire provenir de stimulation pas suffisamment intense pour provoquer une douleur ou sans aucune stimulation (polynévrite alcoolique, sciatique, zona, douleur des amputés, névralgie) (Stephens *et al.*, 2009) ;

- Les douleurs psychogènes sont des douleurs dont la cause relève du fonctionnement psychique. Divers cadres nosographiques peuvent être évoqués : conversion hystérique, somatisation d'un désordre émotionnel (dépression), hypocondrie. Pour ce type de douleurs, une prise en charge psychologique spécialisée est nécessaire. L'origine dite psychogène ne se limite pas à un diagnostic de non-organicité, elle doit reposer sur une sémiologie psychopathologique positive ;

- Les douleurs nociceptives sont les mécanismes les plus fréquents. Un processus pathologique (traumatismes, brûlures et maladies) active les récepteurs à la douleur (terminaisons nerveuses spécialisées dans la peau, les articulations, muscles et les viscères hormis les nerfs). L'information douloureuse est transmise par les nerfs périphériques vers la moelle épinière (faisceaux spino-thalamiques) où interviennent de nombreux relais modulateurs puis vers les structures centrales (structures limbiques et néocortex) ;

- La douleur sine materia est une douleur souvent à un stade tardif que l'origine psychogène d'une douleur finit par être évoquée. Ceci montre bien que ce type de douleur

conserve une “signature” périphérique qui la rend souvent difficilement discernable des autres formes de douleurs ;

- Les douleurs idiopathiques dans certains cas entrent dans un tableau stéréotypé évoquant un cadre sémiologique précis : céphalée de tension, point gâchette musculaire myofascial, fibromyalgie, glossodynie. Douleurs mixtes : association de douleurs de mécanismes différents (douleurs inflammatoires de la polyarthrite rhumatoïde et dépression réactionnelle) ;

- La douleur provoquée se dit d’une douleur intentionnellement provoquée à l’examen clinique par un personnel soignant dans le but d’apporter des informations utiles à la compréhension de la douleur ;

- La douleur iatrogène se dit d’une douleur causée par le médecin (ou son traitement) de façon non intentionnelle et n’ayant pu être réduite par les mesures de prévention entreprises ;

- La douleur induite se dit d’une douleur, de courte durée, déclenchée par un personnel soignant dans des circonstances de survenue prévisibles (injections et gestes techniques) et susceptibles d’être prévenues par des mesures adaptées ;

- La douleur post-infectieuse est celui des douleurs post-zostériennes. La maladie évolue en trois phases (voir zona), les localisations les plus fréquentes sont thoraciques, puis facial et cervical ;

- Les douleurs post-traumatiques sont provoquées par des lésions des nerfs périphériques. Ces douleurs sont liées à une hyperactivité centrale en rapport avec une hypersensibilité d’innervation des neurones afférentes au niveau médullaire, qui sont le siège d’une activité continue, parfois épileptiforme ;

- Les douleurs dégénératives et métaboliques sont fréquentes (neuropathies diabétiques, alcooliques, médicamenteuses, toxique et immuno-allergique).

- Les douleurs d’origine mixtes cas du cancer et du VIH.

I-3-4- Physiopathologie de la douleur

La douleur est le résultat de l’excitation des fibres nerveuses composant les nerfs et aboutissant à un message nerveux. Le stimulus va activer ces voies que l’on peut séparer en deux parties : les voies centrales (localisées dans le système nerveux central) et les voies périphériques de la douleur. L’influx nerveux prend naissance à l’endroit où commence

l'agression de l'organisme c'est-à-dire au niveau des récepteurs nociceptifs qui sont constitués par les terminaisons nerveuses sensibles aux stimulations douloureuses. Elles sont situées dans la peau, dans les veines, les artères, les muqueuses, les tendons et les os. Le stimulus nerveux chemine à travers les nerfs sensitifs, gagne la corne postérieure de la moelle épinière. Ces fibres sensibles sont de plusieurs calibres : les unes de gros calibre (fibres α ou Alpha et β ou Bêta) sont entourées de myéline et possèdent un rôle d'accélérateur de la transmission de l'influx nerveux. Ces fibres ont également la capacité de conduire très rapidement l'influx nerveux véhiculant la sensation des différences de température (chaud, froid) et de pression. Les autres sont plus fines, il s'agit des fibres A ou Delta entourées également de myéline mais beaucoup moins rapides que les fibres α et/ou β . Elles ne véhiculent que des sensations en réponse à des stimulations au type de pincement, piqûre ou de chaleur. Les dernières fibres sont les fibres C particulièrement fines et ne possédant pas de myéline en périphérie. À partir de la corne postérieure de la moelle épinière, l'influx nerveux emprunte d'autres neurones constituant ce que l'on appelle la voie sensitive de la moelle épinière, située également dans la corne postérieure. À cet endroit où les influx douloureux subissent habituellement une inhibition, autrement dit une sorte de filtre qui atténue le message douloureux. À ce stade l'inhibition de l'influx nerveux peut être intensifiée grâce à l'action de certains neuromédiateurs. C'est le cas entre autres des opiacés comme la morphine ou des endorphines. Les fibres C transmettent le message douloureux depuis la périphérie de l'organisme jusqu'à la moelle épinière et plus précisément aux cellules T de la corne dorsale. Lorsque survient une douleur en périphérie l'information qui est véhiculée par les fibres C atteint ces cellules T. Ces douleurs sont ensuite transmises au cortex. En stimulant précisément les fibres A, on active les cellules T et on inhibe la transmission de la douleur à hauteur de la moelle épinière. Après ce passage obligatoire l'influx nerveux remonte ensuite le long de la colonne vertébrale, toujours dans la moelle épinière pour atteindre une zone du cerveau : le thalamus, zone anatomique où l'influx nerveux est transformé en sensation douloureuse. Au sein du thalamus, il existe des sous-zones dont le rôle est d'influencer le message douloureux (sensation, localisation, discrimination) (Mayer et Bushnell, 2009). L'initiation d'un message nociceptif provient de la stimulation des terminaisons des fibres C et A δ par des médiateurs endogènes comme la bradykinine, l'IL-1, l'IL-6 ou le TNF- α libérés au voisinage des tissus agressés ou lésés. Dans ce contexte, des doses élevées de prostaglandines telles que la PGE₂ et la PGF₂- α peuvent aussi déclencher un influx douloureux. Cependant, le rôle principal des prostaglandines dans la douleur n'est pas celui-

là. En effet, des doses plus faibles ne suffisent pas à déclencher une douleur mais sensibilisent les nocicepteurs en abaissant leur seuil de réponse. Ainsi, pour une même stimulation périphérique, qu'elle soit mécanique ou chimique, la présence de prostaglandines favorise puis augmente l'intensité du message nociceptif (Marion *et al.*, 2012).

I-3-5- Traitement de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre

I-3-5-1-Traitement de l'inflammation

Les médicaments utilisés dans les affections inflammatoires peuvent être regroupés en différentes classes : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine ou naproxène ; les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) à l'exemple des glucocorticoïdes, le prednisone, le prednisolone, le triamcinolone ou le dexaméthasone, les anti-inflammatoires d'action lente en l'occurrence les sels d'or, les dérivés thiols et les dérivés de l' amino-4 quinoléine et les enzymes à action anti-inflammatoires telles l'alpha-amilase ou la chimotrypsine (Christopher, 2013).

I-3-5-1-1- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) forment un groupe de médicaments largement utilisé dans le traitement des polyarthrites, des arthrites, des stomatites et des inflammations génito-urinaires (Pinel *et al.*, 2013). Ils ont en commun un certain nombre de propriétés pharmacologiques plus ou moins liées à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases (Bel-Kahia et Zaraoui, 2009). Les AINS appartiennent à diverses classes, Acide salicylique, le diflusal et dérivé de l'acide phénylactique propionique (Christopher, 2013). Ils bloquent la dégradation de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase. Ils s'opposent donc à la production des prostaglandines et du thromboxane A₂. Ils agissent sur la composante cellulaire de l'inflammation en bloquant la mobilité des macrophages (Marion *et al.*, 2012). Ils présentent un effet inhibiteur et suppresseur sur les défenses de l'organisme en freinant la migration, l'activité phagocytaire des polynucléaires, des macrophages sur le site de l'inflammation, la production et/ou l'activité de nombreux médiateurs, en inhibant l'activité de nombreux facteurs chimiotactiques, ce qui favorisent la diffusion de l'infection (Pinel *et al.*, 2013). L'utilisation d'AINS expose à des risques de manifestations immuno-allergiques (principalement cutanées) de gravité variable. Les AINS ont plusieurs effets secondaires néfastes dont les plus connus sont les troubles gastro-intestinaux, les douleurs abdominales associées à des malaises, des nausées, des vomissements et avec le risque commun de toxicité

gastro-duodénale plus ou moins forte, voire diminution de la défense infectieuse de l'organisme (Mathieu et Guimezanes, 2012). De nombreux produits synthétisés sont commercialisés sur le marché pharmaceutique à l'exemple du diclofénac, célécoxib, ibuprofène et indométhacine.

I-3-5-1-2 - Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) agissent sur toutes les composantes de l'inflammation en s'opposant à l'action de la phospholipase A₂. Les anti-inflammatoires stéroïdiens bloquent la libération de l'acide arachidonique à partir des membranes cellulaires. Ils ont une action globale et rapide sur l'inflammation (Bruneton, 2009). Ils traversent librement les membranes cellulaires. Dans le cytoplasme, ils se fixent sur un récepteur nucléaire aux stéroïdes à l'exemple les glucocorticoïdes. Ils augmentent la synthèse des lipocortines avec pour conséquences l'inhibition de la synthèse de l'acide arachidonique, le blocage de la production de phospholipase A₂ et la diminution de la production de prostaglandines et de leucotriènes (Christopher, 2013). Dans les tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent à leurs récepteurs des glucocorticoïdes du cytoplasme de la cellule. Le complexe récepteur-ligand formé pénètre dans le noyau cellulaire où il se fixe à de nombreux éléments de réponse aux glucocorticoïdes dans la région du promoteur des gènes-cibles. Le récepteur, ainsi fixé à la molécule d'ADN interagit avec les facteurs de transcription basiques, provoquant une augmentation de l'expression génique de gènes-cibles spécifiques, la transactivation. Le récepteur hormonal activé interagit avec des facteurs de transcription spécifiques et prévient la transcription des gènes-cibles. Ils sont capables d'empêcher la transcription de tous les gènes immuns, incluant celui codant IL-2 : c'est la transrépression (Barnes, 1998). Nous distinguons de nombreux produits synthétisés entre autre les cortisones, l'hydrocortisone, le prednisolone telles les glucocorticoïdes, le dexaméthasone, le méthylprednisolone, le cortancyl, kenacort, le solumedrol, le prednisone et le cortivazol. Plusieurs voies d'administration sont appliquées telles la voie orale (*cortancyl*), intramusculaire (*kenacort*) et intra-veineuse (*solumedrol*).

I-3-5-1-3- Antipaludiques de synthèse

Les anti-malariques les plus utilisés sont l'hydroxychloroquine et la chloroquine. Ils inhibent le chimiotactisme, la production d'IL-1, les réponses lympho-prolifératrices et les réponses cytotoxiques des lymphocytes T. Ils stabilisent les membranes lysosomiales et réduisent la libération des enzymes hydrolytiques (Bruneton, 2009). Les antipaludiques de

synthèse en s'accumulant dans les lysosomes les stabilisent. La chloroquine par exemple dans la chaîne de la biosynthèse inhibe la phosphatase A₂, le chimiotactisme, la production d'interleukine-1 et neutralise leur effet périphérique (Bel-Kahia et Zaraoui, 2009). Ils sont également utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (Lehne, 2009).

I-3-5-1-4- Pénicillamine et cyclosporine

La pénicillamine est un médicament utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique. Elle a un effet sur les lymphocytes T₄. La cyclosporine est un polypeptide, isolé pour la première fois en 1970 du champignon *Tolypocladium infalums* utilisé dans le traitement des arthrites (Borel, 2004).

I-3-5-1-5- Cytostatiques et anti-leucotriènes

Les cytostatiques empêchent le développement des précurseurs inflammatoires dans la moelle osseuse par effet immunodépresseur, interférant avec la multiplication des lymphocytes T et B (Schorderet et Dayer, 1992). Les anti-leucotriènes ont un rôle sur le recrutement des cellules de l'inflammation et sur la vasodilatation et l'extravasation plasmatique au site de l'inflammation (LTC₄, D₄ et E). Les anti-leucotriènes actuellement utilisés en clinique agissent en bloquant les récepteurs cellulaires des cysteinyl-leucotriènes (LTC₄, D₄ et E₄) (Bruneton, 2009).

I-3-5-1-6- Inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires

Ces molécules sont utiles au blocage des cytokines et sont essentiellement représentées par des anticorps monoclonaux ou des protéines recombinantes. L'anticorps monoclonal chimérique (homme-souris) anti-TNF ou infliximab (Rémicade®) est un anticorps monoclonal capable de fixer le TNF libre ainsi que le TNF- α engagé sur son récepteur à la surface des cellules. Le récepteur soluble au TNF ou Etanercept (Enbrel®), il s'agit d'une protéine de fusion du récepteur p75 du TNF ou récepteur de type II. Il est capable de fixer le TNF - α et le TNF- β (Galanaud et Emilie, 2001).

I-3-5-1-7- Phytothérapie

En médecine traditionnelle, certaines plantes médicinales apportent un soulagement réel aux articulations douloureuses et à l'inflammation. Ces plantes à l'exemple de *Harpagophytum procumbens*, *Filipendula ulmaria*, *Ribes nigrum*, *Salix alba*, *Aloe vera*, *Acacia seyal*, *Anacardium occidentale*, *Curcuma longa*, *Cassia occidentalis*, *Nauclea latifolia* ont montré leur efficacité dans le traitement de l'arthrite aiguë, de la polyarthrite rhumatoïde,

des douleurs liées à l'arthrose et des douleurs. (Christopher, 2013 ; Taiwe *et al.*, 2014 ; Earn *et al.*, 2014). Certaines de ces plantes médicinales agissent soit sur les symptômes associés tels que la fièvre, soit sont utiles pour atténuer la fièvre en occurrence ; c'est le cas de *Borrigo officinalis*, *Verbascum thapsus*, *Lantana camara*, *Linvolu crata*, *Lippia alba*, *Ocimum sp.*, *Eryngium foetidum*, *Adansonia digitata* et *Guazuma ulmifolia* (Singh *et al.*, 1996 ; Dro *et al.*, 2013).

I-3-5-2- Traitement de la douleur

De nombreuses techniques sont actuellement utilisées pour traiter la douleur. Les douleurs relativement légères, font appel aux analgésiques et/ou antalgiques. Il s'agit avant tout de l'aspirine, du paracétamol, des anti-inflammatoires ne contenant pas de corticoïdes (cortisone). Pour les douleurs plus importantes, on utilise des analgésiques narcotiques (proche de la morphine). D'autres techniques comme la mésothérapie, l'acupuncture, la cryothérapie sont des alternatives intéressantes (Helmut *et al.*, 2013).

I-3-5-2-1-Traitement par des antalgiques

Les analgésiques et/ou antalgiques sont des médicaments qui antagonisent la douleur. Ces médicaments sont capables de diminuer (antalgiques) ou d'abolir (analgésiques) la perception des sensations douloureuses (Smith *et al.*, 2010). Les origines et les manifestations de la douleur étant multiples, il existe aujourd'hui une large panoplie de médicaments qui calment la douleur. L'OMS en a établi une classification par ordre de croissance. Concernant les douleurs légères à modérées dites de palier 1, cas de douleurs fréquentes, le paracétamol, l'ibuprofène et l'aspirine sont prescrits. Certains calment exclusivement la douleur, ce sont les antalgiques purs. D'autres font aussi baisser la fièvre (antipyrétiques) ou agissent sur les symptômes de l'inflammation, ils sont anti-inflammatoires. Pour les douleurs modérées à sévères dites palier 2 car les douleurs sont non soulagées par les antalgiques courants telles les morphiniques faibles sont utilisés la codéine ou le tramadol. Dans le cas des douleurs intenses dites de palier 3 car douleurs intenses aiguës ou chroniques comme celles des cancers, les douleurs post-opératoires ou certaines douleurs chroniques non cancéreuses, l'OMS préconise la morphine.

I-3-5-2-2- Autres traitements non médicamenteux de la douleur

Des moyens non médicamenteux permettent de traiter la douleur : neurostimulation transcutanée, acupuncture, électro-acupuncture, mésothérapie, thermothérapie, cryothérapie, balnéothérapie, vibrothérapie (ultrasons), laser et champs magnétiques.

I-3-5-3-Traitement médicamenteux de la fièvre

Il y a des médicaments particuliers appelés antipyrétique à l'exemple du paracétamol (antalgique), de l'aspirine et de l'ibuprofène ou du diclofénac (anti-inflammatoire non stéroïdien). Le traitement de la fièvre consiste avant tout à traiter sa cause (Earn *et al.*, 2014). La prise de ces médicaments de synthèse engendre très souvent des effets néfastes.

I-4- Toxicité

I-4-1- Définition et intérêt

La toxicité d'une substance est l'ensemble des actions nocives que celle-ci exerce sur un organisme vivant. L'absorption d'une substance en faible quantité peut s'avérer très toxique et provoquer des lésions graves, tandis que l'absorption en grande quantité d'une autre substance peu toxique peut produire un effet bénin. L'intérêt d'une étude de la toxicité de tout médicament ou substance chimiques réside dans la détermination de son degré de toxicité dans le but d'une meilleure prescription clinique. C'est pourquoi, il est judicieux de faire précéder l'étude des effets pharmacologiques et pharmacodynamiques de toute substance par une étude toxicologique (OCDE, 2009).

I-4-2- Différents types de toxicité

En fonction de la durée d'expérimentation, on distingue trois principaux types de toxicité : la toxicité aiguë, la toxicité subaiguë ou à court terme et la toxicité chronique ou à long terme (OCDE, 2009).

I-4-2-1- Toxicité aiguë

La toxicité aiguë est définie comme l'ensemble des effets néfastes se produisant immédiatement ou peu après une exposition unique ou répétée sur une période de moins de 24 heures à une ou plusieurs substances (Walum, 1998). Elle permet de déterminer la létalité et la DL₅₀. La DL₅₀ est définie comme la dose déterminée statiquement qui, lorsqu'elle est administrée dans un test de toxicité aiguë (OCDE, 2008), est susceptible de causer la mort de 50 % des animaux d'un groupe traités (Schlede *et al.*, 2005).

I-4-2-2-Toxicité subchronique

La toxicité subchronique se définit comme des effets nocifs se produisant par une exposition à des répétitions des doses d'un produit chimique qui ne produisent pas d'effets toxiques. Des effets tardifs peuvent survenir à cause de l'accumulation du produit dans les tissus. La dose la plus élevée doit provoquer des effets toxiques, sans être létale ou causer de

sévères souffrances. Une séquence de doses décroissantes doit ensuite être sélectionnée en vue de mettre en évidence tout effet lié à la dose ainsi qu'une concentration sans effet nocif observé à la dose la plus faible (OCDE, 2008).

I-4-2-3-Toxicité chronique

Elle consiste en l'administration répétée du produit à tester pendant une période allant de 3 mois à plusieurs années. L'étude de la toxicité chronique est plein d'intérêt dans la mesure où elle permet de détecter les substances responsables des maladies et qui sont fonctions de l'âge (affections cardiaques, déficiences rénales). L'expérimentation porte sur deux ou trois espèces différentes d'animaux adultes (souris, rats et lapin) recevant chacune généralement trois doses différentes (faible, moyenne et forte) (Guyton et Hall, 2003).

I-4-3-Paramètres systémiques utiles en toxicologie

- **Numération de la Formule Sanguine (NFS)**

L'Hémogramme ou numération de la Formule Sanguine (NFS) est un examen essentiel pour apprécier un éventuel dysfonctionnement de la moelle osseuse ou des perturbations dites "périphériques". Certains paramètres sont mesurés tels le taux d'hémoglobine (Hgb), le volume globulaire moyen (VGM) et d'autres sont calculés à l'exemple de l'hématocrite (Ht), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH). L'indice de distribution ou numération des globules rouges ou des plaquettes peut également être calculé par les automates de numération. La numération globulaire consiste à compter le nombre de globules de chaque catégorie en fonction de leurs caractéristiques dans le but de déceler toute affection systémique possible. L'analyse du sang fournit des renseignements qui peuvent servir à évaluer l'état de santé d'un organisme (Marieb, 1999). Une diminution du taux de globules rouges peut être due à un dysfonctionnement des reins ou de la moelle osseuse. Des nécroses tissulaires, le stress ou des leucémies néoplasiques peuvent occasionnées une baisse du taux de globules blancs dans le sang (Young, 2010).

- **Taux de lipides**

Les taux de cholestérol total, de HDL et de LDL cholestérol, de triglycérides renseignent sur l'état fonctionnel du foie car siège de leurs métabolismes (Guyton et Hall, 2003).

Le cholestérol est une graisse naturelle circulant dans le sang. Il est indispensable à l'organisme en permettant entre autre la synthèse de la vitamine D ou de la bile. Le cholestérol

est un composant de la paroi de nos cellules, il entre également dans la composition de nombreuses hormones, comme les hormones sexuelles. Le cholestérol devient dangereux pour la santé lorsque son taux dans le sang est en excès, car il expose aux maladies cardiovasculaires. Le cholestérol est pour l'essentiel produit par le foie à raison de 70%, les 30% restant proviennent de l'alimentation (Semenkovich, 2007). Il existe plusieurs types de cholestérol ; les plus connus étant le cholestérol total, les lipoprotéines de haute densité (HDL) et les lipoprotéines de basse densité (LDL). Les valeurs normales chez la souris blanche sont d'environ 0,5 à 0,76 mmol/L pour le cholestérol total, d'environ 0,25 à 1,91 mmol/L pour les HDL-cholestérol et d'environ 0,25 à 0,35 mmol/L pour les LDL-cholestérol (Wei *et al.*, 2004). Le dosage des différents types de cholestérols, permet de diagnostiquer un trouble lipidique (EPD, 2001).

Les triglycérides sont des constituants principaux des huiles végétales et graisse animale. Hydrolysés, ils libèrent les acides gras qui produisent de l'énergie. Une élévation de triglycérides sanguins est généralement liée à un risque cardiovasculaire (Champigny *et al.*, 2003).

- **La créatinine**

La créatinine provient de la dégradation de la créatine musculaire. Cette créatinine est éliminée totalement au niveau rénal sans risque de réabsorption tubulaire (Perrone *et al.*, 1992). Une augmentation de son taux sérique traduit une insuffisance rénale et représente de ce fait, un très bon indicateur de la fonction glomérulaire (Delanaye, 2010). Pour les femmes, les valeurs normales des taux de créatinine sont d'environ 0,5 à 1 mg/dL. Pour les hommes, ces valeurs sont de 0,9 à 1,4 mg/dL (Paillard, 1997). Le taux de créatinine est d'environ 0,0008 g/100 mL chez le rat sprague dawley (Descat, 2002) et d'environ 7,66 mmol/L chez la souris blanche (Ntchapda *et al.*, 2008). Des niveaux plus élevés que la normale sont parfois révélateurs d'une nécrose tubulaire aiguë, d'une déshydratation, d'une néphropathie diabétique, d'une dystrophie musculaire, d'une réduction des flux sanguins du rein ou d'une obstruction des voies urinaires. Des niveaux inférieurs à la normale peuvent indiquer une dystrophie musculaire (stade avancé) ou une myasthénie (Bazari, 2007).

- **Les protéines**

Les protéines sont les principaux constituants structuraux des cellules et des tissus. Elles constituent avec l'eau la majeure partie des muscles et des organes. Les protéines sont fabriquées en grande partie par le foie. Ce qui explique le fait que certaines lésions hépatiques affectent leur taux sanguin (Til *et al.*, 1998). Le dosage des protéines est utilisé pour évaluer

l'état d'hydratation, l'état nutritionnel, le fonctionnement du foie, du rein ou différents états pathologiques tels qu'une inflammation ou une altération des défenses immunitaires (Estepa, 2006). Les valeurs normales sont de 65 à 80 g/L chez l'Homme, d'environ 5 g/100 mL chez le rat sprague dawley (Descat, 2002) et d'environ 56,14 g/L chez la souris blanche (Ntchapda *et al.*, 2008). Les diminutions de la concentration de protéines totales dans le sang ou hypoprotidémies sont dues à une carence d'apport (dénutrition), à un défaut de synthèse (insuffisance hépatique), ou à une fuite anormale au niveau de la peau (brûlures étendues), au niveau du rein (syndrome néphrotique, glomérulonéphrites). Les hypoprotidémies peuvent aussi refléter une hémodilution ou une hémorragie (Estepa, 2006).

- **Les transaminases**

Les transaminases sont des enzymes qui catalysent les réactions de synthèse et de dégradation des acides aminés. Elles sont présentes dans tous les tissus, mais leur niveau sérique augmente dans certaines situations, notamment en cas de maladies du myocarde (infarctus) ou du foie (nécrose, hépatite). On en distingue deux types : ALAT (alanine aminotransférase) prédominant dans le foie et l'ASAT (aspartate aminotransférase) prédominant dans les muscles et notamment le cœur. Bien que l'ASAT et l'ALAT soient des enzymes communs au foie, et qu'elles ont tendance à augmenter ou à chuter de façon parallèle en cas d'affections, seule l'ALAT est plus spécifique aux lésions hépatiques. Les valeurs normales des taux d'ASAT et d'ALAT chez la souris blanche sont d'environ 75,37 et 26,16 $\mu\text{mol/L}$ respectivement (Ntchapda *et al.*, 2008). Ce sont des marqueurs du bon fonctionnement hépatique lorsque leurs taux sont bas. Une augmentation de leurs taux sériques traduirait une lésion membranaire. Un niveau d'ALAT supérieur à 20 fois la limite normale suggère fortement une atteinte hépatique (hépatite virale ou nécrose toxique du foie), alors qu'une augmentation modérée jusqu'à 8 fois de la valeur normale est observée dans certains cas d'affections hépatiques telles que la cirrhose, la cytolyse (Benhamou *et al.*, 1993).

- **La bilirubine**

La bilirubine est le métabolite final du catabolisme oxydatif de l'hème. C'est un pigment biliaire provenant de la dégradation de l'hémoglobine (bilirubine libre), puis captée par le foie (bilirubine conjuguée) et dégradée. En cas de lésion hépatocytaire ou d'obstruction du canalicule biliaire, la bilirubine conjuguée reflue dans le plasma. L'évaluation de son taux sérique, de ses transporteurs ou des enzymes de sa dégradation est nécessaire lors du diagnostic des ictères (Trivin, 1998). Une forte hausse de la bilirubinémie peut être causée par l'hémolyse. Une hausse modérée de la bilirubine peut être provoquée par la consommation de

drogues (les neuroleptiques), l'hépatite, ou la constriction biliaire. Cependant, une quantité modérée de bilirubine peut être bénéfique à l'organisme, il semble que cela peut protéger les tissus contre l'effet oxydatif des radicaux libres et autres oxydants (Baranano *et al.*, 2002).

- **La phosphatase alcaline**

Produit en majorité par le foie, elle hydrolyse les esters de l'acide phosphorique en milieu alcalin. Son taux sérique élevé permet de dépister une atteinte hépatique (syndrome de cholestase, obstruction biliaire, des abcès hépatiques) (Porchezian et Ansari, 2005).

I-5- *Albizia ferruginea* (Guill. & Perr.)

I-5-1- Systématique (Benth.1884)

A. ferruginea est une plante de la famille des mimosaceae. Sa position systématique est la suivante (Habte et Musoko, 1994) :

- Embranchement : Spermaphytes
- Sous embranchement : Angiospermes
- Classe : Dicotylédones
- Sous classe : Rosidés
- Ordre : Fabales
- Famille : Mimosacées
- Sous famille : Mimosoidées
- Tribus : Ingées
- Genre : *Albizia*
- Espèce : *Albizia ferruginea*

I-5-2- Botanique

Albizia ferruginea porte plusieurs appellations en fonction des différents pays, en Angola *Zanzangue*, au Bénin *Agla nyinfun*, au Cameroun *Evouvous* en << Bulu >>, au Congo *Sifou-sifou*, en Côte d'Ivoire *Yatandza*, au Ghana *Aviemfo-samina* ou *Okuro*, au Nigeria *Ayinre-ogo*, en Ouganda *Mugavu* ou *Nongo* en République Démocratique du Congo *Elongwamba* ou *Okuru*. C'est un grand arbre caducifolié atteignant 45-50 m de haut et 130 cm de diamètre. Les écorces brunes jaunâtre à gris foncé sont rugueuses et écailleuses. Les feuilles alternes sont composées bipennées avec 3-7 paires de pennes. Le pétiole de 2-6 cm de long, a une glande sessile au milieu de la face supérieure. Le fruit de 15-24 cm est une gousse oblongue, aplatie, glabre, veinée transversalement, brun jaunâtre à maturité, et s'ouvre par 2 valves papyracées, renferme une dizaine de graines. Les graines sphériques sont ellipsoïdes et aplaties de 7-10 mm (Figure 5) (Siepel *et al.*, 2004).

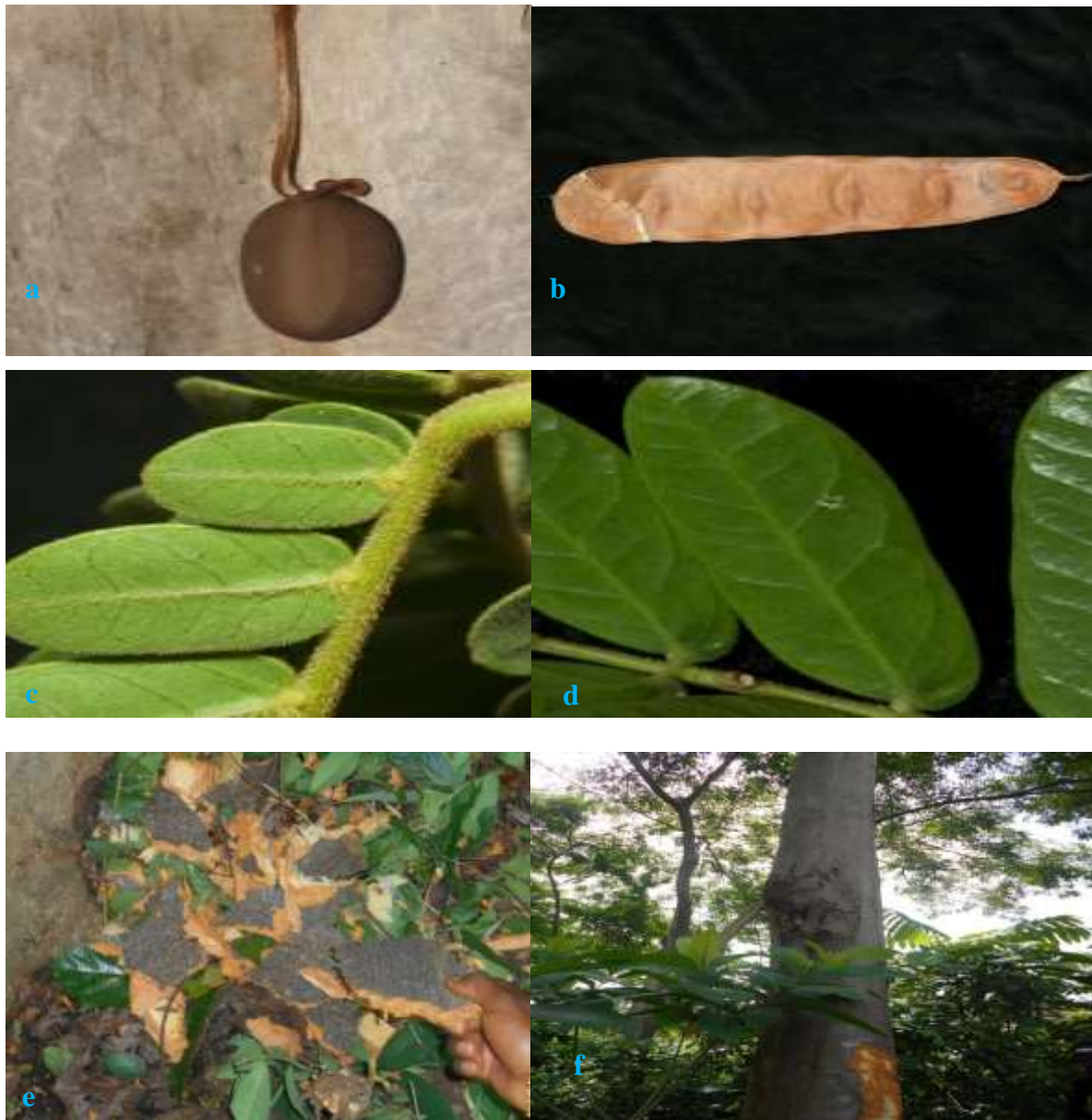


Figure 5: Aspect morphologique de laGraine (a); de la Gousse (b); de jeunes feuilles (c);des feuilles âgées (d); des écorces fraîches (e) du tronc d'une plante adulte (f) de *Albizia ferruginea*

(Photos prises par MINOUE KUUM M.G; Sud-Cameroun, Ebolowa, Mars 2012).

I-5-3- Répartition géographique

Elle est très répandue en Afrique. Elle se rencontre du Sénégal à l'Ouganda, en Zambie, au Cameroun, en Tanzanie, au Kenya, au Gabon, en Côte- d'Ivoire et vers le sud jusqu'au nord de l'Angola (Habte et Musoko, 1994). *Albizia ferruginea* se rencontre dans la forêt semi-décidue et la forêt sempervirente des basses terres, en Ouganda jusqu'à 1200 m d'altitude. En Afrique de l'Ouest, il est commun dans la forêt semi-décidué, mais on le trouve aussi dans la savane boisée comme dans la forêt sempervirente (Addae-Mensah et Ayarkwa, 1998).

I-5-4- Usages médicinales

Les écorces de *Albizia ferruginea* sont utilisées en médecine traditionnelle pour traiter la bronchite, l'asthme, l'allergie et l'inflammation (Neuwinger, 2000). Au Cameroun, la gomme provenant des écorces du tronc et les graines sont employées pour traiter les douleurs abdominales, le rhumatisme, la bronchite, et les hémorroïdes (Jiofack *et al.*, 2009). Les fleurs sont utilisées pour soulager les éruptions cutanées, les oedèmes, les furoncles et l'anthraxe (Gilbert et Boutique, 1952). En Centrafrique, les feuilles servent à traiter le paludisme (Burkill, 1995) ; la décoction de feuilles est utilisée pour soulager les maux de tête, la fièvre ou en inhalation de vapeur pour les maux de dents. Une macération des écorces est absorbée par voie orale pour soigner la jaunisse (Adjanohoun *et al.*, 1989). La décoction des écorces est utilisée pour traiter les affections bronchiales et les douleurs causées par la fièvre. La poudre des écorces en application externe sert à soigner les plaies, les boutons et autres affections de la peau (Neuwinger, 1998).

I-5-5- Phytochimie de la plante

Les études phytochimiques menées par Sarkiyayi *et al.* (2011) sur *Albizia ferruginea* ont révélé que les écorces des racines et celles du tronc contenaient des saponines, des alcaloïdes, des anthraquinones, des tanins et des glycosides cardiaques. Les travaux de Ukpabi *et al.* (2018) ont montré la présence des terpenoïdes et des triterpènes. Kamga *et al.* (2014) ont isolé l'Albiziaflavoine A de *A. ferruginea*.

I-5-6-Études pharmacologiques antérieures

Les études pharmacologiques antérieures effectuées sur la plante ont permis de montrer que l'extrait éthanolique des feuilles de *Albizia ferruginea* corrige l'anémie (Ukpabi *et al.*, 2018). D'autres études montrent que *Albizia ferruginea* a des effets sur la malaria, le mal d'estomac, la dysenterie amibienne et les infections de la peau (Sarkiyayi *et al.*, 2011 ; Kareru *et al.*, 2007) sur le traitement des mycoses (Lawal *et al.*, 2010).

CHAPITRE II: MATERIEL ET METHODES

II-1- Matériel végétal

II-1-1-Récolte et identification

L'étude a été réalisée sur les écorces de *Albizia ferruginea*. Ces écorces ont été récoltées en mars 2012 en soirée à Angallé, Arrondissement de la Mvila, Sud Cameroun. Le matériel végétal récolté (feuilles, écorces, fleurs, racines) a été identifié en comparaison à un échantillon de l'Herbier National du Cameroun par Dr Barthélémy TCHIENGUE et déposé sous le numéro 49871 HNC. Les écorces fraîches de *Albizia ferruginea* ont été découpées, séchées à l'ombre, puis pulvérisées en poudre.

II-1-2- Animaux expérimentaux

Les animaux expérimentaux utilisés dans cette étude étaient des rats albinos (*Rattus norvegicus*) mâles et femelles de souche Wistar, âgés de 60 à 90 jours, et pesant entre 150 et 200 g et des souris blanches (*Mus musculus*) mâles et femelles âgés de 90 jours et pesant entre 20 et 30 g. Les animaux ont été élevés à l'animalerie du Laboratoire de Physiologie Animale (Université de Yaoundé I), dans les conditions de température ambiante et une aération suffisante. Les animaux avaient accès libre à l'eau de boisson et à une alimentation fabriquée par Gic APRO-AVICOM. La composition de l'aliment pour un kilogramme était constituée de 550 g de farine de maïs, 250 g de farine de soja, 150 g de farine de poisson, 28 g de farine de blé, 10 g de farine d'os, 2 g de chlorure de sodium, 10 g de tourteaux de palmiste. Ajout du complexe vitaminique dans l'eau de boisson. Les animaux ont été mis à jeûn 12 heures avant le début de chaque expérimentation.

I-1-3-Description des dispositifs d'enregistrement de l'activité douloureuse et de l'inflammation

a) Plaque chauffante

Le temps de réaction à la douleur provoquée par la chaleur chez les souris a été enregistré grâce à une plaque chauffante électrique type DS37-SOCREL. C'est une plaque spéciale pour l'évaluation du temps de réaction de l'animal. L'appareillage (Figure 6) comprend :

- Un cylindre transparent qui encercle la plaque chauffante au-dessus duquel l'animal est placé ;
- Un thermostat électrique qui maintient la température à $55 \pm 0,5^\circ\text{C}$;
- Un chronomètre connecté à la plaque chauffante qui affiche le temps de réaction de l'animal sur la plaque ;

- Une pédale connectée à la plaque chauffante qui permet de stabiliser le temps enregistré.

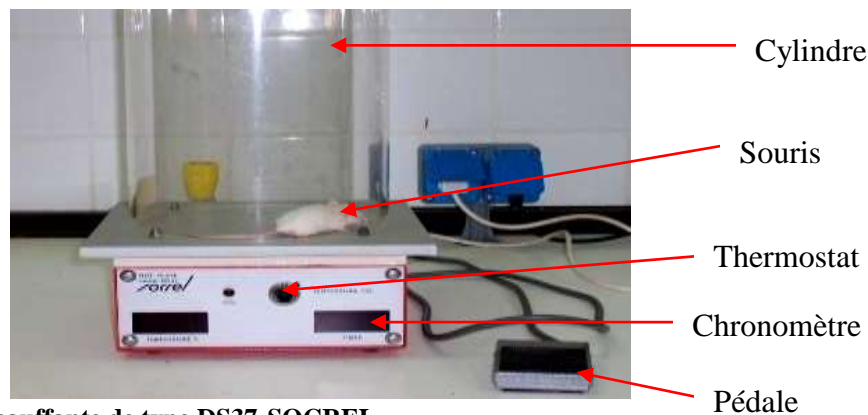


Figure 6: Plaque chauffante de type DS37-SOCREL
(Photo prise par MINOUE KUUM Marc Germain en juin 2014).

b) Pléthysmomètre électrique

Dans les tests anti-inflammatoires, le volume de la patte a été mesuré à l'aide d'un pléthysmomètre électrique (modèle 37140 UGO Basile, Italie). Cet appareil est un volumètre qui permet de mesurer le volume de la patte du rat. Il est constitué d'un réservoir (1) contenant une solution salée de NaCl 0,9% et un imbibateur (5 mL/L de 1,2 Benzoisothiazolin 3-on) qui alimente une cellule perpex (2) contenant le liquide dans lequel la patte de l'animal est plongée. Cette cellule de mesure communique avec un autre tube cylindrique contenant des électrodes reliées à un transducteur électrique qui enregistre vers un afficheur (3) toute variation du volume de la patte. Le volumètre et la cellule perpex sont fixés à une potence (4). Ce transducteur est relié à une pédale (5) qui permet de stabiliser la valeur enregistrée (Figure 7).



Figure 7 : Pléthysmomètre électrique (model 37140 UGO BASILE, Italie)
(Photo prise par Minoué Kuum marc germain en Juin 2014, Echelle : 1/1).

1-Réservoir, 2-Cellule perpex, 3-Afficheur électrique, 4-Pédale

II-2- Méthodologies

II-2-1-Préparation des extraits aqueux et hydroalcooliques des écorces de *Albizia ferruginea*

II-2-1-1-Préparation de l'extrait aqueux

La poudre des écorces de la plante (500 g) a été macérée dans 2,5 L d'eau distillée pendant 24 heures. Le mélange a été filtré à l'aide du papier Wattman n°3. Le filtrat obtenu a été évaporé à l'étuve à 45°C pendant 48 heures. Le procédé a permis d'obtenir 84 g de poudre brune, correspondant à un rendement d'extraction de 16,80% (Figure 8). L'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* a été conservé dans un bocal en verre opaque bien fermé à température ambiante.

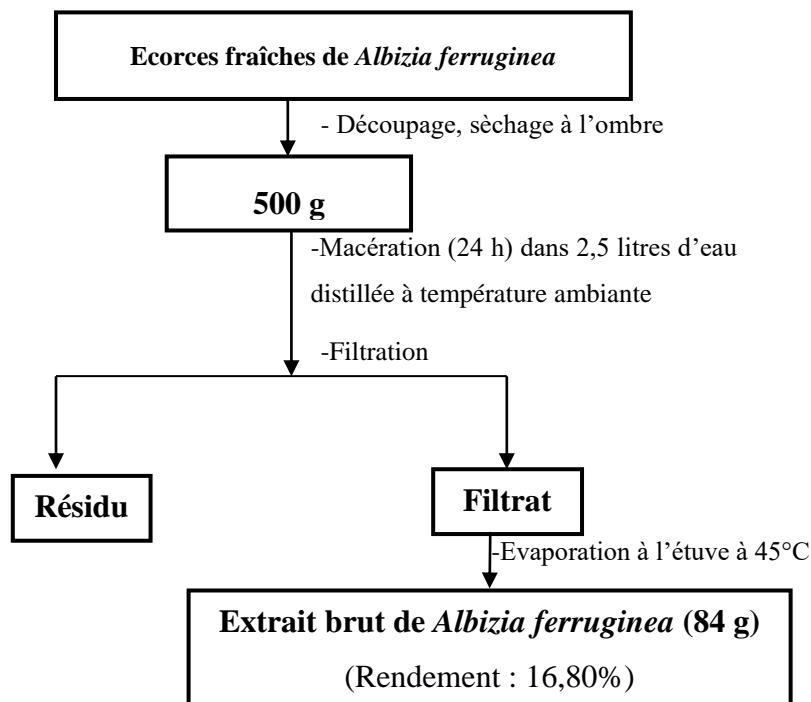


Figure 8 : Protocole de préparation de l'extrait aqueux des écorces de *A. ferruginea*.

II-2-1-2-Préparation des extraits hydroalcooliques

Deux extraits hydroalcooliques ont été préparés :

Une quantité de poudre (500 g) des écorces de *Albizia ferruginea* a été macérée pendant 24 heures à température ambiante, dans un mélange éthanol/eau distillée dans les proportions respectives de 70/30 ou 50/50. Chaque mélange a été filtré à l'aide du papier Wattman n°3. Les filtrats obtenus ont été évaporés à l'aide d'un *rota vapor* sous pression

réduite à une température de 50°C. La fraction aqueuse a été séchée à l'étuve à ventilation à 45°C pendant 48h. Ce procédé a permis d'obtenir respectivement 86 g et 85 g d'extrait de couleur brunâtre, soit un rendement d'extraction de 17,20% pour l'extrait hydroalcoolique 70/30 et de 17% pour l'extrait hydroalcoolique 50/50.

II-2-2- Analyse phytochimique

II-2-2-1-Analyse phytochimique qualitative des extraits aqueux et hydroalcoolique de *Albizia ferruginea*

II-2-1-1- Mise en évidence des phénols et des polyphénols

Deux milligrammes de chaque extrait de *Albizia ferruginea* ont été introduits dans un tube contenant 4 mL d'éthanol. Une solution de chlorure ferrique (concentration 40%, 0,4 mL) a été introduite dans le tube. Le mélange a été agité ; la présence des phénols se manifestait par le passage de la solution du jaune au violet foncé (Tanko *et al.*, 2008). Lors de l'oxydation des phénols, un ajout d'oxydes bleus de tungstène et de molybdène a été réalisé. L'intensité de la couleur bleue foncé renseigne sur le contenu en polyphénols dans le mélange (Ribéreau-Gayon, 1968).

II-2-1-2- Mise en évidence des flavonoïdes

Dans un tube contenant l'extrait de *Albizia ferruginea* (0,5 g), l'acide chlorhydrique (0,5 mL), le copeau de magnésium (0,5 g) et 0,5 mL d'éthanol ont été introduits. La coloration orange était signe de la présence des flavonoïdes dans le milieu réactionnel (Markham, 1982 ; Tanko *et al.*, 2008). Après agitation de la solution, 1 mL d'une solution de soude a été ajoutée. L'apparition de la couleur bleu-violet indiquait la présence des flavonoïdes dans le milieu (Odebiyi et Sofowora, 1978).

II-2-1-3- Mise en évidence des alcaloïdes

Dans 5 mL de solution (0,4 mg/mL) de chaque extrait, 0,4 mL de réactif de Mayer (tetraiodomercurate de potassium) a été additionné, après agitation et chauffage au bain-marie à 100 °C, la formation d'un précipité blanc-jaunâtre indiquait la présence des alcaloïdes dans le milieu réactionnel (Randerath, 1971).

II-2-1-4- Mise en évidence des tanins

Dans 1 mL de la solution d'une pesée de 0,5 mg de chaque extrait a été introduit 1mL de Chlorure d'hydrogène à 10%, puis 10 mL de méthanol à 80%. Après 15 minutes

d'agitation, la formation d'un précipité rouge indiquait la présence des tanins (Trease et Evans, 1983 ; Tanko *et al.*, 2008).

II-2-3-5- Mise en évidence des triterpènes

Dans un tube à essai contenant 0,5 g d'extrait de *Albizia ferruginea*, 10 mL de chloroforme et 1 mL d'acide acétique a été ajouté 0,4 mL d'une solution d'acide sulfurique concentré. Après agitation l'apparition d'une coloration violette caractérisait la présence des triterpènes (Odebiyi et Sofowora, 1978 ; Tanko *et al.*, 2008).

II-2-3-6- Mise en évidence des glucosides

Dans un tube à essai contenant 50 mg de chaque extrait de plante, le chloroforme (2 mL) et l'acide sulfurique concentré (2 mL) ont été introduits. Après agitation du mélange, il a été observé l'apparition de deux phases. La formation entre les deux phases d'un anneau brunâtre a traduit la présence des glucosides (Odebiyi et Sofowora, 1978).

II-2-3-7- Mise en évidence des saponines

Les extraits de *Albizia ferruginea* (1 g/mL) ont été chauffés pendant 5 min au bain-marie à 50°C. Le mélange a été filtré et le filtrat divisé en deux portions. Dans la première portion, 3 mL d'eau distillée ont été ajoutés et le mélange a été vigoureusement agité durant 5 minutes. La formation d'une mousse persistante au-delà de 15 min traduisait la présence des saponines. Dans la deuxième portion, une solution de liqueur de Fehling (2,5 mL) a été ajoutée. L'apparition d'un précipité de couleur rouge brique caractérisait la présence des saponines glucosides (Odebiyi et Sofowora, 1978 ; Tanko *et al.*, 2008).

II-2-3-8- Mise en évidence des stéroïdes

Dans un tube à essai, 2 mg de chaque extrait ont été dissous dans 3 mL de chloroforme. Le mélange a été agité régulièrement pendant 2 heures et filtré. Dans 1 mL du filtrat, ont été ajoutés successivement une goutte d'acide sulfurique concentré et 2 gouttes d'acide acétique. Après agitation de la solution, l'apparition d'une coloration bleue à l'interface caractérisait la présence des stéroïdes (Odebiyi et Sofowora, 1978).

II-2-3-9- Mise en évidence des anthraquinones

Dans un tube à essai, 0,5 g de chaque extrait a été dissous dans 5 mL d'éther puis filtré. Après addition de 5 mL d'ammoniac, le filtrat a été agité. La présence des anthraquinones a été confirmée par l'obtention d'une coloration violette (Odebiyi et Sofowora, 1978).

II-2-3-10- Mise en évidence des coumarines

Dans un tube à essai, 2 g de chaque extrait ont été dissous dans 10 mL de trichlorométhane. Après chauffage pendant 15 minutes à une température de 50°C et filtration, les extraits ont été soumis à une CCM1 (Chromatographie sur Couche Mince en phase 1). L'éluant était le mélange toluène/Acétate d'éthyle (93 : 10). La visualisation du chromatogramme, après migration, a été faite à 365 nm en présence de l'ammoniac (NH₃). La visualisation sous UV, des fluorescences jaunâtre et violette sont en faveur de la présence de coumarines (Odebiyi et Sofowora, 1978).

II-2-3-11- Mise en évidence des lipides

Sur du papier filtre, ont été déposées 10 gouttes de solution de chaque extrait (200 mg/mL). Le papier a été ensuite séché. L'observation des taches translucides aux sites de dépôt des gouttes révélait la présence des lipides.

II-2-2-2- Analyse phytochimique quantitative de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea*

II-2-2-2-1-Quantification des polyphénols totaux

La teneur en polyphénols totaux de l'extrait a été déterminée par la méthode de Folin-Ciocalteu décrite par Singleton et Draper (1964). Le mélange réactionnel renfermait 3 mg de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* dissout dans 3 mL d'eau distillée, 800 µL de réactif de Folin-Ciocalteu fraîchement dilué à 1/10 et 2 mL de carbonate de sodium à 7,5%. Le volume final a été complété à 7 mL avec de l'eau désionisée. Le mélange a été maintenu dans l'obscurité et dans des conditions de température ambiante durant 2 heures pour achever la réaction. Après 90 min d'incubation dans un bain marie à 22°C, l'absorbance a été lue à 765 nm à l'aide d'un spectrophotomètre (*URIT-810 LONDON*). L'acide caféique utilisé comme étalon a été diluée dans de l'eau distillée afin d'obtenir les concentrations suivantes : 25 ; 50 ; 100 ; 150 et 300 µg/mL (Tableau I). La concentration de polyphénol a été exprimée en mg d'acide caféique/g d'extrait sec. Les différents tubes ont été préparés en triplicate. La quantité de polyphénols totaux dans les tubes échantillons a été déterminée en se servant de la courbe d'étalonnage (Figure 9).

Tableau I : Gamme d'étalonnage de l'acide caféique pour le dosage des polyphénols

	Tubes					
Concentration d'acide caféique (µg/mL)	0	25	50	100	150	300
Densité optique	0	0,10	0,23	0,50	0,70	1,16

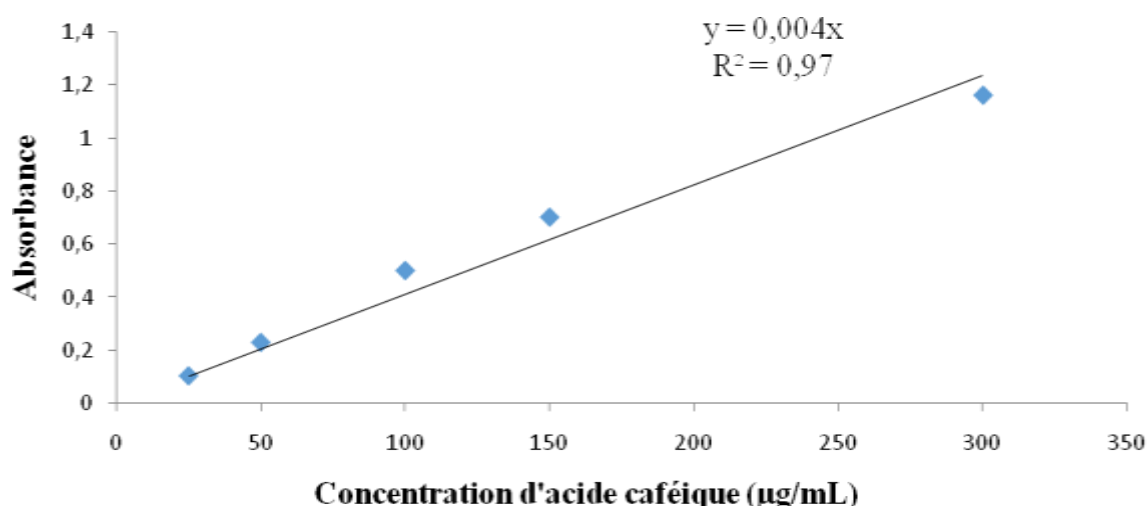


Figure 9 : Courbe d'étalonnage des polyphénols totaux.

II-2-2-2-Détermination de la teneur totale en flavonoïdes

La teneur en flavonoïdes totaux dans l'extrait aqueux a été déterminée suivant la méthode décrite par Zhishen *et al.* (1999). L'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* (1 mg) a été dissous dans 1 mL d'eau distillée. Une solution de chlorure d'aluminium (AlCl_3 , 0,1 mL), a été ajoutée à 0,3 mL d'eau distillée. Une solution de nitrite de sodium (NaNO_2) (5% ; 0,03 mL) a été introduite dans le mélange réactionnel. Après 5 min d'incubation à 25°C, une solution de chlorure d'aluminium (AlCl_3) (0,03 mL, 10%) a été ajoutée au mélange. Le mélange réactionnel a été traité avec 0,2 mL de NaOH (1 mM) cinq minutes après ajout de AlCl_3 . Le mélange réactionnel a été complété à 1 mL avec de l'eau distillée. L'absorbance a été lue à 510 nm à l'aide d'un spectrophotomètre (*URIT-810 LONDON*). Les différents tubes ont été préparés en triplicate. La teneur totale des flavonoïdes dans les tubes échantillons a été exprimée en mg de quercétine/g d'extrait sec en se servant d'une courbe d'étalonnage (Figure 10) établie à partir de concentrations croissantes (0,04 ; 0,05 et 0,06 µg/mL) de quercétine (Tableau II).

Tableau II : Gamme d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes

	Tubes			
Concentration de quercétine (µg/mL)	0	0,04	0,05	0,06
Densité optique	0	0,2	0,24	0,28

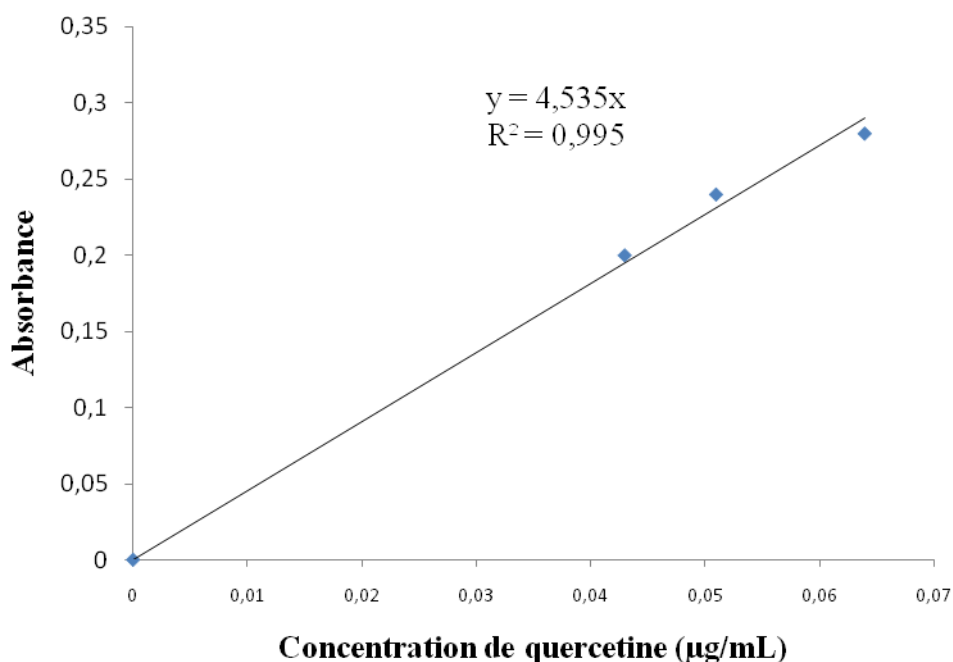


Figure 10 : Courbe d'étalonnage des flavonoïdes totaux.

II-2-2-2-3-Quantification de la teneur totale de flavonols

La teneur totale de flavonols dans l'extrait aqueux a été estimée en utilisant le protocole décrit par Pieme *et al.* (2014). Pour ce faire, 2 mg de l'extrait ont été dissout dans 2 mL d'éthanol à 2%. A cette solution ont été ajouté 2 mL une solution d' AlCl_3 (2 M) et 3 mL d'une solution d'acétate de sodium (50 g/L). Le mélange a été incubé pendant 2 h et demi à 20°C et l'absorbance a été lue à 440 nm à l'aide d'un spectrophotomètre (URIT-810 LONDON). La teneur totale en flavonols a été exprimée en mg de quercétine/g extrait sec en se servant d'une courbe d'étalonnage établie (Figure 11) à partir de concentrations croissante (25 ; 250 et 500 µg/mL) de quercetine (Tableau III).

Tableau III : Gamme d'étalonnage de la quercetine pour le dosage des flavonols

	Tubes			
Concentration de quercetine (µg/mL)	0	25	250	500
Densité optique	0	0,12	0,55	0,96

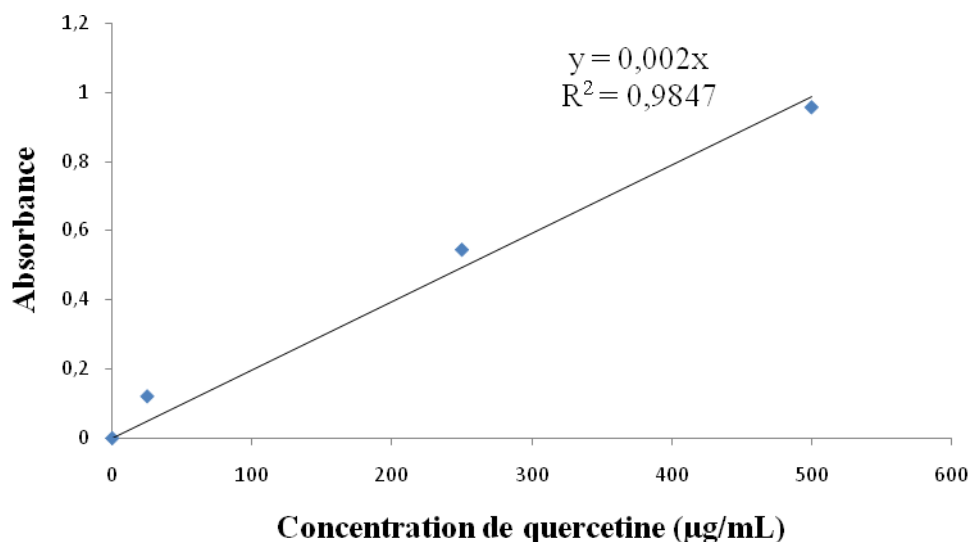


Figure 11 : Courbe d'étalonnage des flavonols totaux.

II-2-2-2-4-Quantification de la teneur en alcaloïdes

La quantification de la teneur en alcaloïdes de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* a été réalisée en utilisant le protocole décrit par Ghate *et al.* (2013). Dans un tube à essai a été introduit un millilitre d'extrait (1 mg/mL). A cette solution, ont été ajoutés une solution de FeCl₃ (2 mM, 0,1 mL), de chlorure d'hydrogène (2 M, 0,1 mL) et de 1,10-phénanthroline (0,1 mL). Après incubation du mélange réactionnel dans le bain marie à 70°C pendant 30 min, l'absorbance a été lue au spectrophotomètre (URIT-810 LONDON) à 500 nm contre le blanc. La teneur en alcaloïdes a été exprimée en mg de berbérine/g d'extrait sec à partir de la courbe d'étalonnage (Figure 12) réalisée à l'aide de concentrations croissantes (5 ; 7,5 ; 15 et 30 µg/mL) de berbérine suivant les indications du tableau IV.

Tableau IV : Gamme d'étalonnage de la Berbérine pour le dosage des alcaloïdes

Concentration de berbérine (µg/mL)	Tubes				
	0	5	7,5	15	30
Densité optique	0	0,11	0,14	0,24	0,48

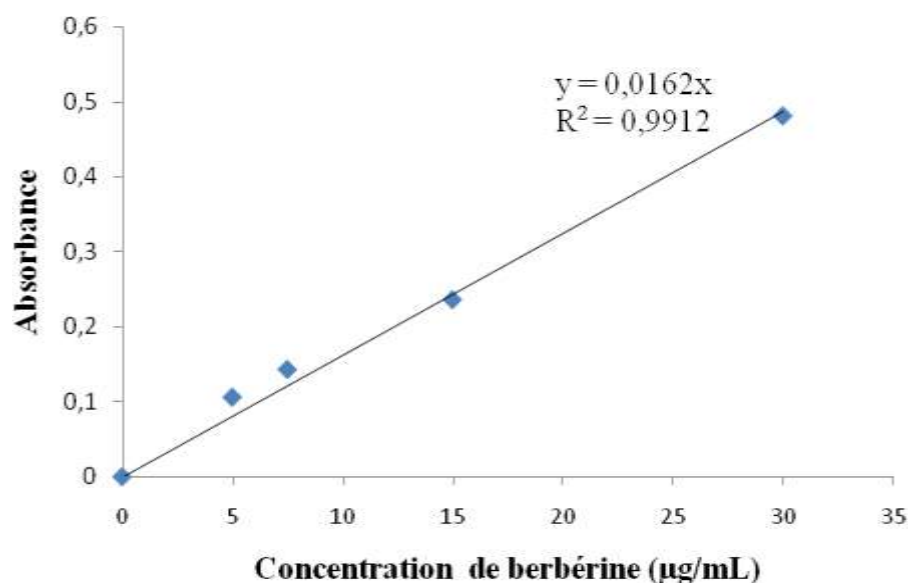


Figure 12 : Courbe d'étalonnage de la Berbérine.

II-2-2-2-5-Quantification de la teneur en acide ascorbique

La quantification de l'acide ascorbique a été réalisée suivant le protocole de Ghate *et al.* (2013). L'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* (1 mg) a été dissout dans 1 mL d'eau distillée. Puis, 1 mL de «2,4-dinitro-phénylhydrazine a été ajouté dans le milieu réactionnel. Après 15 min d'incubation dans un bain marie à 95°C, a été ajouté goutte à goutte au mélange réactionnel placé et maintenu dans de l'eau à l'état froid (5°C), une solution d'acide sulfurique (5 mL, 85%). L'absorbance a été lue à 520 nm à l'aide d'un spectrophotomètre (URIT-810 LONDON) après 30 minutes. Les différents tubes ont été réalisés en triplicat. La teneur en acide ascorbique a été exprimée en mg de vitamine C/g d'extrait sec à l'aide d'une courbe d'étalonnage (Figure 13) établie comme l'indique le tableau V.

Tableau V : Etalonnage de dosage de la vitamine C

Concentration en acide ascorbique (µg/mL)	Tubes				
	0	125	150	300	450
Densité optique	0	0,39	0,56	0,98	1,63

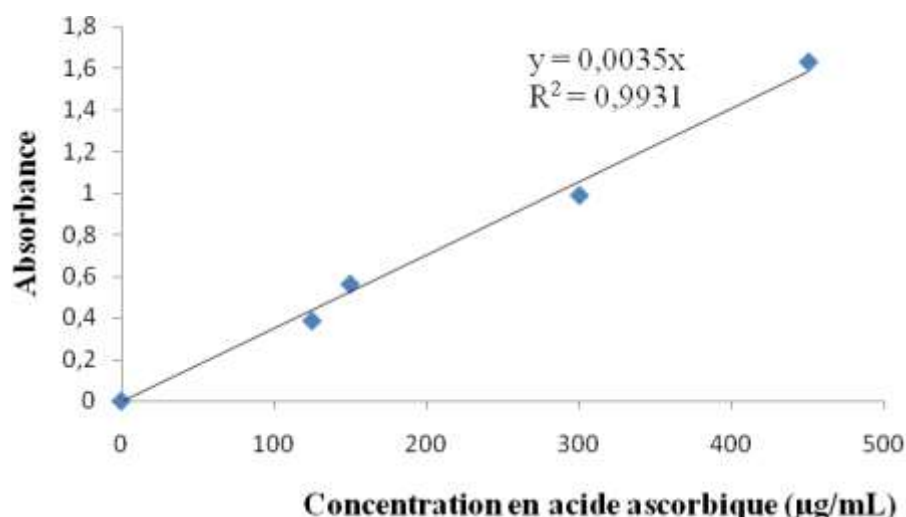


Figure 13 : Courbe d'étalonnage de la vitamine C.

II-2-3-Evaluation de l'activité analgésique de *Albizia ferruginea*

Différents modèles classiques ont été utilisés pour évaluer l'activité analgésique de nos extraits. Les effets anti-nociceptifs des extraits aqueux et hydroalcoolique de la plante ont été évalués chez les souris et chez les rats sur des modèles algies induites par des stimuli chimiques (acide acétique, formaline) et thermique (plaque chauffante, immersion de la queue de rat dans l'eau chaude).

II-2-3-1-Evaluation des effets analgésiques des extraits aqueux et hydroalcoolique des écorces de *Albizia ferruginea* sur la douleur induite par l'acide acétique

Les effets analgésiques des extraits aqueux et hydroalcoolique (70/30 et 50/50) des écorces de *Albizia ferruginea* ont été évalués sur l'algie induite par l'acide acétique selon la méthode décrite par Bhattacharya *et al.* (2014). Les souris (55) étaient réparties en groupes de 5 animaux chacun. Les souris ont été mises à jeun pendant 12 heures avant l'expérience. Le groupe témoin négatif a reçu par voie orale de l'eau distillée (10 mL/kg). Deux groupes témoins positifs ont reçu respectivement l'aspirine (100 mg/kg, *po*) ou la morphine (5 mg/kg, *ip*). Les animaux des groupes test ont reçu l'extrait aqueux ou les extraits hydroalcooliques (70/30 ou 50/50) aux doses de 100 et 200 mg/kg. Dans une autre série expérimentale, deux autres groupes tests ont reçu au préalable le naloxone (0,4 mg/kg, *ip*), suivi 15 minutes après de la morphine (5 mg/kg, *ip*) ou de l'extrait aqueux (200 mg/kg, *po*).

La douleur a été induite chez les souris par injection intrapéritonéale (*ip*), de 0,1 mL d'acide acétique (1%) 30 minutes après administration orale des extraits aqueux ou

hydroalcoolique. Les souris ont été placées individuellement dans une cage transparente pour observation. La douleur se manifestait par des contractions abdominales et l'étirement du corps. Ces manifestations ont commencés 5 minutes après injection de l'acide acétique et ont été dénombrées pendant 30 minutes. Le pourcentage de l'activité analgésique (PAA) a été calculé par la formule suivante :

$$\text{PAA (\%)} = \frac{\bar{N}_c - \bar{N}_t}{\bar{N}_t} \times 100$$

PAA = Pourcentage Activité Analgésique

\bar{N}_c = Nombre moyen de torsions du contrôle traité au solvant

\bar{N}_t = Nombre moyen de torsion du groupe essai

II-2-3-2-Evaluation des effets analgésiques des extraits aqueux et hydroalcoolique de *Albizia ferruginea* sur la douleur induite par le formaline

Les effets analgésiques des extraits aqueux et hydroalcoolique (70/30 et 50/50) des écorces de *Albizia ferruginea* ont été évalués sur l'algie induite par le formaline (0,1 mL à 1%) selon la méthode décrite par Huskar et Hole (1987). Les animaux ont été mis à jeun pendant 12 heures avant l'expérience. Les souris (55) étaient réparties en groupes de 5 animaux chacun. Le groupe témoin négatif a reçu par voie orale de l'eau distillée (10 mL/kg). Deux groupes témoins positifs ont reçu respectivement Le diclofénac (4 mg/kg, *po*) ou la morphine (5 mg/kg, *ip*). Les animaux des groupes test ont reçu l'extrait aqueux ou l'extrait hydroalcoolique (70/30 ou 50/50) aux doses de 100 et 200 mg/kg. Dans une autre série expérimentale deux autres groupes tests ont reçu au préalable le naloxone (0,4 mg/kg, *ip*), suivi 15 minutes après de la morphine (5 mg/kg, *ip*) ou de l'extrait aqueux (200 mg/kg, *po*).

Trente minutes après administration de chaque traitement, chaque souris a reçu en injection sous cutanée au niveau de l'aponévrose plantaire de la patte droite 0,1 mL d'une solution de formaline (1%). Chaque souris a été placée dans une cage transparente et la réponse nociceptive manifestée par le léchage de la patte injectée a été déterminée. Cette réponse nociceptive a été mesurée comme temps de léchage de la patte, pendant la première phase (0 à 5 minutes) et durant la deuxième phase (15 à 30 minutes). Le pourcentage d'activité analgésique à la douleur (PAA) a été déterminé par la formule suivante :

$$\text{PAA (\%)} = \frac{\overline{\text{Tf}} - \overline{\text{Ti}}}{\overline{\text{Ti}}} \times 100$$

PAA = Pourcentage d'Activité Analgésique

$\overline{\text{Tf}}$ = Temps moyen du contrôle traité au solvant pendant chaque phase

$\overline{\text{Ti}}$ = Temps moyen du groupe essai pendant chaque phase

II-2-3-3-Evaluation des effets de l'extrait aqueux du tronc de *A. ferruginea* sur la douleur provoquée par la plaque chauffante

Les effets analgésiques de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *A. ferruginea* sur l'algie aiguë induite par la plaque chauffante ont été évalués selon la méthode de Eddy et Leimbach (1953). Les souris (35) ont été réparties en groupes de cinq animaux chacun. Le groupe témoin négatif a reçu par voie orale de l'eau distillée (10 mL/kg). Les deux groupes témoins positifs ont reçu respectivement par voie orale de l'aspirine (100 mg/kg) ou en injection intrapéritonéale de la morphine (5 mg/kg). Les animaux des groupes test ont reçu l'extrait aqueux aux doses de 100 et de 200 mg/kg. Dans une autre série expérimentale, les animaux ont reçu au préalable le naloxone (0,4 mg/kg, *ip*), suivi 15 minutes après de la morphine (5 mg/kg, *ip*) ou de l'extrait aqueux (200 mg/kg, *po*).

Trente minutes après administration des différents produits, les souris ont été placées une à une sur la plaque chauffante (65°C±1°C). Le temps mis sur la plaque avant le saut ou le léchage de la plante du pied a été considéré comme temps de latence de chaque animal. Le temps de réaction a été mesuré deux fois de suite à intervalle de 10 minutes. La moyenne de ces deux temps a été prise comme temps moyen ($\overline{\text{Ti}}$) de réaction pour chaque animal avant tout traitement. Le temps final moyen ($\overline{\text{Tf}}$) de réaction de l'animal ou latence d'apparition du réflexe du léchage de la patte ou du saut après traitement a été enregistré à 30 minutes, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h et 6 h. Dans cette étude, chaque souris a été placée sur une plaque chauffante. Après le dépôt de l'animal sur la plaque chauffante si au bout de 30 secondes aucune réaction n'est observée ("Cut of time"), l'animal est retiré du cylindre. Le pourcentage d'activité analgésique a été calculé par la relation :

$$\text{PAA (\%)} = \frac{\overline{\text{Tf}} - \overline{\text{Ti}}}{\overline{\text{Ti}}} \times 100$$

PAA = Pourcentage d'Activité Analgésique

$\overline{\text{Tf}}$ = Temps final moyen

$\overline{\text{Ti}}$ = Temps initial moyen

II-2-3-4-Evaluation des effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur la douleur provoquée par l'immersion de la queue de rat dans l'eau chaude

Les effets analgésiques de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur l'algie aiguë induite par l'eau chaude ont été évalués, selon la méthode de Aydin *et al.* (1999). Les rats (35) ont été répartis en groupes de cinq animaux chacun. Les animaux ont été mis à jeun pendant 12 heures avant l'expérience. Le groupe témoin négatif a reçu par voie orale de l'eau distillée (10 mL/kg). Deux groupes témoins positifs ont reçu respectivement l'aspirine (100 mg/kg, *po*) ou la morphine (5 mg/kg, *ip*). Les animaux des groupes test ont reçu l'extrait aqueux aux doses de 100 et de 200 mg/kg. Dans une autre série expérimentale, les animaux ont reçu au préalable le naloxone (0,4 mg/kg, *ip*), suivi 15 minutes après de la morphine (5 mg/kg, *ip*) ou de l'extrait aqueux (200 mg/kg, *po*).

Une heure après l'administration des différents produits, l'extrémité de la queue (2,5 cm préalablement marquée) de chaque rat a été plongée dans un bain-marie maintenu à une température constante ($55\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$) et le chronomètre déclenché. La réaction douloureuse se traduit par un retrait brusque de la queue. Le temps mis avant le retrait de la queue a été considéré comme temps de latence. Le temps de réaction initial chez chaque animal a été déterminé. Ce temps de latence a été enregistré deux fois à un intervalle de 10 minutes. La moyenne des temps a été considérée comme temps de latence initial ($\overline{\text{T}_i}$). Les animaux qui ne réagissent pas au bout de 30 secondes ("Cut of time") étaient exclus de l'expérimentation. Le temps final moyen $\overline{\text{T}_f}$ (temps à l'instant t) a été ensuite mesuré à 1/2 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h et 6 h. Le pourcentage de l'activité analgésique (PAA) a été calculé par la formule suivante :

$$\text{PAA (\%)} = \frac{\overline{\text{T}_f} - \overline{\text{T}_i}}{\overline{\text{T}_i}} \times 100$$

PAA = Pourcentage d'Activité Analgésique

$\overline{\text{T}_f}$ = Temps final moyen de réaction de l'animal après traitement

$\overline{\text{T}_i}$ = Temps initial moyen de réaction

II-2-4-Evaluation de l'activité de *Albizia ferruginea* sur quelques modèles d'inflammation aiguë

II-2-4-1-Evaluation des effets des extraits aqueux et hydroalcoolique de *Albizia ferruginea* sur l'inflammation aiguë induite par la carragénine

Les effets des extraits aqueux et hydroalcoolique (50/50 et 70/30, v/v) des écorces de *A. ferruginea* sur l'inflammation aiguë induite par la carragénine ont été évalué selon la méthode décrite par Winter *et al.* (1962). Les rats ont été mis à jeun 12 heures avant le début de l'expérience. Les rats (50) ont été répartis en groupes de cinq animaux chacun. Le groupe témoin négatif a reçu par voie orale de l'eau distillée (10 mL/kg). Le groupe témoin positif a reçu le diclofénac (4 mg/kg). Les animaux des groupes tests ont reçu par voie orale l'extrait aqueux ou les extraits hydroalcooliques (70/30 ; ou 50/50) des écorces de *Albizia ferruginea* aux doses respectives de 50 ; 100 ou 200 mg/kg de poids corporel, respectivement.

Les différents produits tests ont été administrés par voie orale à l'aide d'une sonde œsophagienne une heure avant l'induction de l'œdème. L'inflammation aiguë a été induite chez les rats par injection sous l'aponévrose plantaire de la patte droite de l'animal, de 0,1 mL de solution de carragénine 1% dissous dans du NaCl 0,9 %.

Le volume moyen initial de la patte ($\overline{V_0}$) de chaque animal a été déterminé avant injection de la carragénine. Le volume de la patte (volume à l'instant t) a été ensuite mesuré à 1/2 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h et 6 h après injection de la carragénine. Le volume moyen de l'œdème, le pourcentage de l'inflammation et le pourcentage d'inhibition ont été déterminés à l'aide des formules suivantes (Nguemfo *et al.*, 2008) :

$$PI = \frac{\Delta V}{V_t} \times 100 \quad Pi = \frac{(\overline{V_t - V_0})_c - (\overline{V_t - V_0})_e}{(\overline{V_t - V_0})_c} \times 100$$

PI: pourcentage moyen de l'inflammation

$\Delta V = V_t - V_0$

Pi = Pourcentage d'inhibition

$\overline{V_t}$ = Volume moyen de la patte au temps t après injection de la carragénine

$\overline{V_0}$ = Volume moyen initial de la patte avant injection de la carragénine

c = Groupe contrôle négatif

e = Groupe essai

II-2-4-2-Evaluation des effets de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *A. ferruginea* sur l'œdème induit par le dextrane

Les effets de l'extrait aqueux des écorces de *A. ferruginea* sur l'inflammation aiguë induite par le dextrane ont été évalués suivant la méthode décrite par Gupta *et al.* (2006). Les rats (25) ont été répartis en groupes de 5 animaux chacun. Les animaux ont reçu par voie orale de l'eau distillée (10 mL/kg) pour le groupe témoin négatif, le diclofénac (4 mg/kg) ou la cyproheptadine (1 mg/mL) pour les groupes témoins positifs et l'extrait aqueux (100 ou 200 mg/kg) pour les groupes tests.

L'extrait de plante a été administré une heure avant l'injection de la solution de dextrane (0,1 mL, 1%) sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure droite de l'animal. Le volume de la patte de chaque animal a été mesuré à l'aide d'un pléthysmomètre avant l'injection de dextrane (0 h) puis à 30 min, 1 h et 2 h après induction de l'inflammation. Le pourcentage d'inhibition a été calculé comme décrit dans la section précédente.

II-2-4-3-Evaluation des effets de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *A. ferruginea* sur l'œdème induit par l'histamine

Les effets de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* sur l'inflammation aiguë induite par l'histamine ont été évalués suivant la méthode décrite par Gupta *et al.* (2006). Les rats (25) ont été répartis en groupes de 5 animaux chacun. Les animaux ont reçu par voie orale de l'eau distillée (10 mL/kg) pour le groupe témoin négatif, le diclofénac (4 mg/kg) ou la prométhazine (1 mg/kg) pour les groupes témoins positifs et l'extrait aqueux (100 ou 200 mg/kg) pour les groupes tests.

L'extrait de plante a été administré une heure avant l'injection de la solution d'histamine (0,1 mL, 1%) sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure droite de l'animal. Le volume de la patte de chaque animal a été mesuré à l'aide d'un pléthysmomètre avant injection de l'histamine (0 h) et 1 heure après induction de l'inflammation. Le pourcentage d'inhibition a été calculé comme décrit dans la section précédente.

II-2-4-4-Evaluation des effets de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *A. ferruginea* sur l'œdème induit par la sérotonine

Les effets de l'extrait aqueux des écorces de *A. ferruginea* sur l'inflammation aiguë induite par la sérotonine ont été évalués suivant la méthode décrite par Gupta *et al.* (2006). Les animaux ont été répartis en groupes de 5 animaux chacun. Les animaux ont reçu par voie orale de l'eau distillée (10 mL/kg) pour le groupe témoin négatif, le diclofénac (4 mg/kg) ou

la cortancyl (1 mg/kg) pour les groupes témoins positifs et l'extrait aqueux (100 ou 200 mg/kg) pour les groupes tests.

L'extrait de plante a été administré une heure avant l'injection de la solution de sérotonine (0,1 mL ; 1 mg/mL) sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure droite de l'animal. Le volume de la patte de chaque animal a été mesuré à l'aide d'un pléthysmomètre avant l'injection de la sérotonine (0 h) puis après 30 min. Le pourcentage d'inhibition a été calculé comme décrit dans la section précédente.

II-2-4-5-Evaluation des effets de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *A. ferruginea* sur l'œdème induit par le formaline

Les effets de l'extrait aqueux des écorces de *A. ferruginea* sur l'inflammation aiguë induite par le formaline a été réalisé suivant la technique décrite par Dimo *et al.* (2006). Les animaux ont été répartis en groupes de 5 animaux chacun. Les animaux ont reçu par voie orale de l'eau distillée (10 mL/kg) pour le groupe témoin négatif, le diclofénac (4 mg/kg), pour le groupe témoin positif et l'extrait aqueux (100 ou 200 mg/kg) pour les groupes tests.

L'extrait de plante et le diclofénac ont été administré par voie orale une heure avant l'injection de la solution de formaline (0,1 mL ; 2%) sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure droite de l'animal. Le volume de la patte de chaque animal a été mesuré à l'aide d'un pléthysmomètre avant l'injection (V_0) de formaline et à 1 h, 2 h, 3 h et 4 h après induction (V_t) de l'inflammation. Le pourcentage d'inhibition a été calculé comme décrit dans la section précédente.

II-2-5-Evaluation des effets de l'extrait aqueux du tronc de *A. ferruginea* sur quelques modèles d'inflammation subchronique et chronique chez le rat

II-2-5-1-Evaluation des effets de l'extrait sur l'inflammation subchronique induite par le formaline

L'évaluation des effets de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* sur l'inflammation subchronique induite par le formaline a été faite selon la méthode décrite par Ighodaro *et al.* (2010) sur une durée de 10 jours. Les animaux étaient répartis en 5 groupes de cinq animaux chacun. L'inflammation a été induite par injection de 0,1 mL formaline (2 %) administrée sous l'aponévrose plantaire droite le premier et le troisième jour de l'expérience. Le groupe témoin négatif a reçu par voie orale de l'eau distillée (10 mL/kg). Le groupe témoin positif a reçu le diclofénac (4 mg/kg, *po*). Les groupes tests ont reçu l'extrait aqueux des écorces de *A. ferruginea* aux doses de 100 et de 200 mg/kg, respectivement.

Les différents produits étaient administrés par voie orale à l'aide d'une sonde œsophagienne. Les différents produits ont été administrés une heure avant injection de formaline. Le volume (Vo) de la patte postérieure droite de chaque rat a été mesuré à l'aide d'un pléthysmomètre (modèle 37140 UGO Basile, Italie) avant l'injection de formaline, puis à 1 h, 2 h, 3 h et 4 h après l'injection de formaline. Au troisième jour de l'étude, les rats ont reçu à nouveau une seconde injection de formaline pour maintenir l'inflammation. Les rats ont reçu les différents produits une fois par jour durant 10 jours. Le poids des animaux a été déterminé quotidiennement. Le volume de la patte a été déterminé chaque jour pendant l'étude subaiguë (10 jours). Le pourcentage d'inhibition a été calculé comme dans le test à la carragénine. Au terme de la période expérimentale, les animaux ont été sacrifiés, certains organes (foie, rein et rate) ont été prélevés et pesés.

II-2-5-2-Evaluation des effets de l'extrait sur l'inflammation subchronique induite par insertion de boulettes de coton

Les effets antiprolifératifs de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* ont été évalués sur l'inflammation induite par implantation de boulettes de coton selon la méthode décrite par Sapna et Manish (2013). Les animaux ont été répartis en quatre groupes de cinq animaux chacun. Les animaux étaient anesthésiés à l'aide du valium (10 mg/kg) et de la kétamine (50 mg/kg) par voie sous cutanée. Deux boulettes de coton pesant 10 ± 1 mg chacune étaient stérilisées et implantées sous la peau de chaque côté de l'abdomen de l'animal à travers une petite incision ventrale. Les animaux des différents groupes ont été traités comme dans le test au formaline. Les différentes substances ont été administrées en dose unique quotidiennement par voie orale pendant 7 jours. Au terme de la période expérimentale (au 8^{ème} jour), les animaux ont été sacrifiés sous anesthésie (valium et kétamine), les animaux ont été sacrifiés par décapitation et le sang artéro-veineux recueilli. Le sang artério-veineux a été collecté dans deux types de tubes (tubes à EDTA) pour la numération de la formule sanguine (NFS) et les tubes secs sans anticoagulant. Le sang recueilli dans les tubes secs a permis de préparer le sérum qui a été conservé à -4°C pour le dosage des paramètres hématologiques et biochimiques sériques. Les boulettes de coton ainsi que les tissus fibrovasculaires constituant le granulome ont été prélevés et pesés. Le poids humide, puis séchés du granulome a été déterminé. Les exsudats ont été soigneusement prélevés à l'aide d'une seringue de 10 mL et les volumes notés. Le pourcentage d'inhibition a été déterminé suivant la formule suivante :

$$\%Pi = \frac{(1 - mt/me)}{1} \times 100$$

P_i = Pourcentage d'inhibition

m_t = masse moyenne des boulettes de coton chez les animaux témoins

\bar{m}_e = masse moyenne des boulettes de coton chez les animaux essais

II-2-6-Evaluation des effets de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* sur un modèle de l'inflammation chronique induite par l'Adjuvant Complet de Freund

Les effets de l'extrait aqueux des écorces de *A. ferruginea* ont été évalué sur l'inflammation chronique induite par l'Adjuvant Complet de Freund (ACF) selon la méthode décrite par Fotio *et al.* (2009). Les rats étaient répartis en groupe de cinq rat chacun. Les animaux ont reçu en dehors du groupe témoin neutre, une injection sous l'aponévrose plantaire de 10 μ L de l'ACF (1 mg/mL). Neuf jours après l'injection de l'ACF, les groupes expérimentaux ont reçu par voie orale l'extrait de *A. ferruginea* (100 et 200 mg/kg) ou le diclofénac (4 mg/kg) pendant 12 jours. Les rats du groupe témoin négatif et neutre ont reçu l'eau distillée (10 mL/kg). Au terme de la période expérimentale (21^{ème} jour), les rats ont été sacrifiés, le sérum et les homogénats d'organes (foie, rein et rate) ont été préparés pour les analyses biochimiques par la méthode colorimétrique. Une partie du sang prélevé dans les tubes EDTA a servi à l'analyse hématologique à l'aide d'un hématimètre automatique Coulter. L'analyse histopathologique de l'articulation de la patte injectée à l'ACF a été réalisée. Le volume des pattes postérieures de chaque animal a été déterminé avant (V_o), puis après injection de l'ACF. Dès le 9^{ème} jour, les mesures du volume de la patte postérieure droite et de la patte contrelatérale (gauche) (V_t) ont été mesurées tous les deux jours à l'aide d'un pléthysmomètre électrique (37140 UGO Basile, Italie). Le pourcentage d'inhibition a été déterminé comme décrit pour le test à la carragénine. Durant toute la période de l'étude le poids corporel des animaux a été évalué tous les quatre jours.

Au terme de la période d'étude (21^{ème} jour), les rats ont été sacrifiés par décapitation, certains organes (foie, rein et rate) ont été prélevés et pesés. Le sang artério-veineux a été collecté ; le sérum obtenu a servi à l'analyses de quelques paramètres biochimiques. Les homogénats des organes ont été conservés à -4°C pour l'analyse des paramètres du stress oxydant tissulaire.

II-2-7-Evaluation de l'activité de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *A. ferruginea* sur l'hyperthermie induite par la levure de bière

L'hyperthermie a été provoquée chez le rat par administration en arrière de la nuque d'une suspension aqueuse de levure de bière (*saccharomyces cerevisiae*) à 20% à raison de 0,02 mL/g (Metowogo *et al.*, 2008) après un jeûn de 12 h. La température rectale des animaux a été déterminée avant administration de la levure de bière (Température basale). Après administration de la levure de bière (24^{ème} heure), les animaux étaient repartis en groupes de 5 animaux chacun. Après injection de la levure de bière, seuls les animaux présentant une élévation de la température rectale de plus de 0,5°C ont été inclus dans l'étude. Le groupe témoin négatif a reçu par voie orale de l'eau distillée (10 mL/kg). Le groupe témoin positif a reçu l'aspirine (100 mg/kg, po). Les animaux des groupes tests ont reçu l'extrait aqueux des écorces de *A. ferruginea* aux doses de 100 et de 200 mg/kg. Les températures ont été relevées à 1, 2, 3, 4, 5 et 6 h à l'aide d'un thermomètre électronique digital *ADDT01-A-GlaxoSmithKline (GSK)* (Figure 14). Le pourcentage de réduction (PRE) de la température a été calculé par la formule suivante :

$$\text{PRE (\%)} = \frac{\overline{T_f} - \overline{T_i}}{\overline{T_i}} \times 100$$

PRE = pourcentage de réduction de la température rectale

$\overline{T_f}$ = représente la température rectale moyenne à différent temps après administration des produits

$\overline{T_i}$ = représenté la température rectale moyenne initiale



Figure 14 : Thermomètre digital *ADDT01-A-GlaxoSmithKline (GSK)* with automatic alarm, accuracy $\pm 0,2$ °C à 37 °C

(Photo prise par Minoué Kuum Marc Germain en mai 2014).

1-Déclencheur arrêt /marche, 2-Afficheur, 3-Pointe thermale

II-2-8- Étude de la toxicité *in vivo* de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea*

II-2-8-1-Evaluation *in vivo* de la toxicité aiguë de l'extrait aqueux de *A. ferruginea*

La toxicité orale aiguë de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* a été évaluée chez le rat conformément à la ligne directrice n°420 de l'OCDE. Les rats ont été mis à jeun pendant 12 heures avant l'administration des différentes substances. Les rats mâles ont été répartis en 3 lots de 5 rats chacun. Le groupe témoin a reçu de l'eau distillée (10 mL/kg). Deux groupes test ont reçu par voie orale une dose unique de l'extrait de 2000 ou de 5000 mg/kg. Les réactions comportementales ont été observées pendant 4 h et les rats ont été laissés en observation pendant 14 jours pour déterminer les éventuels cas de décès. Les observations ont porté sur les troubles symptomatologiques observés à l'œil nu, notamment les modifications de la peau, des poils, des yeux et des muqueuses. L'attention a été portée aussi sur des manifestations de tremblement, convulsion, salivation, diarrhée, léthargie, sommeil et coma (OCDE, 2001). Le taux de mortalité a été déterminé après 24 heures puis durant les 14 jours d'observations. Les variations pondérales par rapport au 1^{er} jour ont été exprimées en pourcentage (%) selon la formule suivante :

$$\% P = \frac{\overline{P_j} - \overline{P_{j_0}}}{\overline{P_{j_0}}} \times 100$$

% P = pourcentage pondérale

PJ₀ = poids corporel au 1^{er} jour

PJ = poids corporel au jour j

Au cours de la période d'expérimentation (14 jours), les paramètres tels que les consommations en eau et alimentaire, et l'évolution pondérale ont été notés tous les deux jours. Au 14^e jour, les animaux ont été mis à nouveau à jeun. Au 15^e jour, les animaux ont été sacrifiés par décapitation et l'aspect macroscopique du foie, du cœur, des reins, des poumons, de la rate et du tube digestif a été apprécié. Le poids relatif des organes prélevés a été évalué.

II-2-8-2-Evaluation *in vivo* de la toxicité subchronique

La toxicité subchronique a été faite conformément à la ligne directrice n°407 de l'OCDE 2008, portant sur la toxicité orale à doses répétées pendant 28 jours chez les rongeurs. Les animaux ont été répartis en six groupes de 10 rats chacun (5 mâles et 5 femelles). Le groupe témoin a reçu l'eau distillée (10 mL/kg) et les animaux des différents groupes essais ont été traités à l'extrait aqueux de *A. ferruginea* aux doses respectives de 200 ;

400 et 800 mg/kg. Dans une autre série d'expérience, deux groupes de rats ont été constitués et ont reçu de l'eau distillée à 10 mL/kg pour le satellite témoin et l'extrait aqueux de *A. ferruginea* à la dose de 800 mg/kg. Ces deux derniers groupes ont été laissés en observation sans traitement pendant 14 jours supplémentaires. Les prises hydrique et de nourriture ont été mesurées chaque jour et exprimées en prise hebdomadaire par animal. Le poids corporel a été évalué 3 fois par semaine et une moyenne a permis d'obtenir le poids pondéral moyen par semaine. Au terme de chaque période expérimentale, les animaux ont été sacrifiés par décapitation et le sang artéro-veineux recueilli. Le sang artéro-veineux a été collecté dans deux types de tubes (tubes à EDTA) pour la numération de la formule sanguine (NFS) et les tubes secs sans anticoagulant. Le sang recueilli dans les tubes secs a permis de préparer le sérum qui a été conservé à -4°C pour le dosage des paramètres biochimiques sériques. L'analyse des paramètres du profil lipidique (cholestérol total, HDL-Cholestérol et triglycérides), de la fonction hépatique (protéines totales, bilirubine, phosphatase alcaline, ALAT et ASAT) et de la fonction rénale (créatinine) a été effectuée par la méthode colorimétrique. Le foie, les reins, la rate, les poumons et le cœur ont été prélevés et pesés. Les organes (foie, reins et poumons) ont été conservés dans du formol 10% pour les analyses histologiques.

II-2-8-3- Examens hématologiques

Le système hématologique permet le dépistage de nombreuses atteintes et effets toxiques à l'administration des xénobiotiques et des réponses inflammatoires. L'hémogramme ou numération de la formule sanguine (NFS) a été effectué à l'Hôpital Central de Yaoundé par le laboratoire HDJ (Hôpital du jour). Les échantillons de sang collectés dans les tubes à EDTA ont permis d'évaluer les paramètres hématologiques (taux d'hémoglobine, hématocrite, volume globulaire moyen, teneur corpusculaire moyen en hémoglobine, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine et le taux de globules blancs, de lymphocytes, de monocytes, de granulocytes, de globules rouges et plaquettes sanguines) à l'aide d'un automate à impédance de type Coulter counter model s-plus iv.

II-2-9-Evaluation des effets de *Albizia ferruginea* sur quelques paramètres biochimiques sériques et tissulaires

II-2-9-1- Préparation des échantillons

II-2-9-1-1-Préparation des homogénats

Les organes prélevés après sacrifice des animaux ont été pesés et homogénéisés à 20% (poids/volume) avec du tampon Tris-HCl 50 mM ; pH 7,4 ; KCl 50 mM. Après broyage dans un mortier sur un bac de glace, l'homogénat obtenu a été centrifugé à 6000 tours/minutes à 4°C pendant 20 minutes. Le surnageant recueilli a été conservé à -20°C pour le dosage des paramètres du stress oxydant.

II-2-9-1-2-Préparation du sérum

Le sang artério-veineux recueilli dans les tubes sec a été centrifugé à 3000 tours/minute à -20°C pendant 15 minutes. Le surnageant a été prélevé pour le dosage de quelques paramètres biochimiques sériques.

II-2-9-2-Analyses biochimiques

II-2-9-2-1-Dosage des protéines totales sériques

- **Principe**

Le taux de protéines sérique et tissulaire a été déterminé par la méthode de Biuret comme décrite par Gornal *et al.* (1949). En milieu basique, le tartrate de sodium et de potassium forme avec les ions cuivriques un complexe soluble. L'addition d'une protéine déplace le cuivre complexé avec le tartrate pour former un complexe cuivro-protéique de couleur violette. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité de protéines présente dans la solution à doser.

- **Mode opératoire**

Les protéines totales ont été dosées suivant le protocole décrit par Gornal *et al.* (1949). Les réactifs ont été ajoutés dans différents tubes (tube témoin, tubes étalons et tubes tests) suivant le tableau VI. Une homogénéisation au vortex des tubes a été réalisée suivi d'une incubation de 5 minutes à température ambiante. L'absorbance a été lue au spectrophotomètre GENESYS 20 à 540 nm contre le blanc. La courbe d'étalonnage a été réalisée (Figure 15).

Tableau VI : Protocole de dosage des protéines totales

Tubes	0	1	2	3	4	5	6	X ₁	X _n
	Blanc	Étalons						Échantillons	
SAB (mL)	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,5	-	-
Eau distillée (mL)	0,1	0,55	0,5	0,45	0,4	0,35	0,3	0,59	0,59
Echantillon (µL)	-	-	-	-	-	-	-	10	-
Réactif de Biuret (µL)	400	400	400	400	400	400	400	400	-

Tube 0 = tube blanc ; Tubes 1 à 6 = tubes étalons; tubes X₁ à X_n = tubes échantillons. SAB = Sérum Albumine Bovine. L'absorbance a été lue contre le blanc (tube 0) à 540 nm après 30 minutes d'incubation.

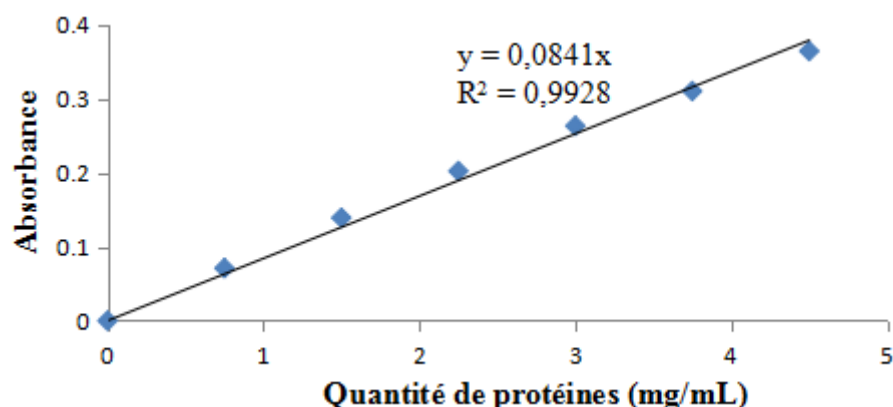


Figure 15: Courbe d'étalonnage des protéines

II-2-9-2-2- Détermination des paramètres du stress oxydant tissulaire

II-2-9-2-2-1- Dosage de la catalase

- **Principe**

Le peroxyde d'hydrogène est rompu en présence de la catalase. Ce peroxyde détruit se lie au dichromate de potassium pour former un précipité bleu vert d'acide perchlorique instable qui va être ensuite décomposé par la chaleur et former un complexe vert qui absorbe à 570 nm. L'activité de la catalase proportionnelle à la densité optique, a été déterminée grâce à la courbe d'étalonnage (Sinha, 1972).

- **Mode opératoire**

Les différents réactifs ont été mélangé comme l'indique le tableau VII afin d'établir la courbe d'étalonnage.

Tableau VII : Technique de réalisation de la courbe d'étalonnage de la catalase.

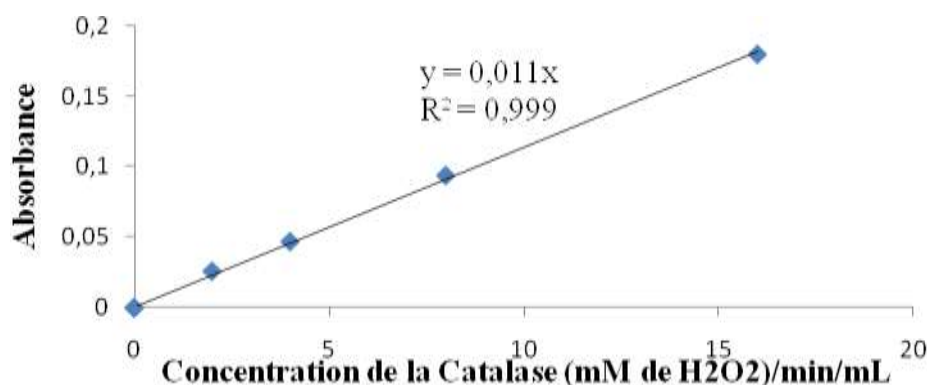
N° tubes	1	2	3	4	5
Volume de H ₂ O ₂ (50 mM) (µL)	0	20	40	80	160
Solution de Dichromate/acide acétique glacial (mL)	2	2	2	2	2
Eau distillée (µL)	1000	980	960	920	840
Absorbances obtenues	0	0,026	0,047	0,094	0,180
Activité de la catalase (mM de H ₂ O ₂ /min/mL)	0	2	4	8	16

Après formation du précipité bleu, les solutions ont été chauffées jusqu'à ébullition pendant 10 minutes (apparition de la couleur verte de l'acétate chromique) et refroidies à température ambiante. La densité optique de chaque tube a été lue à 570 nm.

Dans les tubes tests ont été introduit 50 µL de l'homogénat et 750 µL de tampon phosphate (0,1 M ; pH 7,5). Le chronomètre a été déclenché après ajout de 200 µL de peroxyde d'hydrogène (50 mM). Après une minute, la réaction a été arrêtée par ajout de 2 mL de solution de dichromate/acide acétique glacial. Les solutions ont été chauffées à 100°C pendant 10 minutes et après refroidissement, la densité optique a été lue au spectrophotomètre GENESYS 20 à 570 nm contre le blanc. Pour chaque tube, la quantité de peroxyde d'hydrogène restant dans la solution après ajout de l'acide perchromique a été évaluée en utilisant la courbe d'étalonnage (Figure 16). L'activité spécifique de la catalase a été exprimée en mM de H₂O₂/min/mg de protéine.

$$\text{Activité Catalase} = (\text{Do Ech} - \text{Do blanc}) \times f / (\text{a} \times \text{t} \times \text{mi})$$

Do Ech : densité optique de l'échantillon ; **Do blanc** : densité optique du blanc ; **f** : facteur de dilution ; **a** : coefficient de la droite d'équation de la courbe d'étalonnage (a = 0,0114) ; **t** = temps de réaction (t = 1 minute), **mi** (g) : masse de l'organe correspondant au volume de dosage.

**Figure 16 : Courbe d'étalonnage de la catalase**

II-2-9-2-2-2-Dosage du malondialdéhyde

• Principe

Au cours des phases finales de l'oxydation, les peroxydes se décomposent en composés volatiles responsables de l'odeur de rance. Il y a notamment formation d'aldéhydes dont le malondialdéhyde (MDA) qui réagit avec l'acide thiobarbiturique pour former un complexe rose qui absorbe à 530 nm. La libération du malondialdéhyde sert de repère de la peroxydation lipidique (Wilbur *et al.*, 1949).

• Mode opératoire

Dans les tubes tests ont été introduit 250 µL de l'homogénéat et dans le tube témoin 250 µL du tampon Tris-HCl 50 mM, KCl 150 mM, pH 7,4. Dans chaque tube ont été ensuite ajouté 125 µL d'acide trichloroacétique 20% (TCA) et 250 µL d'acide thiobarbiturique 0,67% (TBA). Les tubes ont été bouchés à l'aide des billes de verre et incubés pendant 10 minutes à 90°C au bain marie, puis refroidis à l'eau du robinet. Ils ont été centrifugés à 3000 tours/minute pendant 15 minutes à température ambiante. Le surnageant a été prélevé et l'absorbance lue à 530 nm avec le spectrophotomètre GENESYS 20 contre le blanc. La concentration en malondialdéhyde a été calculée à l'aide du coefficient d'extinction molaire $\epsilon = 13600 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Détermination de la quantité de MDA : La quantité de malondialdéhyde a été déterminée à l'aide de la formule suivante :

$$[\text{MDA}] = \text{DO} \cdot V_t / \epsilon \cdot L \cdot V_i \cdot m$$

[MDA] = Concentration MDA; L (trajet optique) = 1 cm ; DO = densité optique à 530 nm ; V_t = volume total de l'homogénéat ; V_i = volume utilisé pour le dosage et m = masse de l'organe utilisé.

II-2-9-2-2-3-Dosage de la superoxyde dismutase

• Principe

La présence de la superoxyde dismutase (SOD) dans un milieu inhibe l'oxydation de l'adrénaline en adrénochrome. L'augmentation de l'absorbance est proportionnelle à l'activité de la superoxyde dismutase notée entre 20 et 80 secondes à 480 nm (Misra et Fridovich, 1972).

• Mode opératoire

Dans une cuve à spectrophotomètre a été introduit 33,5 µL d'homogénéat d'organe pour les essais et 416,5 µL de tampon carbonate (0,05 M, pH 10,2). Dans la cuve témoin a été

introduit 450 μL de tampon carbonate (0,05 M, pH 10,2). Après avoir calibré le spectrophotomètre (GENESYS 20), la réaction a été déclenchée en ajoutant 50 μL d'adrénaline (0,3 mM) dans chaque tube. Le mélange a été homogénéisé par inversion rapide de la cuve. La densité optique à 480 nm a été notée après 20 et 80 secondes. L'activité spécifique de la SOD a été évaluée en unité de SOD/mg de protéine. Une unité de la SOD est définie comme la quantité de la SOD nécessaire pour causer une inhibition de 50% de l'oxydation de l'adrénaline en adrénochrome pendant une minute.

• Détermination de l'activité de la SOD :

- La variation de la densité optique : $\Delta\text{DO} (\text{min}) = \text{DO}_{20\text{s}} - \text{DO}_{80\text{s}}$
- % inhibition = $100 - (\Delta\text{DO}_{\text{essai}} \times 100 / \Delta\text{DO}_{\text{blanc}})$
- 50 % d'inhibition correspond à 1 unité
- X % d'inhibition correspond à N unités de SOD

L'activité spécifique de la SOD (unités de SOD/mg de protéine) est égale au nombre d'unité (SOD/mL) /mg de protéine multiplié par le facteur de dilution.

II-2-9-2-2-4-Dosage du glutathion cellulaire

• Principe

L'acide sulfosalicylique réagit avec le glutathion pour former un complexe de couleur jaune qui présente un maximum d'absorption à 412 nm (Ellman, 1959).

• Mode opératoire

Le réactif d'Ellman (1500 μL) a été introduit dans des tubes, où a été mis au préalable 10 μL d'homogénat (tube test) et 100 μL de tampon tris-HCl (tube témoin). Les tubes ont été incubés pendant 1 heure à température ambiante et la densité optique lue au spectrophotomètre (GENESYS 20) à 412 nm contre le blanc. La concentration du glutathion a été calculée à l'aide du coefficient d'extinction molaire $\epsilon = 13600 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

• Détermination de la quantité de glutathion

La quantité de glutathion cellulaire a été déterminée à l'aide de la formule de Beer-Lambert et exprimée en mol/g d'organe :

La concentration du glutathion réduit a été calculée à l'aide de la formule suivante :

$$[\text{GSH}] (\text{mol/g d'organe}) = \frac{V_t \times \text{DO}}{V_p \times \epsilon \times L \times m}$$

[GSH] : concentration de glutathion par gramme de tissu ; V_t = volume total homogénat (mL) ; DO : densité optique à 412 nm ; V_p : volume d'échantillon utilisé pour le dosage (mL) ; ϵ : coefficient d'extinction molaire = $13600 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$; L : longueur de la cuve = 1 cm ; m = masse organe utilisé (g).

II-2-9-2-2-5-Dosage des nitrites

• Principe

En présence de l' amino-4-benzène sulfonamide et de dichlorure de N-(naphtyl-1)-diamono-1,2-éthane (N-1-naphtyléthylènediamine) en milieu acide, les nitrites subissent une réaction de diazotation. Le produit obtenu est proportionnel à la quantité de nitrite présent dans l'échantillon (Slack, 1987).

• Mode opératoire

Une dissolution sériée de la solution de NaNO_2 a été faite dans 6 tubes à essais. La plus grande concentration a été de 1 μM . Les dilutions réalisées au demi sont résumées dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Mode opératoire pour le dosage et l'étalonnage des nitrites

Tubes	0	1	2	3	4	5	6	X ₁	X _n
	Blanc			Etalons				Echantillons	
Concentration NaNO_2 (μmol)	0	0,0312	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	-	-
Volume NaNO_2 (μL)	100	100	100	100	100	100	100	-	-
Concentration nitrites (mmol)	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	-	-
Eau distillée (μL)	400	400	400	400	400	400	400	400	400
Sulfamilamide 1 %/acide phosphorique 2,5 % (μL)	400	400	400	400	400	400	400	400	400
Solution de NED 0,1 % (μL)	400	400	400	400	400	400	400	400	400

NED = Naphtyléthylènediamide.

Les tubes ont été incubés à température ambiante à l'abri de la lumière pendant 5 minutes. L'absorbance a été lue contre le blanc (tube 0) à 546 nm 30 minutes après incubation. La concentration de nitrites a été déterminée grâce à l'équation de la droite de la courbe d'étalonnage (Figure 17).

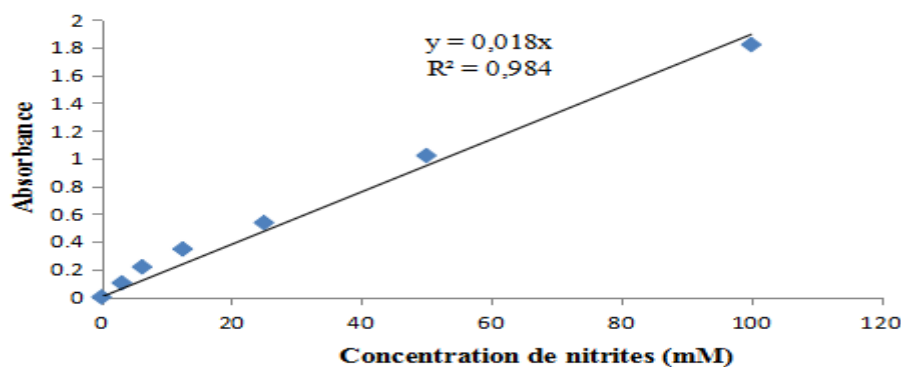


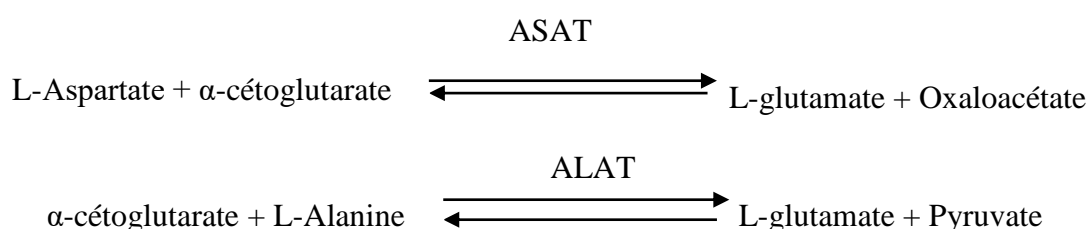
Figure 17 : Courbe d'étalonnage des nitrites

II-2-9-2-3-Evaluation des effets de l'extrait sur quelques paramètres de la fonction hépatique

○ Activité des transaminases

L'activité de l'alanine amino-transférase (ALAT) et de l'aspartate amino-transférase (ASAT) dans le sérum a été évaluée suivant le protocole du kit *Fortress diagnostic (United Kingdom)*.

Les transaminases aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) catalysent les réactions suivantes :



L'ALAT et l'ASAT catalysent le transfert du groupement aminé respectivement de l'alanine sur l' α -oxoglutarate pour former le pyruvate et le L-glutamate, et de l'Aspartate sur l' α -oxoglutarate pour former l'oxaloacétate et le L-glutamate. Le pyruvate formé réagit avec le 2,4-dinitrophénylhydrazyl (DNPH) pour donner le complexe pyruvate hydrazone marron qui absorbe en présence du NaOH à 405 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité du pyruvate dans le milieu c'est-à-dire relié à l'activité de l'ALAT et de l'ASAT.

• Protocole de dosage

L'activité de l'ASAT et de l'ALAT ont été obtenues en remplissant les tubes par des réactifs dans l'ordre comme l'indique le tableau IX.

Tableau IX : Protocole de dosage de l'ASAT et de l'ALAT

	Blanc Réactif (BR)	Test
Echantillon (μL)	/	100
Solution R1 (μL)	500	500
Eau distillée (μL)	100	/
Les tubes ont été agités, puis incubés pendant 30 minutes à 37°C dans le bain marie.		
Solution R2 (μL)	500	500
Les tubes ont été agités, puis laissés pendant 20 minutes à température ambiante.		
NaOH dilué (mL)	5,0	5,0

Les tubes ont été agités, puis l'absorbance a été lue contre le blanc réactif à 405 nm après cinq minutes.

Les différents tubes ont été préparés en double. Les données présentées représentent la moyenne des deux tubes. Ces tubes ont été homogénéisés et incubés à température ambiante pendant 30 minutes et les absorbances à 1, 2, 3 et 4 minutes ont été lues au spectrophotomètre à 405 nm. L'activité de l'ALAT et de l'ASAT dans les différents échantillons a été calculée à partir de la formule suivante :

$$\text{Activité (UI/L)} = \Delta\text{Abs} \times 1745$$

ΔAbs = Variation de l'absorbance (nm) ; 1745 = Constante donnée par le kit.

○ **Dosage de la bilirubine totale**

• **Principe**

La bilirubine totale réagit avec le 2,4-dichloroaniline pour former l'azobilirubine. La liaison albumine-bilirubine est libérée par le détergent. La densité optique du composé coloré produit par réaction avec la bilirubine est lue à 540 nm.

• **Protocole de dosage**

Le dosage a été fait à l'aide du kit Bilirubine de *Fortress diagnostics (United Kingdom)*. Les tubes étalon et expérimentaux (échantillons) ont été préparés comme l'indique le tableau X.

Tableau X : Protocole de dosage de la bilirubine.

	Blanc	Echantillon/Standard
Échantillon (uL)	20	20
Acide sulfamique (µL)	1000	1000
Réactif de diazonium (µL)	-	200

Les tubes ont été mélangés et laissés pendant 5 minutes à température ambiante à l'abri de la lumière. L'absorbance a été déterminé à 540 nm contre le blanc dans les 60 minutes qui ont suivi l'incubation. La concentration de la bilirubine totale a été déterminée par la formule suivante :

$$[\text{Bilirubine totale}] = \frac{A_{\text{Ech}} - A_{\text{Blanc Ech}}}{A_{\text{Standard}} - A_{\text{Blanc Standard}}} \times C$$

[Bilirubine totale] = Concentration de la bilirubine totale en mg/dL ; C = 20 mg/dL ; A_{Ech} = Absorbance de l'échantillon (nm); $A_{\text{Blanc Ech}}$ = Absorbance de l'échantillon du blanc (nm), A_{Standard} = Absorbance du standard (nm), $A_{\text{Blanc Standard}}$ = Absorbance du blanc du standard (nm).

○ **Dosage de la phosphatase alcaline**

● **Principe**

La phosphatase alcaline (PAL) agit avec le tampon 2-amino-2-méthyl-1-propanol (AMP) et la thymolphthaleine monophosphate de sodium. L'ajout d'un réactif alcalin stoppe l'activité enzymatique et il apparaît une coloration bleue dont l'absorbance est maximale à 580 et 630 nm.

● **Mode opératoire**

Le dosage a été fait à l'aide du kit Phosphatase alcaline de *Fortress diagnostics (United Kingdom)*. La technique de dosage est récapitulée dans le tableau XI.

Tableau XI: Protocole de dosage de la phosphatase alcaline.

	Blanc réactif	Standard	Echantillon
Substrat R1 (µL)	500	500	500
Incubation à 37°C pendant 3 minutes			
Eau distillée (µL)	50	/	/
Etalon R4 (µL)	/	50	/
Sérum (µL)	/	/	50
Incubation pendant exactement 10 minutes à 37°C			
Réactif coloré R2 (µL)	2500	2500	2500

Les tubes réalisés en doubles ont été homogénéisés et incubés à température ambiante pendant 30 secondes après addition de tous les réactifs. Les absorbances ont été lues à 590 nm au spectrophotomètre (GENESYS 20). L'activité de la phosphatase alcaline a été calculée à partir de la formule suivante :

$$\text{Activité de la Phosphatase alcaline (UI/L)} = \frac{\text{Absorbance de l'échantillon}}{\text{Absorbance du Standard}} \times (\text{concentration standard})$$

Concentration standard= 50 IU/L

II-2-9-2-4-Evaluation des effets de l'extrait sur quelques paramètres lipidiques

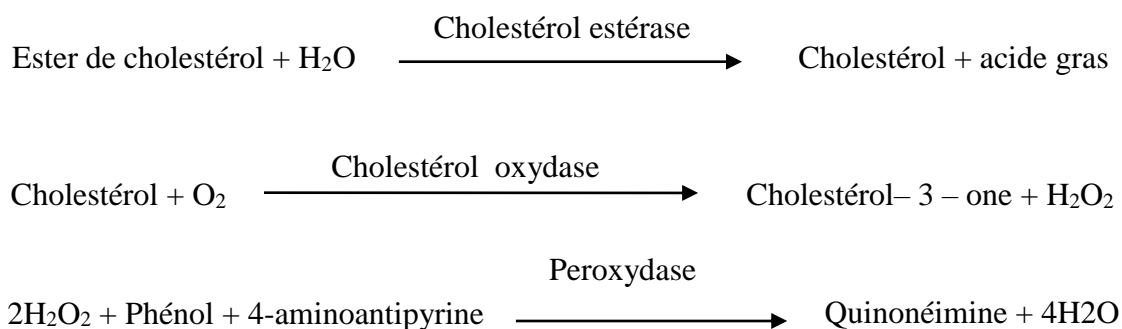
○ **Dosage du cholestérol total**

Le dosage du cholestérol total a été effectué selon la méthode décrite de Fasce (1979).

● **Principe**

Sous l'action de la cholestérol-estérase, le cholestérol estérifié est transformé en cholestérol et en acide gras. L'oxydation du cholestérol en présence de cholestérol oxydase

produit le cholestérol-3-one et du peroxyde d'hydrogène. Le phénol et le 4-aminoantipyrine se combinent alors avec le peroxyde d'hydrogène en présence de la peroxydase pour donner la quinonéimine. La quinonéimine, qui est un produit coloré en rouge, sert d'indicateur. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de cholestérol total dans l'échantillon. Les réactions mises en jeu sont les suivantes :



- **Protocole de dosage**

Les différents tubes pour la détermination du cholestérol total ont été constitués comme l'indique le tableau XII. Le dosage du cholestérol total a été réalisé à l'aide du kit *Fortress diagnostic (United Kingdom)*.

Tableau XII : Protocole de dosage du cholestérol.

	Blanc réactif	Standard	Echantillon
Eau distillée (µL)	100	0	0
Etalon (µL)	0	100	0
Sérum (µL)	0	0	100
Réactif (µL)	1000	1000	1000

Les différents tubes ont été agités à l'aide d'un vortex, puis incubés à 25°C pendant 10 minutes et l'absorbance lu à 500 nm contre le blanc au bout de 60 minutes.

La concentration en cholestérol total a été déterminée par la relation suivante :

$$\text{Cholestérol total (mg/dL)} = \frac{\text{Absorbance échantillon}}{\text{Absorbance standard}} \times 200 \text{ mg/dL}$$

Concentration standard = 200 mg/dL.

○ **Dosage du HDL-Cholestérol**

• **Principe**

Les lipoprotéines de basse densité sont précipitées par addition de l'acide phosphotungstique en présence des ions magnésium. Le dosage du cholestérol est déterminé dans la fraction restante de HDL dans le surnageant après centrifugation.

• **Protocole de précipitation**

Le HDL-cholestérol a été précipité dans le sérum selon le même protocole que pour le cholestérol total (Tableau XIII). La précipitation du HDL-cholestérol a été réalisée à l'aide du kit de *Fortress diagnostics (United Kingdom)*.

Tableau XIII : Protocole de dosage du HDL-cholestérol en semi micro.

Tubes	Macro	Semi macro
Echantillon (µL)	500	-
Précipitant dilué (µL)	-	500
Précipitant HDL (µL)	1000	1000

Les préparations ont été homogénéisées et incubées pendant 10 min à température ambiante. Elles ont été centrifugées à 4000 tr/min pendant 15 min. Le contenu en cholestérol a été déterminé dans le surnageant clair dans les 2 h qui suivaient par la méthode CHOP-PAP.

Un seul réactif blanc a été utilisé par série. Les tubes ont été complétés comme indique le tableau XIV.

Tableau XIV : Dosage du HDL-Cholestérol (suite)

	Réactif blanc	Standard	Echantillon
Eau distillée (µL)	100	-	-
Standard (µL)	-	100	-
Surnageant (µL)	-	-	100
Réactif (µL)	1000	1000	1000

Les tubes ont été homogénéisés et incubés pendant 5 min à température ambiante. Les absorbances du standard et des échantillons ont été lues contre le blanc à 500 nm. La concentration du HDL-cholestérol dans les différents échantillons a été calculée à partir de la formule suivante :

$$[\text{HDL}] = \frac{A_{\text{Ech}}}{A_{\text{Stand}}} \times C_s$$

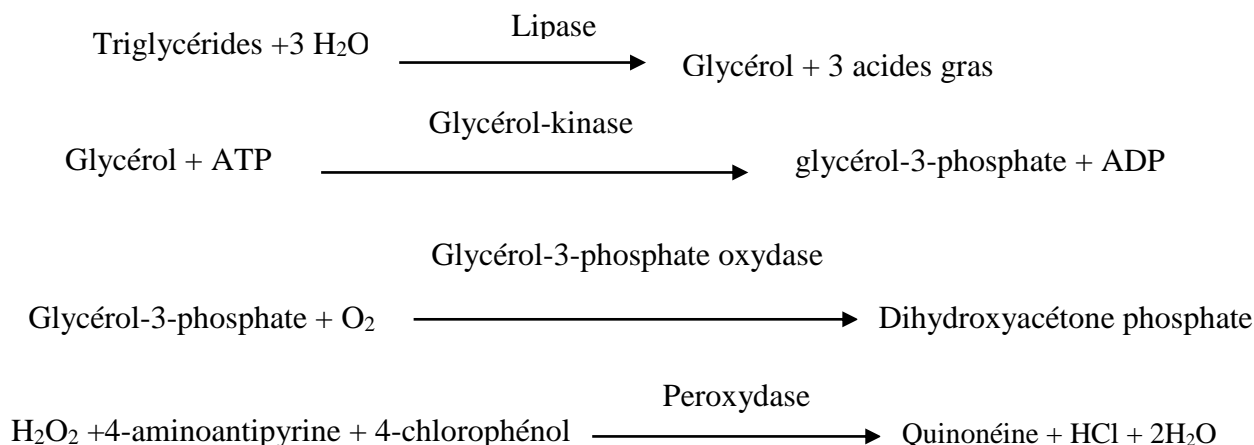
[HDL] = Concentration du HDL (mg/dL); A Ech = Absorbance de l'échantillon (nm); A Stand = Absorbance du standard (nm); Cs = Concentration du standard donnée par le kit (200 mg/dL).

- **Dosage des triglycérides**

Le dosage des triglycérides a été effectué selon la méthode de Buccolo et David (1973).

- **Principe**

Sous l'action des lipases, les triglycérides sont hydrolysés en glycérol. Le glycérol est ensuite transformé en peroxyde d'hydrogène sous l'action successive de la glycérol-kinase et de la glycérol-3-phosphate oxydase. La quinonéimine qui se forme à partir de peroxyde d'hydrogène, 4-aminoantipyrine et 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase sert d'indicateur.



- **Protocole de dosage des triglycérides**

Le dosage des triglycérides a été effectué à l'aide du kit *Fortress diagnostic (United Kingdom)*. Les différents tubes ont été complétés comme indiqués dans le tableau XV.

Tableau XV : Protocole de dosage des triglycérides.

	Blanc de réactif	Standard	Echantillon
Etalon (μL)	-	10	-
Sérum (μL)	-	-	10
Eau distillée (μL)	10	-	-
Réactif (μL)	1000	1000	1000

Les différents tubes ont été homogénéisés et incubés pendant 10 minutes à 25°C. L'absorbance a été lu dans les différents tubes à 546 nm contre le blanc au bout de 60 minutes.

- **Calcul de la concentration de triglycérides dans les échantillons**

La concentration en triglycérides dans les tubes échantillons a été déterminée suivant la formule suivante :

Absorbance de l'échantillon

$$\text{Concentration de triglycérides (mg/dL)} = \frac{\text{Absorbance de l'échantillon}}{\text{Absorbance du Standard}} \times \text{concentration standard}$$

Concentration standard = 200 mg/dL

Détermination de la concentration du LDL-Cholestérol et de l'index athérogène

La concentration de LDL-cholestérol a été déterminée à partir de la relation donnée par le kit *Fortress diagnostics (United Kingdom)*.

$$[\text{LDL-cholestérol}] = [\text{Cholestérol total}] - [\text{HDL-cholestérol}] - \left(\frac{[\text{Triglycérides}]}{5} \right)$$

L'index athérogène a été calculé en utilisant la formule suivante (Takasaki, 2005) :

$$\text{Index athérogène} = \frac{[\text{Cholestérol total}] - [\text{HDL-cholestérol}]}{[\text{HDL-cholestérol}]}$$

II-2-9-2-4-Evaluation d'un paramètre de la fonction rénale

○ Dosage de la créatinine

Le dosage de la créatine a été effectué par la méthode de Bartels et Böhmer (1971).

• Principe

Il est basé sur la mesure de la vitesse de formation du complexe jaune entre la créatinine et l'acide picrique en milieu alcalin. Il présente une absorption maximale à 492 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité de créatinine présente dans l'échantillon.

• Mode opératoire

Le protocole de dosage est celui proposé dans le kit Créatinine de *Fortress diagnostics (United Kingdom)* (Tableau XVI). Les différents tubes ont été préparés en double.

Tableau XVI: Protocole de dosage de la créatinine sérique

Tubes	Blanc	Témoins	Echantillon
Eau distillée (µL)	100	-	-
Standard (µL)	-	100	-
Sérum (µL)	-	-	100
Réactifs (µL)	1000	1000	1000

Le réactif de travail a été préparé en mélangeant à volume égale l'acide picrique et l'hydroxyde de sodium. Après homogénéisation, l'absorbance a été lue à 492 nm après 1

minute et ensuite après exactement 2 minutes. La concentration en créatinine a été déterminée par la formule de Jaffe et exprimé en mg/dL.

$$[\text{Créatinine}] = \frac{\Delta \text{Abs}_{\text{Ech}}}{\Delta \text{Abs}_{\text{Stand}}} \times C$$

[Créatinine] = Concentration de la créatinine (mg/dL); $\Delta \text{Abs}_{\text{Ech}}$ = Variation de l'absorbance de l'échantillon; $\Delta \text{Abs}_{\text{Stand}}$ = Variation de l'absorbance du standard; $C=200$ mg/dL (concentration standard donnée par le kit).

II-2-10-Evaluation des effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur quelques marqueurs de l'inflammation dans le sérum

La détermination de la concentration du TNF- α , de l'IL1- β , IL-6 et de l'IFN- γ a été réalisée par la technique ELISA "Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay" en utilisant le kit Quantikine (France).

❖ Principe

La technique ELISA permet une détection spécifique des protéines par la mise en « sandwich » de l'antigène entre deux anticorps spécifiques, l'anticorps primaire au fond des puits, et l'anticorps secondaire ajouté dans le milieu réactionnel après dépôt des échantillons. Une biotine a été conjuguée au second anticorps, permettant une révélation par la peroxydase conjuguée à la streptavidine.

❖ Mode opératoire

Cinquante microlitres des solutions de dilution RD1-42 pour le TNF- α , RD1-21 pour l'IL-1 β , RD1-54 pour l'IL-6 et RD1-21 pour l'IFN- γ ont été introduits respectivement dans chaque puits d'une plaque de 70 puits. Ensuite 50 μL de standard, du contrôle, ou d'échantillon ont été ajoutés respectivement dans les puits de la colonne supérieure des microplaquettes. Le mélange a été homogénéisé en tapotant doucement la plaque cadre pendant 1 minute. Les microplaques ont été incubées pendant 2 heures à 37°C. Après incubation, chaque puits a été lavé 5 fois avec le tampon de lavage (400 μL). L'anticorps de capture spécifique de chaque protéine conjuguée à la biotine, a été ajouté dans chaque puits à raison de 100 μL pour le TNF- α , l'IL-1 β , l'IL-6 et IFN- γ , et l'ensemble incubé pendant 2 heures à 37°C puis lavé 5 fois avec le tampon de lavage (100 μL). 100 μL de substrat constitué de streptavidine couplé à une peroxydase, ont été ajoutés dans chaque puits et le mélange incubé pendant 30 minutes à température ambiante et à l'abri de la lumière. La

réaction enzymatique a été arrêtée par ajout de 100 μL de solution stop (HCl). L'absorbance a été mesurée à 450 nm avec un lecteur de microplaques. Les concentrations de chaque cytokine (TNF- α , IL-1 β , IL-6 et IFN- γ) ont été exprimées en pg/mL et déterminées à partir de leurs courbes d'étalonnage respectives illustrées par les figures 18, 19, 20 et 21.

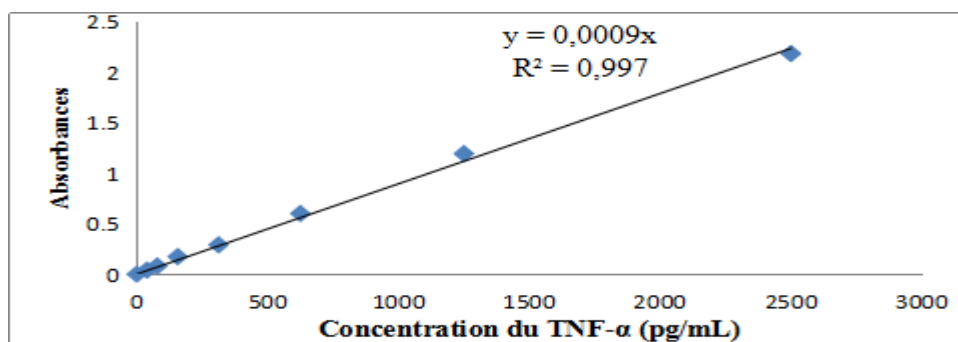


Figure 18 : Courbe d'étalonnage pour le dosage du TNF- α

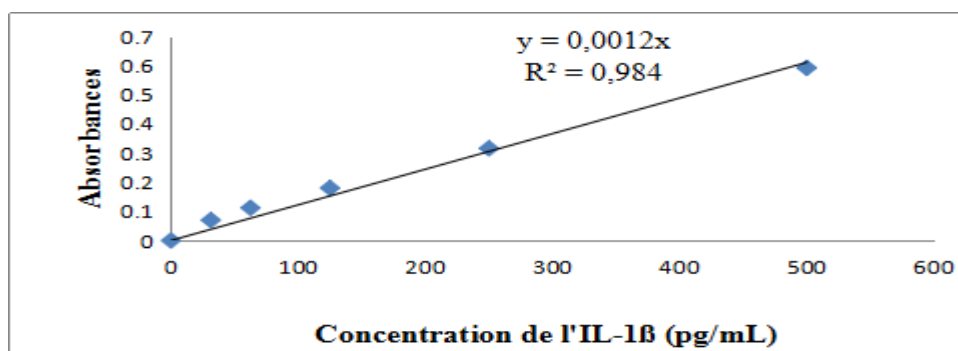


Figure 19 : Courbe d'étalonnage pour le dosage de l'IL-1 β

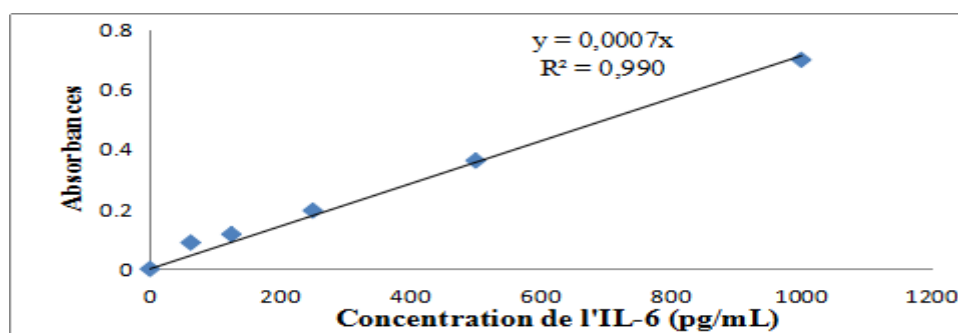


Figure 20 : Courbe d'étalonnage pour le dosage de l'IL-6

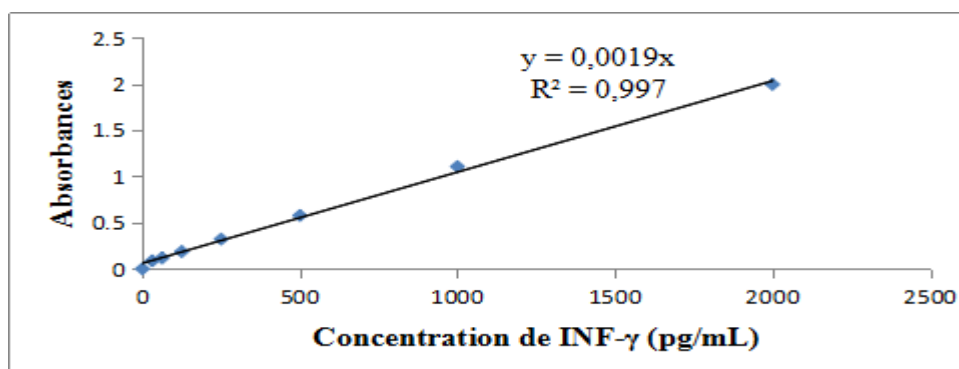


Figure 21 : Courbe d'étalonnage pour le dosage de l'IFN- γ

II-2-11-Analyses histopathologiques

Les organes prélevés (foie, poumons et reins) et conservés dans du formaldéhyde à 10% ont été soumis à différentes techniques histologiques.

- **Trimming** : Après fixation du foie, des poumons et des reins, ces derniers ont été retirés de leur milieu de fixation puis coupés de façon transversale (foie et poumons) et longitudinale (reins) à l'aide d'une coupelle à lame de rasoir et rangés sur des cassettes bien étiquetées.
- **Déshydratation et éclaircissement**: Les organes rangés dans les cassettes ont été introduits dans des bains de concentration croissante d'alcool : 75 ; 95 ; 95 ; 100 ; 100 et 100°C pour déshydratation respectivement pendant 1 h, 1 h, 1 h 30, 1 h, 1 h 30 et 2 h puis dans du xylène pendant 4 h pour éclaircissement.
- **Imprégnation** : Une fois déshydratés et éclaircis, les organes ont été introduits dans le bain de paraffine en fusion pour imprégnation pendant 4 h.
- **Inclusion** : Les tissus placés suivant une orientation appropriée dans des moules contenant de la paraffine en fusion ont été refroidis sur une surface froide afin de former des blocs.
- **Coupes** : Les coupes d'épaisseur 5 μm ont été réalisées avec un microtome de type REICHERT-JUNG 2030. Les rubans de coupes obtenus ont été dépliés dans un bain marie à 40° C. Les meilleures coupes ont été récupérées sur les lames porte-objets. Les lames ont été ensuite conservées à l'étuve à 45°C pendant 24 h.
- **Coloration**: Les coupes ont été déparaffinées dans du xylène en trois étapes de 10 minutes chacune puis dans des bains de concentrations décroissantes d'alcool (100, 100, 100, 95, 95 et 75°C) pendant des intervalles de temps de 10 minutes. Elles ont été ensuite hydratées par passage dans de l'eau distillée pendant 5 minutes. Les coupes ont été colorées d'abord à l'hématoxyline de Mayer pendant 10 minutes puis lavées à l'eau de robinet et déshydratées dans l'alcool à 75°C et à 95°C (10 minutes dans chaque bain). Ensuite, les coupes ont été colorées à l'éosine-alcool 0,5% durant 5 minutes, déshydratées dans l'alcool à 100°C puis éclaircies dans du xylène pendant 5 minutes.
- **Observation et photographie** : Les coupes ont été égouttées et quelques gouttes de résine ont été ajoutées sur les lames. Ces dernières ont été recouvertes de lamelles couvre objet

et observées à l'aide d'un microscope optique de marque OLYMPUS muni d'une caméra pour la réalisation des photographies.

II-2-12- Expression et analyse statistique des résultats

Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne \pm Erreur Standard sur la Moyenne (ESM). Les différences entre les groupes contrôles et les traités ont été effectuées à l'aide du test d'Analyse des Variances (ANOVA) suivie du test-t de comparaison multiple de Newman-Keuls, à l'aide du logiciel Graph Pad Instat (version 5.03). Les valeurs ont été considérées comme significative au seuil de $p < 0,05$.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III-1-RESULTATS

III-1-1-Phytochimie des extraits de *Albizia ferruginea*

III-1-1-1-Phytochimie qualitative

Les résultats des tests phytochimiques qualitatifs ont révélé que les extraits des écorces du tronc de *Albizia ferruginea* contiennent des triterpènes, des polyphénols, des tanins, des saponines, des glucosides, des flavonoïdes, des stéroïdes, des alcaloïdes et des anthraquinones. Les lipides et coumarines ont été absents dans ces extraits (Tableau XVII).

Tableau XVII : Phytochimie qualitative des extraits de *Albizia ferruginea*.

Extraits Métabolites secondaires	Extrait aqueux	Extrait hydroalcoolique (70/30)	Extrait hydroalcoolique (50/50)
Triterpènes	+	+	+
polyphénols	+	+	+
Tanins	+	+	+
Saponines	+	+	+
Flavonoïdes	+	+	+
Stéroïdes	+	+	+
Glucosides	+	+	+
Alcaloïdes	+	+	+
Anthraquinones	+	+	+
Coumarines	-	-	-
Lipides	-	-	-

Présent (+) et Absent (-).

III-1-1-2-Phytochimie quantitative de l'extrait aqueux

Les résultats du tableau XVIII montrent la quantité de certains composés bioactifs contenus dans l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea*. La teneur des polyphénols et des flavonols totaux a été respectivement de $58,69 \pm 0,65$ mg EAC/g ES et de $0,12 \pm 0,04$ mg EQT/g ES. La teneur en flavonoïdes et alcaloïdes totaux a été de $0,18 \pm 0,01$ mg EQT/g ES et de $27,45 \pm 0,14$ mg EBER/g ES, respectivement. La concentration de vitamine C (acide ascorbique) a été de $0,43 \pm 0,03$ mg EBER/g ES.

Tableau XVIII : Phytochimique quantitative de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea*.

Composants bioactifs	Polyphénols (mg EAC/g ES)	Flavonols (mg EQT/g ES)	Flavonoïdes (mg EQT/g ES)	Vitamine C (mg EVC/g ES)	Alcaloïdes (mg EBER/g ES)
Quantité	58,69 ± 0,65	0,12 ± 0,04	0,18 ± 0,01	0,43 ± 0,03	27,45 ± 0,14

Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne ± ESM (n = 3) ; mg EAC/g ES (mg équivalent acide caféique/g extrait sec), mg EQT/g ES (mg extrait équivalent à la quercétine/g extrait sec), mgEVC/ g ES (mg extrait équivalent à l'acide ascorbique/g extrait sec), mg EBER/g ES (mg extrait équivalent à la Berbérine/g extrait sec)

III-1-2-Activités analgésiques des extraits des écorces du tronc de *Albizia ferruginea* chez le rat et la souris

III-1-2-1-Effets des extraits aqueux et hydroalcoolique de *Albizia ferruginea* sur la douleur provoquée par l'acide acétique

Les résultats du tableau XIX montrent les effets des extraits aqueux et hydroalcoolique de *Albizia ferruginea* sur la douleur induite par l'acide acétique. L'injection de l'acide acétique chez les souris témoins a induit 99,40 ± 2,76 contractions abdominales en 30 minutes. L'extrait aqueux aux doses de 100 et de 200 mg/kg a induit de manière dose dépendante une réduction significative du nombre des contractions abdominales comparé aux souris témoins. Le pourcentage d'inhibition était de 43,86% à la dose 100 mg/kg et de 69,61% ($p < 0,01$) pour la dose 200 mg/kg de l'extrait aqueux. L'extrait hydroalcoolique (70/30) a présenté un pourcentage d'inhibition du nombre de contractions abdominales de 37,42% à la dose de 100 mg/kg et de 58,95% à la dose 200 mg/kg comparé aux animaux témoins négatifs. Il a été observé avec l'extrait hydroalcoolique (50/50) une inhibition significative de la douleur de 32,39% pour la dose 100 mg/kg et de 50,50% à la dose 200 mg/kg. L'aspirine (100 mg/kg) a provoqué un pourcentage d'inhibition de 78,87% ($p < 0,001$). La morphine a présenté un pourcentage d'inhibition ($p < 0,001$) de 88,93%. En présence du naloxone (0,4 mg/kg), le pourcentage d'inhibition induit par la morphine a été réduit à 28,16% ; celui de l'extrait aqueux à la dose de 200 mg/kg est encore de 68,81%.

Tableau XIX : Effets des extraits aqueux et hydroalcoolique de *Albizia ferruginea* sur les contractions abdominales induites par l'acide acétique.

Traitements	Dose (mg/kg)	Nombre de contractions abdominales	Pourcentage d'inhibition (%)
Témoin	-	99,40 ± 2,76	-
<i>A. ferruginea</i> (aqueux)	100	55,80 ± 2,86*	43,86
	200	30,20 ± 1,95**	69,61
<i>A. ferruginea</i> (hydro 70/30)	100	62,20 ± 1,99*	37,42
	200	40,08 ± 1,95**	58,95
<i>A. ferruginea</i> (hydro 50/50)	100	67,20 ± 1,98	32,39
	200	42,20 ± 1,91*	50,50
Aspirine	100	21,00 ± 1,95***	78,87
Morphine	5	11,00 ± 1,85***	88,93
Naloxone (0,4 mg/kg) + <i>E aq. ferruginea</i> (200 mg/kg)		31,00 ± 1,92**	68,81
Naloxone (0,4 mg/kg) + Morphine (5 mg/kg)		71,40 ± 1,98	28,16

Chaque valeur représente le nombre moyen de contractions abdominales ± ESM, n=5. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 différence statistiquement significative par rapport au témoin négatif. AF = *Albizia ferruginea*, 7AF= *Albizia ferruginea* hydroalcoolique 70/30, 5AF = *Albizia ferruginea* hydroalcoolique 50/50, ASP = Aspirine, Morp=Morphine, Nal=Naloxone.

III-1-2-2-Effets des extraits aqueux et hydroalcoolique des écorces de tronc de *A. ferruginea* sur la douleur induite par le formaline

L'injection du formaline chez les animaux a provoqué une douleur d'une durée moyenne de 74,40 ± 1,80 secondes et de 62,20 ± 1,98 secondes respectivement pendant la première phase (0-5 min) et la seconde phase (15-30 min) chez la souris. A la première phase, l'extrait aqueux a induit une activité inhibitrice de la douleur respectivement aux doses de 100 et de 200 mg/kg de 18,54% et de 24,11%. A la seconde phase, l'extrait aqueux a inhibé significativement la douleur avec des pourcentages d'inhibition de 31,18% et de 47,26% (p<0,05) pour les doses de 100 et de 200 mg/kg respectivement. L'extrait hydroalcoolique 70/30 a inhibé la douleur avec des pourcentages d'inhibition de 15,32% et de 19,89% (p>0,05) pour la première phase et de 29,26% et 37,94% à la seconde phase respectivement

pour les doses de 100 et 200 mg/kg. L'extrait hydroalcoolique 50/50 a induit un pourcentage d'inhibition de 14,51% et de 20,96% pour la première phase et de 26,36% et 33,92% à la seconde phase de respectivement aux mêmes doses. La morphine (5 mg/kg) a diminué significativement le temps de léchage de la patte pendant la première et la deuxième phase avec des pourcentages d'inhibition respectifs de 68,27% et de 77,81% ($p < 0,01$). Le diclofénac (4 mg/kg) a provoqué un pourcentage d'inhibition de 68,16% ($p < 0,05$) à la seconde phase ($p < 0,01$) et de 27,51% ($p > 0,05$) à la première phase. En présence du naloxone (0,4 mg/kg), la morphine a provoqué un pourcentage d'inhibition non significative de la douleur respectivement de 23,92% et de 27,97% pour la première et seconde phase. Le pourcentage d'inhibition induit par l'extrait aqueux de *A. ferruginea* à la dose de 200 mg/kg en présence du naloxone était respectivement de 22,31% ($p > 0,05$) et de 41,25% ($p < 0,05$) à la première et à la seconde phase (Tableau XX).

Tableau XX : Effets des extraits aqueux et hydroalcoolique de *Albizia ferruginea* sur la douleur induite par le formaline.

Traitements	Dose (mg/kg)	0-5 min	15-30 min
Témoin	-	74,40 ± 1,80	62,20 ± 1,88
<i>A. ferruginea</i> (aqueux)	100	60,60 ± 1,85 (18,54)	42,80 ± 1,87* (31,18)
	200	56,46 ± 1,85 (24,11)	32,80 ± 1,86* (47,26)
<i>A. ferruginea</i> (hydro 70/30)	100	63,80 ± 1,92 (15,32)	44,71 ± 1,95 (29,26)
	200	59,60 ± 1,76 (19,89)	38,64 ± 1,82* (37,94)
<i>A. ferruginea</i> (hydro 50/50)	100	63,60 ± 2,01 (14,51)	45,85 ± 1,95 (26,36)
	200	58,89 ± 1,89 (20,96)	42,80 ± 1,87* (33,92)
Diclofénac	4	48,42 ± 0,05 (27,51)	19,80 ± 1,75** (68,16)
Morphine	5	23,60 ± 1,80** (68,27)	13,80 ± 1,79** (77,81)
Naloxone (0,4 mg/kg) + <i>A. ferruginea</i> (200 mg/kg)		57,80 ± 1,82 (22,31)	36,54 ± 1,96* (41,25)
Naloxone (0,4 mg/kg) + Morphine (5 mg/kg)		56,60 ± 1,87 (23,92)	44,80 ± 1,85 (27,97)

Chaque valeur représente la moyenne du temps moyen de léchage de la patte ±ESM, n=5 ; Les valeurs entre parenthèses représentent le pourcentage d'inhibition, * $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$ différence significative par rapport au groupe témoin négatif. AF = *Albizia ferruginea*, 7AF= *Albizia ferruginea* hydroalcoolique 70/30, 5AF= *Albizia ferruginea* hydroalcoolique 50/50, ASP = Aspirine, Morp= Morphine, Nal=Naloxone.

Au terme de ce screening sur l'activité analgésique des extraits de *A. ferruginea*, il apparaît que l'activité de l'extrait aqueux serait supérieure à celle des extraits hydroalcooliques.

III-1-2-3-Effets de l'extrait aqueux sur d'autres types de douleur

III-1-2-3-1-Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur la douleur induite par la plaque chauffante chez la souris

Les résultats du tableau XXI montrent les effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur la douleur induite par la plaque chauffante. L'extrait aqueux aux doses de 100 et de 200 mg/kg n'a pas provoqué comparativement aux souris témoins de variation significative du temps de latence à la douleur chez les souris placées sur la plaque chauffante. Il faut cependant remarquer que l'extrait aqueux à la dose 200 mg/kg a augmenté de manière non significative le temps de latence de réaction à la douleur. Le pourcentage d'activité analgésique était de 33,27%, 33,46% et de 25,28% respectivement à la première heure, à la deuxième et à troisième heure. Avec la morphine, le pourcentage de l'activité analgésique était significatif et de 57,44%, 70,03% et de 68,23% respectivement après une heure, deux et trois heures. Chez les souris qui ont au préalable reçu le naloxone, il a été observé une diminution significative ($p < 0,001$) du pourcentage d'activité analgésique induit par la morphine (5 mg/kg). Ce pourcentage d'activité analgésique maximal de 70,03% observé à la deuxième heure était seulement de 14,79% chez les souris prétraitées au naloxone.

Tableau XXI : Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur les douleurs provoquées par la plaque chauffante chez la souris.

Traitement (mg/kg)	Dose	Moyenne du temps de latence \pm ESM (s)							
		0	1/2 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Témoin	-	9,76 \pm 0,28	10,74 \pm 0,52	11,55 \pm 0,16	11,30 \pm 0,40	11,46 \pm 0,22	11,18 \pm 0,49	11,30 \pm 0,31	11,33 \pm 0,19
	100	10,74 \pm 0,15	12,76 \pm 0,04 (18,81)	12,90 \pm 0,33 (20,11)	13,12 \pm 0,33 (22,16)	12,82 \pm 0,20 (19,37)	12,72 \pm 0,48 (18,44)	12,08 \pm 0,10 (12,48)	12,00 \pm 0,20 (11,73)
<i>Albizia ferruginea</i>	200	10,76 \pm 0,53	13,40 \pm 0,75 (24,54)	14,34 \pm 0,19 (33,27)	14,36 \pm 0,53 (33,46)	13,48 \pm 0,48 (25,28)	13,18 \pm 0,37 (22,49)	14,00 \pm 0,51 (30,11)	13,60 \pm 0,55 (26,39)
	5	10,01 \pm 0,35	14,64 \pm 0,40 (46,25) ^{***}	15,76 \pm 0,29 (57,44) ^{***}	17,02 \pm 0,32 (70,03) ^{***}	16,84 \pm 0,41 (68,23) ^{***}	15,04 \pm 0,56 (50,25) ^{***}	13,06 \pm 0,27 (30,47)	12,64 \pm 0,50 (26,27)
Naloxone +Morphine	0,4+5	12,37 \pm 0,62	13,30 \pm 0,23 (7,52)	13,80 \pm 0,38 (11,56)	14,20 \pm 0,31 (14,79)	14,12 \pm 0,17 (14,15)	13,92 \pm 0,34 (12,53)	13,94 \pm 0,34 (12,69)	13,89 \pm 0,19 (12,26)
Naloxone+ <i>Albizia ferruginea</i>	0,4+200	10,43 \pm 0,75	12,08 \pm 0,65 (15,78)	13,26 \pm 0,12 (27,13)	13,46 \pm 0,21 (29,05)	12,54 \pm 0,29 (20,23)	12,96 \pm 0,36 (24,26)	12,78 \pm 0,54 (22,53)	12,88 \pm 0,53 (23,49)

Chaque valeur représente le temps moyen de latence (s) \pm ESM, n=5 ; Les valeurs entre parenthèses représentent le pourcentage d'activité analgésique ***p<0,001 différence significative par rapport au groupe témoin négatif Ti= temps initial.

III-1-2-3-2-Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur la douleur provoquée par l'immersion de la queue de rat dans l'eau chaude

Le tableau XXII montre les effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur la douleur provoquée par l'immersion de la queue de rat dans l'eau chaude. L'extrait aqueux (100 et de 200 mg/kg) durant toute la durée de l'expérimentation n'a pas provoqué une augmentation significative du temps de retrait de la queue de rat comparativement au groupe contrôle. La morphine (5 mg/kg, *ip*) a augmenté significativement le temps de retrait de la queue dès la première demi-heure. Le temps de latence est resté significativement élevée par rapport au lot contrôle jusqu'à la 5^{ème} heure. Le pourcentage d'activité analgésique (PAA) maximal était de 79,49 ($p < 0,001$) % à la seconde heure. Le naloxone (0,4 mg/kg) a significativement diminué le pourcentage d'activité analgésique de la morphine. Chez les souris prétraitées au naloxone, le PAA de 79,40% observé au bout de deux heures après administration de la morphine (5 mg/kg) n'était plus que de 28,46%.

Tableau XXII : Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur la douleur provoquée par l'immersion de la queue de rat dans l'eau chaude à 55°C.

Traitement	Dose (mg/kg)	Temps moyen de latence \pm ESM (s)							
		0	1/2 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Témoin	-	8,73 \pm 0,31	8,72 \pm 0,16	8,11 \pm 0,36	8,15 \pm 0,33	8,11 \pm 0,42	8,34 \pm 0,43	7,68 \pm 0,2	7,97 \pm 0,3
<i>Albizia ferruginea</i>	100	9,07 \pm 0,52	9,22 \pm 0,47 (5,76)	9,39 \pm 0,22 (15,85)	9,52 \pm 0,32 (16,77)	9,07 \pm 0,4 (11,91)	9,03 \pm 0,3 (8,19)	8,43 \pm 0,21 (9,84)	8,69 \pm 0,11 (9,07)
	200	8,35 \pm 0,44	9,47 \pm 0,25 (8,69)	9,07 \pm 0,24 (11,83)	10,10 \pm 0,22 (23,73)	10,04 \pm 0,21 (23,90)	9,14 \pm 0,37 (9,58)	8,60 \pm 0,11 (11,97)	8,7 \pm 0,19 (8,57)
Morphine	5	8,37 \pm 0,57	12,23 \pm 0,47 (40,33)**	12,73 \pm 0,16 (57,34)***	14,64 \pm 0,19 (79,49)***	12,23 \pm 0,42 (50,90)***	11,68 \pm 0,61 (39,97)*	10,63 \pm 0,11 (38,41)*	10,54 \pm 0,6 (32,27)
Naloxone + Morphine	5+0,4	8,37 \pm 0,64	10,32 \pm 0,03 (18,37)	10,07 \pm 0,03 (24,16)	10,47 \pm 0,13 (28,46)	9,94 \pm 0,27 (22,72)	10,13 \pm 0,51 (21,44)	9,21 \pm 0,66 (19,97)	9,43 \pm 0,62 (18,28)
Naloxone+ <i>Albizia ferruginea</i>	200+0,4	8,34 \pm 0,62	9,26 \pm 0,15 (6,22)	8,87 \pm 0,21 (9,44)	9,89 \pm 0,30 (21,26)	9,66 \pm 0,18 (19,17)	9,19 \pm 0,25 (10,11)	8,64 \pm 0,16 (12,52)	8,57 \pm 0,12 (7,57)

Chaque valeur représente la moyenne du temps moyen de latence (s) \pm ESM, n=5 ; Les valeurs entre parenthèses représentent le pourcentage d'inhibition, *p<0,05, **p<0,01 et ***p<0,001 différence significative par rapport au témoin. Ti= temps initial.

III-1-3-Effets des extraits sur l'inflammation aiguë

III-1-3-1-Effets des extraits aqueux et hydroalcoolique des écorces du tronc de *A. ferruginea* sur l'inflammation aiguë induite par la carragénine

L'injection sous l'aponévrose plantaire de la carragénine a induit chez le rat un œdème qui a atteint un volume maximal de $1,45 \pm 0,12$ mL à la troisième heure chez les animaux du groupe témoin négatif. L'extrait aqueux de *A. ferruginea*, à la dose de 200 mg/kg a provoqué une réduction significative de l'œdème ($p < 0,01$) avec un pourcentage d'inhibition de 55,47% dès la première heure. Une activité anti-inflammatoire maximale de 48,12% a été observée à la dose de 100 mg/kg de l'extrait aqueux à la deuxième heure. Les extraits hydroalcooliques (70/30 et 50/50) des écorces de *A. ferruginea* à la dose 200 mg/kg ont également réduit de façon significative ($p < 0,05$) l'œdème induit par la carragénine respectivement de 36,81% et de 33,58% (1 h). Le diclofénac à la dose de 4 mg/kg a provoqué un pourcentage d'inhibition maximum de 60,74 % à la 2^{ème} heure (Tableau XXIII).

Cette étude a montré que l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* est significative pendant les 4 premières heures alors que celle de l'extrait hydroalcoolique 70/30 n'est significative que pendant la 2^{ème} et 3^{ème} heures et pour l'extrait hydroalcoolique 50/50, l'activité anti-inflammatoire n'était significative à la dose de 200 mg/kg que lors de la première heure. Ces résultats montrent une fois de plus que l'activité de l'extrait aqueux est supérieure à celle des extraits hydroalcooliques.

Tableau XXIII : Effets des extraits aqueux et hydroalcoolique des écorces du tronc de *A. ferruginea* sur l'œdème induit par la carragénine.

Traitements	Dose (mg/kg)	Œdème ($\Delta V \pm \text{ESM}$) (mL) (Pourcentage d'inhibition)						
		1/2 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Contrôle	10 mL/kg	0,50 ± 0,02	0,80 ± 0,01	1,01 ± 0,03	1,45 ± 0,12	1,40 ± 0,11	1,26 ± 0,09	1,33 ± 0,14
	50	0,47 ± 0,03 (08,00)	0,63 ± 0,06 (22,64)	0,75 ± 0,05 (27,22)	0,93 ± 0,03 (37,04)	1,07 ± 0,03 (22,67)	1,01 ± 0,05 (20,09)	1,00 ± 0,03 (24,27)
<i>Albizia ferruginea</i> (aqueux)	100	0,35 ± 0,03 (30,00)	0,42 ± 0,05* (47,76)	0,52 ± 0,07* (48,12)	0,78 ± 0,06* (45,13)	0,82 ± 0,04* (40,11)	0,92 ± 0,04 (26,47)	0,95 ± 0,06 (26,87)
	200	0,33 ± 0,06 (34,40)	0,34 ± 0,05** (55,47)	0,50 ± 0,07* (50,69)	0,87 ± 0,07* (40,60)	0,74 ± 0,11* (45,93)	0,86 ± 0,07 (31,57)	0,82 ± 0,04 (37,55)
<i>Albizia ferruginea</i> (hydro 70/30)	50	0,48 ± 0,10 (07,20)	0,68 ± 0,03 (17,16)	0,81 ± 0,04 (21,89)	0,96 ± 0,03 (33,61)	0,98 ± 0,02 (29,79)	0,99 ± 0,02 (22,48)	1,08 ± 0,03 (18,63)
	100	0,41 ± 0,02 (26,40)	0,56 ± 0,01 (23,13)	0,71 ± 0,05 (24,85)	0,81 ± 0,05* (40,74)	0,88 ± 0,04 (31,83)	0,84 ± 0,05 (28,38)	1,05 ± 0,03 (15,72)
	200	0,38 ± 0,04 (28,40)	0,52 ± 0,05* (36,81)	0,54 ± 0,02* (48,71)	0,79 ± 0,03* (47,35)	0,83 ± 0,03 (37,06)	0,84 ± 0,02 (34,44)	0,90 ± 0,02 (32,97)
	50	0,46 ± 0,02 (09,20)	0,66 ± 0,01 (19,15)	0,86 ± 0,05 (16,96)	0,95 ± 0,10 (34,02)	1,06 ± 0,03 (23,84)	1,07 ± 0,03 (15,95)	1,14 ± 0,04 (13,89)
<i>Albizia ferruginea</i> (hydro 50/50)	100	0,46 ± 0,01 (20,40)	0,54 ± 0,01 (32,33)	0,65 ± 0,05 (32,14)	0,86 ± 0,03 (38,68)	0,93 ± 0,07 (29,21)	0,99 ± 0,01 (18,02)	0,96 ± 0,05 (25,80)
	200	0,39 ± 0,01 (27,60)	0,53 ± 0,02* (33,58)	0,60 ± 0,07 (33,92)	0,81 ± 0,04 (38,95)	0,86 ± 0,01 (31,97)	0,96 ± 0,01 (16,90)	0,94 ± 0,01 (22,44)
Diclofénac	4	0,29 ± 0,02* (41,60)	0,42 ± 0,05* (47,51)	0,40 ± 0,06*** (60,74)	0,68 ± 0,05** (53,63)	0,64 ± 0,11** (52,32)	0,68 ± 0,09* (45,61)	0,68 ± 0,11* (48,09)

Les valeurs représentent les moyennes de l'œdème ± ESM, n=5 ; les valeurs entre parenthèses représentent les pourcentages d'inhibition, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ différence significative par rapport au témoin négatif.

III-1-3-2-Effets de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *A. ferruginea* sur l'œdème induit par le dextrane

L'injection de 0,1 mL d'une solution de dextrane par voie sous-cutanée sous l'aponévrose plantaire a induit une augmentation du volume de la patte chez le rat. L'extrait aqueux (200 mg/kg) a inhibé de façon significative ($p < 0,05$) l'œdème provoqué par le dextrane dès la trentième minute de l'expérimentation. La dose de 100 mg/kg a provoqué un pourcentage d'inhibition de l'œdème de 41,09% (1 h) et de 40,73% (2 h). A la dose de 200 mg/kg, le pourcentage d'inhibition de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* était de 49,04% (1/2h), et de 50,26% (1 h). Le pourcentage d'inhibition maximum était de 79,85% ($p < 0,01$) pour la cyproheptadine et de 68,53% ($p < 0,01$) pour le diclofénac, respectivement après 30 min et 2 heures (Figure 22).

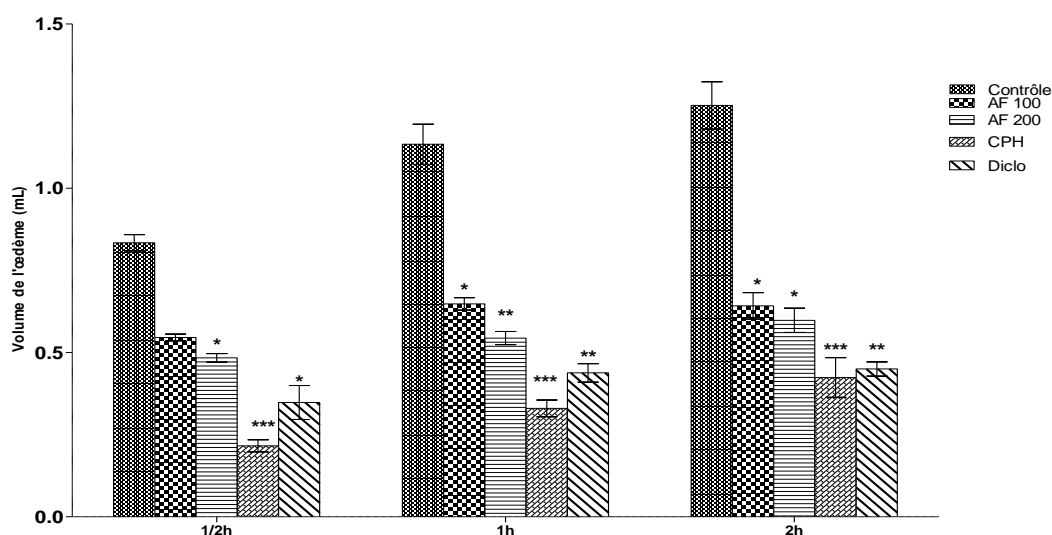


Figure 22 : Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur l'œdème induit par le dextrane.

Chaque barre représente le volume de l'œdème de la patte \pm ESM, $n=5$; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ différence significative par rapport au témoin négatif. AF = *Albizia ferruginea*, CPH = Cyproheptadine, Diclo=Diclofenac.

III-1-3-3-Effets de l'extrait aqueux des écorces de tronc de *A. ferruginea* sur l'œdème induit par l'histamine

L'extrait aqueux (100 et 200 mg/kg) a inhibé de façon significative l'œdème provoqué par l'histamine dès la première heure de l'expérimentation. A la dose de 100 mg/kg le pourcentage d'inhibition de l'œdème était de 56,13% ($p < 0,01$). Cette inhibition était de 62,88% à la dose de 200 mg/kg dès la première heure. Le pourcentage d'inhibition induit par la prométhazine était de 72,08% ($p < 0,01$) et celui du diclofénac de 65,62% ($p < 0,01$) à la première heure (Figure 23).

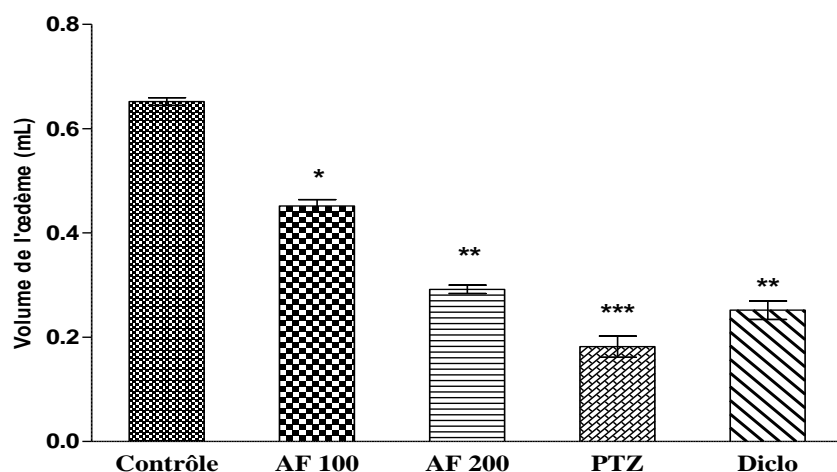


Figure 23 : Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur l'œdème induit par l'histamine.

Chaque barre représente le volume moyen de l'œdème de la patte \pm ESM, $n=5$; * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ différence statistiquement significative par rapport au témoin négatif.

AF = *Albizia ferruginea*, Diclo=Diclofenac, PTZ = Prométhazine (1mg/kg).

III-1-3-4-Effets de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *A. ferruginea* sur l'œdème induit par la sérotonine

L'injection de 0,1 mL d'une solution de sérotonine (1%) sous l'aponévrose plantaire a induit une augmentation du volume de l'œdème de la patte chez le rat. L'extrait aqueux de *A. ferruginea*, à la dose de 200 mg/kg a provoqué une réduction significative de l'œdème ($p<0,05$) induit par la sérotonine de 42,59% (30 min). La prednisone et le diclofénac ont induit une inhibition de l'œdème de 86,66% ($p<0,01$) et de 57,09% ($p<0,05$), respectivement à la première demi-heure. (Figure 24).

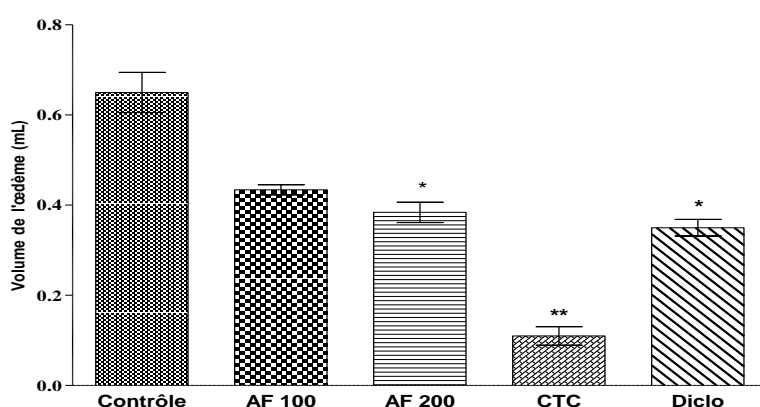


Figure 24 : Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur l'œdème induit par la sérotonine.

Chaque barre représente le volume moyen de l'œdème de la patte \pm ESM, $n=5$; * $p<0,05$, ** $p<0,01$, différence statistiquement significative par rapport au témoin négatif. AF = *Albizia ferruginea*,

Diclo = Diclofenac, CTC = Prednisone (1mg/kg).

III-1-3-5-Effets de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *A. ferruginea* sur l'œdème induit par le formaline

L'injection de 0,1 mL d'une solution de formaline, à 2% sous l'aponévrose plantaire a induit une augmentation du volume de la patte du rat. L'extrait aqueux (100 et 200 mg/kg) a inhibé l'œdème provoqué par le formaline dès la première heure de l'expérimentation. Le pourcentage d'inhibition était de 35,54% ($p < 0,05$) pour la dose de 100 mg/kg et de 42,42% ($p < 0,01$) à la dose de 200 mg/kg, à la quatrième heure. Le diclofénac (4 mg/kg) a induit un pourcentage d'inhibition maximal de 51,16% ($p < 0,01$) à la quatrième heure (Tableau XXIV).

Tableau XXIV : Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur l'œdème induit par le formaline

Traitements	Dose (mg/kg)	Volume moyen de l'œdème ± ESM (mL) (Pourcentage d'inhibition)			
		1 h	2 h	3 h	4h
Contrôle	-	1,72 ± 0,13	2,30 ± 0,33	2,33 ± 0,20	2,30 ± 0,23
<i>Albizia ferruginea</i> (aqueux)	100	1,28 ± 0,03 (17,98)	1,56 ± 0,04* (29,28)	1,68 ± 0,2 (23,76)	1,45 ± 0,13* (35,54)
	200	1,24 ± 0,1* (32,98)	1,52 ± 0,1** (39,55)	1,68 ± 0,1* (31,11)	1,47 ± 0,04** (42,42)
Diclofénac	4	1,22 ± 0,14* (35,44)	1,43 ± 0,1** (46,79)	1,47 ± 0,1** (43,52)	1,35 ± 0,1** (51,16)

Chaque valeur représente le volume moyen de l'inflammation de la patte ± ESM, n=5 ; les valeurs entre parenthèses représentent les pourcentages d'inhibition, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, différence statistiquement significative par rapport au témoin négatif.

III-1-4-Activités de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* sur l'inflammation subchronique

III-1-4-1-Effets de l'extrait aqueux des écorces de tronc de *A. ferruginea* sur l'inflammation subchronique induite par l'implantation de boulettes de coton

La masse moyenne du granulome humide chez les animaux du groupe témoin négatif était de 494,37 ± 4,40 mg. L'extrait aqueux des écorces de *A. ferruginea* (100 et 200 mg/kg) a provoqué par rapport au témoin négatif une réduction significative de la masse du granulome humide respective de 41,70% ($p < 0,05$) et de 46,10% ($p < 0,01$). Le diclofénac (4 mg/kg) a entraîné une réduction du poids du granulome frais de 51,68% ($p < 0,01$). Le pourcentage d'inhibition du granulome sec était de 40,37% ; 45,57% et 62,77% respectivement pour les doses de 100 et de 200 mg/kg de l'extrait et pour le diclofénac à 4 mg/kg (Figure 25).

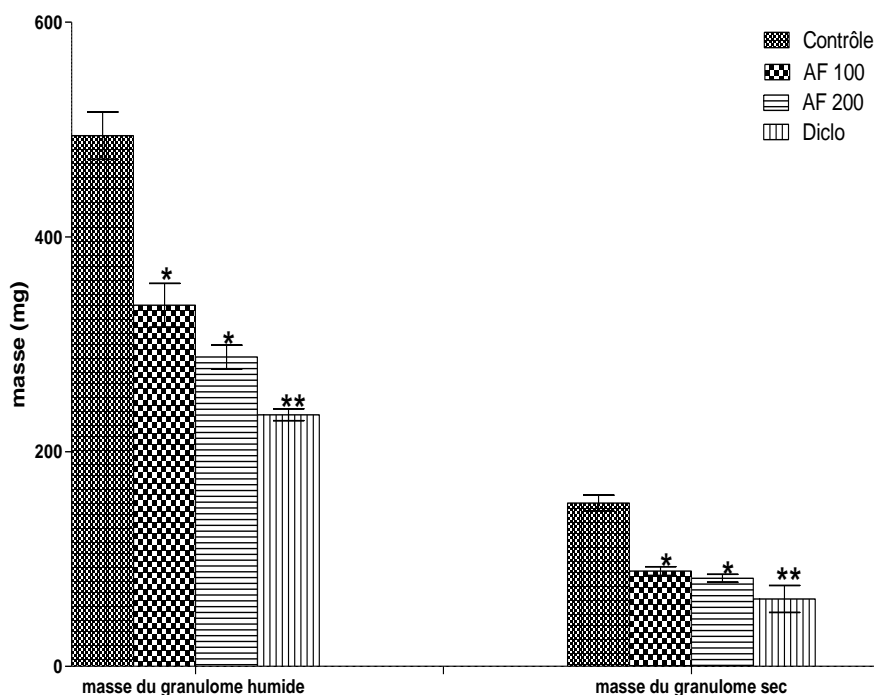


Figure 25 : Effets de l'extrait aqueux des écorces de tronc de *Albizia ferruginea* sur l'inflammation subchronique induite par les boulettes de coton.

Chaque barre représente la masse moyenne du granulome \pm ESM, n=5 ; *p <0,05 ; **p<0,01, différence significative par rapport au groupe témoin négatif. AF = *Albizia ferruginea*, Diclo = Diclofenac.

III-1-4-1-1-Effets de l'extrait de *Albizia ferruginea* sur le volume de l'exsudat et le taux de leucocytes

Les effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* ont été évalués sur le volume de l'exsudat après implantation des boulettes de coton. Il ressort du tableau XXV que l'implantation de boulettes de coton a induit au bout de 7 jours la formation de $1,20 \pm 0,09$ mL d'exsudat. Dans cet exsudat, il a été dénombré $8241,75 \pm 93,21$ leucocytes chez les animaux témoins négatifs. L'administration de l'extrait de plante a provoqué une baisse significative du volume de l'exsudat et du nombre de leucocytes. La diminution du volume de l'exsudat et du nombre de leucocytes était respectivement de 50,00% et de 33,22% à la dose de 100 mg/kg et de 54,16% et de 57,94 % à la dose de 200 mg/kg. Le diclofénac a également entraîné une réduction significative du volume d'exsudat de 58,33% et du nombre de leucocytes de 78,15% par rapport aux animaux témoins négatifs.

Tableau XXV : Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur le volume de l'exsudat et le nombre de leucocytes induit par le modèle aux boulettes de coton dans l'exsudat

Traitements	Doses (mg/kg)	Volume exsudat (mL)	Nombre de leucocytes (mm ³ d'exsudat)
Témoin négatif	-	1,20 ± 0,09	8241,75 ± 93,21
	100	0,60 ± 0,08** (50,00)	5503,96 ± 98,86* (33,22)
<i>A. ferruginea</i> (aqueux)	200	0,55 ± 0,06** (54,16)	3466,66 ± 101,62** (57,94)
	4	0,50 ± 0,04* (58,33)	1800,00 ± 89,87*** (78,15)

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM, n=5. *p < 0,05 ; **p < 0,01 et *** p < 0,001, différence significative par rapport au témoin négatif. Les valeurs entre parenthèses représentent le pourcentage de diminution du volume de l'exsudat et du nombre de leucocyte par rapport au groupe témoin négatif.

III-1-4-1-2-Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur les marqueurs de l'inflammation dans le sérum

Les taux des marqueurs pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6 et IFN- γ) sont présentés dans la figure 26. Le taux de TNF- α dans le sérum des rats témoins négatifs a augmenté significativement ($p < 0,001$) en comparaison aux rats normaux. Le taux de TNF- α est de 132,85 ± 1,86 dans le sérum du témoin normal est passé à 2090,17 ± 8,71pg/mL chez le témoin négatif (Figure 26.A). L'extrait aqueux aux doses de 100 et de 200 mg/kg a entraîné une diminution significative ($p < 0,001$) du taux de TNF- α de 33,76% et de 37,81% respectivement par rapport au témoin négatif. Le diclofénac à la dose de 4 mg/kg a entraîné une diminution significative ($p < 0,001$) du taux des TNF- α de 50,80 %.

Les rats témoins négatifs ont présenté, en comparaison aux rats normaux une augmentation significative ($p < 0,001$) de la quantité de l'IL-1 β dans le sérum. ; Le taux de l'IL-1 β de 114,08 ± 1,17 pg/mL dans le sérum du témoin normal est passé à 992,66 ± 4,78 pg/mL chez le témoin négatif (Figure 26.B). L'extrait aux doses de 100 et de 200 mg/kg a provoqué une diminution significative ($p < 0,001$) du taux de IL-1 β respectivement de 48,40% et de 52,15% par rapport au témoin négatif. Le diclofénac à la dose de 4 mg/kg a entraîné une diminution significative ($p < 0,001$) du taux d'IL-1 β dans le sérum de 52,98%.

L'implantation de boulettes de coton sous la peau du rat a induit une augmentation significative ($p < 0,001$) du taux d'IL-6 dans Le sérum en comparaison au témoin normal. Le taux d'IL-6 de 190,60 ± 1,01pg/mL chez le témoin normal est passé à 3471,99 ± 4,53 pg/mL chez le témoin négatif (Figure 26.C). L'extrait aux doses de 100 et 200 mg/kg a induit une diminution significative ($p < 0,001$) du taux d'IL-6 dans le sérum respectivement de 51,82 %

et de 78,43% par rapport au témoin négatif. Le diclofénac a entraîné une diminution significative ($p < 0,001$) du taux d'IL-6 dans le sérum de 69,48%.

Les rats témoins négatifs ont présenté une augmentation significative ($p < 0,001$) du taux de INF- γ , dans Le sérum en comparaison au témoin normal. Le taux de IFN- γ de $94,45 \pm 0,84$ pg/mL du témoin normal est passé à $2286,84 \pm 9,78$ pg/mL chez le témoin négatif (Figure 26.D). L'extrait aux doses de 100 et 200 mg/kg a induit une diminution significative ($p < 0,001$) du taux de IFN- γ dans le sérum respectivement de 64,57% et de 84,02% par rapport au témoin négatif. Le diclofénac a entraîné une diminution significative ($p < 0,001$) du taux de INF- γ dans le sérum de 84,21%.

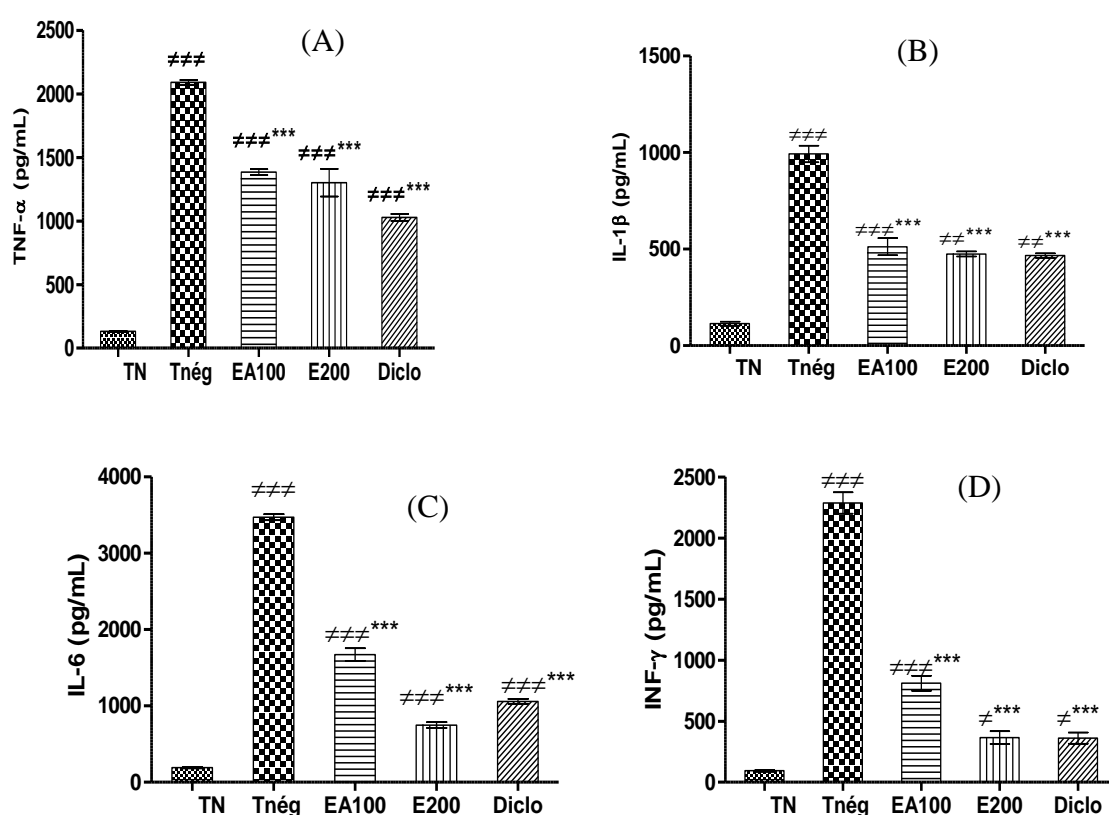


Figure 26 : Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur quelques cytokines pro-inflammatoires (TNF- α (A), IL-1 β (B); IL-6 (C) et INF- γ (D)) dans l'inflammation induite par les boulettes de coton.

Chaque barre représente la moyenne de chaque groupe \pm ESM; n = 5. ### $p < 0,001$; ## $p < 0,01$; # $p < 0,05$ différence significative par rapport au témoin normal et *** $p < 0,001$; différence significative par rapport au témoin négatif. TN = Témoin normal; Tnég = Témoin négatif; EA100, EA200 = Extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* aux doses respectives de 100 mg/kg et 200 mg/kg. Diclo = Diclofénac (4 mg/kg). TNF- α = Tumor Necrosing Factor-alpha; IL-1 β = Interleukine-1 beta; IL-6 = Interleukine- six; et INF- γ = Interféron-gamma.

III-1-4-1-2-Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur quelques paramètres hématologiques

Les effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur quelques paramètres hématologiques des animaux sont représentés dans le tableau XXV. L'analyse hématologique a révélé chez les animaux ayant reçu l'extrait aqueux à la dose de 100 et de 200 mg/kg présenté une réduction significative des taux de globules blancs totaux de 57,00% et de 59,22 % ($p < 0,01$), de lymphocytes de 45,68% et de 46,14% ($p < 0,05$), de monocytes de 47,89% ($p < 0,05$) et de 53,15% ($p < 0,01$) et de granulocytes de 42,85% et de 43,27% ($p < 0,05$) par rapport au groupe témoin, respectivement. Une augmentation significative du taux de globules rouges a été observé chez les animaux ayant reçu l'extrait aqueux aux doses de 100 mg/kg et de 200 mg/kg respectivement de 57,36% ($p < 0,01$) et de 65,24% ($p < 0,001$). Le taux d'hémoglobine a augmenté de 20,76% et de 25,76% ($p < 0,05$) de l'hématocrite de 26,92% et 43,60 ($p < 0,05$) % à ces deux doses respectives de l'extrait par rapport au groupe témoin. Le taux de plaquettes sanguines a diminué de 20,69 % et de 21,18 ($p < 0,01$) % par rapport au lot témoin. Le traitement au diclofénac, à la dose de 4 mg/kg, a induit une réduction significative des taux de globules blancs totaux de 56,02% ($p < 0,01$), de lymphocytes de 25,64% ($p > 0,05$), de monocytes de 53,68% ($p < 0,01$) et de granulocytes de 42,01% ($p < 0,05$) par rapport au groupe témoin. Il a été observé, une augmentation du taux de globules rouges de 15,12%, et de l'hémoglobine de 15,38% chez les animaux traités au diclofénac. Le taux d'hématocrite a augmenté de 19,21% par rapport au groupe témoin alors que le taux de plaquettes sanguines a diminué de 19,22% ($p < 0,05$) par rapport au groupe témoin.

Tableau XXVI: Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur quelques paramètres hématologiques

Paramètres hématologiques	Traitements des animaux			
	Témoin	AF 100 mg/k g	AF 200 mg/kg	Diclofénac
Globules blancs ($10^3/\mu\text{L}$)	8,78 ± 0,58	6,27 ± 0,35**	6,18 ± 1,64**	6,32 ± 0,06**
Lymphocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	1,56 ± 0,08	1,27 ± 0,06*	1,20 ± 0,07*	1,36 ± 0,07*
Monocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	1,90 ± 0,09	0,99 ± 0,06*	0,89 ± 0,08*	0,88 ± 0,06**
Granulocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	4,76 ± 0,16	2,72 ± 0,28*	2,70 ± 0,24*	2,76 ± 0,08*
Globules rouges ($10^6/\mu\text{L}$)	6,96 ± 0,07	9,76 ± 0,43**	10,33 ± 0,31***	7,53 ± 0,29
Hémoglobine (g/dL)	10,40 ± 0,69	11,48 ± 0,48*	11,74 ± 0,47*	11,12 ± 0,39
Hématocrites (%)	39,38 ± 0,64	44,68 ± 0,91	47,88 ± 1,63	39,68 ± 1,02
Plaquettes sanguines ($10^3/\mu\text{L}$)	4,06 ± 0,39	3,22 ± 0,38*	3,20 ± 0,20*	3,28 ± 0,69*

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM, n=5. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$, différence significative par rapport au témoin négatif. AF=*Albizia ferruginea*.

III-1-4-2-Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur l'inflammation subchronique induite par le formaline

III-1-4-2-1-Effets sur l'inflammation de la patte droite

Dans le test au formaline, une nette augmentation du volume de la patte injectée a été observée dans le groupe témoin négatif avec un volume maximal de $5,01 \pm 0,06$ mL, au cinquième jour. Il a été observé une baisse significative ($p < 0,01$) du volume de la patte arrière droit dans le groupe traité à l'extrait aqueux à la dose 200 mg/kg par rapport au groupe témoin négatif à partir du 3^{ème} jour. Cette baisse de l'œdème ($p < 0,01$) s'est poursuivie jusqu'au 10^{ème} jour. Une inhibition maximale de l'œdème de 67,05% par rapport au témoin négatif a été observée au 6^{ème} jour. Le diclofénac (4 mg/kg) a induit une réduction maximale de l'œdème de 72,02% au 6^{ème} jour (Figure 27).

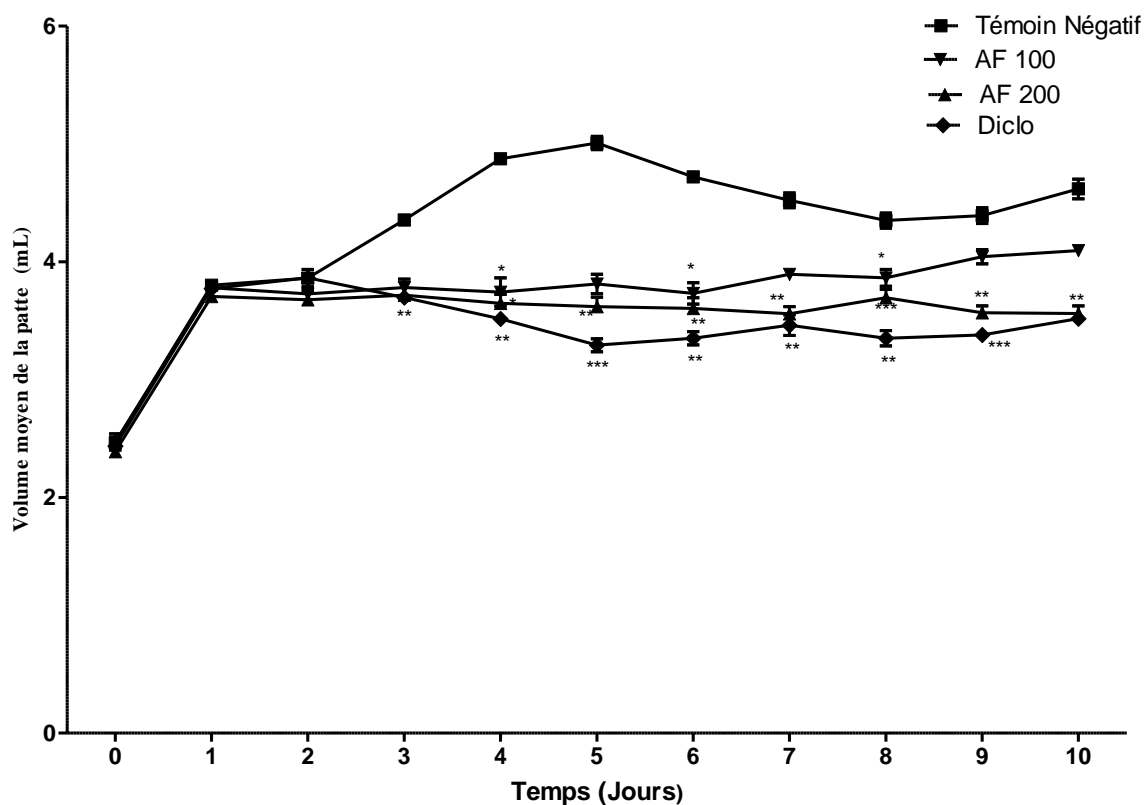


Figure 27 : Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur l'œdème induit par la formaline pendant 10 jours sur la patte droite.

Chaque valeur représente le volume moyen de l'œdème \pm ESM, $n=5$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; différence significative par rapport au groupe témoin négatif. AF = *Albizia ferruginea*, Diclo = Diclofenac.

III-1-4-2-2-Effets sur l'inflammation de la patte contrelatérale

Les résultats mentionnés dans le tableau XXVII montrent les effets de *Albizia ferruginea* sur l'œdème de la patte arrière gauche après injection de formaline (0,1 mL, à 2%) sous l'aponévrose plantaire de la patte droite chez le rat. Les effets de l'extrait aqueux à la dose de 100 et de 200 mg/kg ont été significatifs ($p < 0,05$) dès le deuxième jour du traitement en comparaison aux animaux du groupe contrôle négatif. Le pourcentage d'inhibition maximale de l'œdème provoqué par l'extrait à la dose de 200 mg/kg était de 67,05% au sixième jour. Le diclofénac, utilisée comme substance de référence, à la dose de 4 mg/kg, dans les mêmes conditions que l'extrait aqueux a provoqué également une inhibition maximum de l'œdème de 72,02% au sixième jour.

Tableau XXVII : Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur l'œdème induit par le formaline pendant 10 jours sur la patte contrelatérale.

Traitements	Doses (mg/kg)	Volume moyen de l'œdème ±ESM (mL) (Pourcentage d'inhibition)								
		J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
contrôle	10 mL/kg	1,24 ± 0,01	1,35 ± 0,01	1,44 ± 0,02	1,55 ± 0,02	1,87 ± 0,10	1,93 ± 0,03	1,88 ± 0,02	1,86±0,01	1,86 ± 0,02
<i>Albizia ferruginea</i> (aqueux)	100	1,09 ± 0,03 (28,42)	1,11 ± 0,02* (37,90)	1,16 ± 0,02 (38,44)	1,16 ± 0,01* (45,93)	1,28 ± 0,03* (50,33)	1,34 ± 0,02* (47,94)	1,30 ± 0,02* (49,02)	1,28 ± 0,02 (50,08)	1,29 ± 0,03** (49,33)
	200	1,03 ± 0,01 (31,92)	1,03 ± 0,01* (42,86)	1,06 ± 0,01* (45,71)	1,06 ± 0,03* (52,71)	1,04 ± 0,01** (67,05)	1,19 ± 0,09* (56,01)	1,23 ± 0,01* (51,80)	1,22 ± 0,02* (51,75)	1,19 ± 0,02** (54,34)
Diclofénac	4	1,03 ± 0,01** (42,80)	1,01 ± 0,02** (56,55)	1,03 ± 0,01** (58,70)	1,02 ± 0,01** (64,93)	1,05 ± 0,01** (72,02)	1,19 ± 0,02** (62,02)	1,18 ± 0,02** (61,80)	1,17 ± 0,03** (61,44)	1,19 ± 0,02** (59,36)

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM, n=5 ; Les valeurs entre parenthèses représentent le pourcentage d'inhibition, **p < 0,01, *p < 0,05, différence significative par rapport au groupe témoin négatif.

III-1-4-2-3-Effets de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *A. ferruginea* sur la variation du poids corporel des rats

Les résultats du tableau XXVIII montrent que le poids corporel des animaux contrôle recevant de l'eau distillée est passé de $204,20 \pm 0,60$ g à $211,40 \pm 0,40$ g, soit une variation de du poids corporel 3,41%. A la fin de la période expérimentale de 10 jours la variation du poids corporel du groupe traité au formaldéhyde était de 1,27% par rapport au poids initial. Il n'a pas été observé par rapport au contrôle de modification significative du poids corporel dans les différents groupes traités à l'extrait de *Albizia ferruginea*. Le diclofénac à la dose de 4 mg/kg n'a pas provoqué de modification significative de la masse corporelle par rapport au groupe contrôle.

Tableau XXVIII : Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur la masse corporelle des rats.

Traitements	Dose (mg/kg)	Masse corporelle moyenne (g) \pm ESM		% de variation du poids corporel
		Initial	Final	
Eau distillée	10 mL/kg	$204,20 \pm 0,60$	$211,40 \pm 0,40$	3,41
Témoin négatif	-	$203,90 \pm 0,70$	$206,50 \pm 0,50$	1,25**
<i>Albizia ferruginea</i>	100	$204,20 \pm 0,30$	$209,60 \pm 0,80$	2,70
	200	$204,00 \pm 0,60$	$210,80 \pm 0,30$	3,40
Diclofenac	4	$204,30 \pm 0,60$	$210,7 \pm 0,20$	3,12

Chaque valeur représente la moyenne \pm ESM, n=5 ; **p <0,01, différence significative par rapport au groupe contrôle.

III-1-4-2-4-Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur le poids relatif de quelques organes

Il n'a pas été observé au terme de la période expérimentale une variation significative du poids relatif de différents organes par rapport au contrôle et témoin négatif (Figure 28).

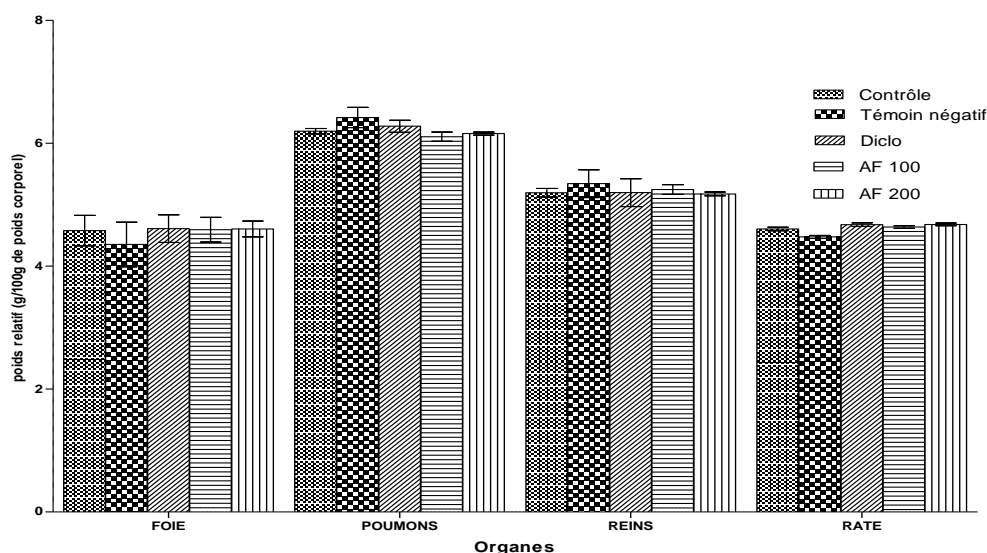


Figure 28 : Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur le poids relatif de quelques organes.

AF = *Albizia ferruginea*, Diclo = Diclofenac. Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, n=5.

III-1-5-Activité de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur l'inflammation chronique induite par l'Adjuvant Complet de Freund

L'injection de l'Adjuvant Complet de Freund (ACF) sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure droite de rat a provoqué une inflammation de la patte droite qui s'est propagé sur la patte latérale gauche.

III-1-5-1-Effets sur la patte droite

L'injection de l'ACF (0,1 mL) a induit une augmentation maximale de l'œdème au niveau de la patte droite du rat de $3,20 \pm 0,04$ mL au bout du quinzième jour. L'extrait aqueux de *A. ferruginea* (100 et 200 mg/kg) administré aux animaux à partir du 9^{ème} jour a réduit significativement ($p < 0,01$) l'œdème de la patte droite avec, respectivement, une inhibition maximale de 36,64% et de 47,40% au 17^{ème} jour comparés au groupe arthritique (Tableau XXIX). La dose de 200 mg/kg de *Albizia ferruginea* a inhibé significativement l'œdème de la patte droite pendant toute la période de traitement. Le diclofénac à la dose de 4 mg/kg a inhibé de façon significative l'inflammation chronique induite par l'Adjuvant Complet de Freund avec un effet maximum de 69,98% au quinzième jour.

III-1-5-2-Effets sur la patte gauche

Il a été observé une inflammation de la patte contrelatérale de rat (patte gauche) après l'injection de l'Adjuvant Complet de Freund sous l'aponévrose plantaire de la patte droite chez le rat. Le volume moyen maximal de l'œdème ($0,86 \pm 0,11$ mL) a été observé au 17^{ème}

jour (Tableau XXX). L'extrait aqueux à la dose de 100 et de 200 mg/kg a entraîné une inhibition de l'œdème durant tout le traitement. L'extrait à la dose de 200 mg/kg a provoqué une inhibition maximale et significative ($p < 0,01$) de l'œdème de la patte controlatérale de 36,16% au dix-septième jour. Le diclofénac à la dose de 4 mg/kg a inhibé de façon significative l'augmentation du volume de l'œdème dès le neuvième jour et a présenté un pourcentage d'inhibition maximal de 66,49% ($p < 0,01$) au dix-septième jour.

Tableau XXIX : Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur l'œdème de la patte droite induit par l'Adjuvant Complet de Freund.

Traitements	Doses (mg/kg)	Volume moyen de l'œdème ±ESM (mL)						
		(Pourcentage d'inhibition)						
		J9	J11	J13	J15	J17	J19	J21
Contrôle	-	0,06±0,01	0,07±0,01	0,08±0,01	0,09±0,01	0,10±0,01	0,12±0,01	0,14±0,01
Témoin négatif	-	3,06±0,03##	3,07±0,03##	3,10±0,04##	3,20 ± 0,04###	3,19±0,11##	3,07±0,04##	3,02±0,10##
<i>Albizia ferruginea</i>	100	2,78±0,03## (15,16)	2,79±0,03##* (32,82)	2,78±0,01## (20,88)	3,00 ± 0,02##* (35,81)	2,98±0,02##* (36,64)	2,88±0,01## (25,46)	2,76±0,01## (27,29)
	200	2,60±0,01#* (33,71)	2,67±0,04##** (44,44)	2,66±0,02#* (33,13)	2,90 ± 0,03###** (44,02)	2,85±0,04###** (47,40)	2,75±0,01#* (37,56)	2,65±0,05#* (38,27)
Diclofénac	4	2,44±0,01###** (50,58)	2,57±0,02###** (54,36)	2,46±0,01###** (53,81)	2,60 ± 0,03###** (69,98)	2,60±0,03###** (69,08)	2,50±0,02###** (61,77)	2,42±0,02###** (61,60)

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM, n=5 ; #p <0.05, ##p <0.001, différence significative par rapport au groupe contrôle normal, *p< 0,05, **p< 0,01, différence significative par rapport au groupe témoin négatif. Les valeurs entre parenthèses représentent le pourcentage d'inhibition.

Tableau XXX : Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur l'œdème de la patte gauche après injection de l'Adjuvant Complet de Freund sous la l'aponévrose plantaire de la patte droite.

Traitements	Doses (mg/kg)	Volume moyen de l'œdème ±ESM (mL)						
		(Pourcentage d'inhibition)						
		J9	J11	J13	J15	J17	J19	J21
Contrôle	-	0,07±0,01	0,07±0,01	0,08±0,01	0,09± 0,05	0,10±0,01	0,12±0,01	0,14±0,04
Témoin négatif	-	0,66±0,03##	0,72±0,05##	0,69±0,03##	0,79±0,10##	0,86±0,11##	0,77±0,10##	0,76±0,10##
<i>Albizia ferruginea</i>	100	0,39±0,12 (08,94)	0,45±0,02 (09,40)	0,41±0,02 (09,70)	0,52 ± 0,03 (13,06)	0,58±0,02 (19,27)	0,50±0,02 (12,69)	0,48±0,02 (11,84)
	200	0,36±0,02 (12,54)	0,36±0,03 (21,10)	0,37±0,01 (14,95)	0,40 ± 0,05## (27,78)	0,43±0,01## (36,16)	0,46±0,02 (17,61)	0,44±0,02 (17,39)
Diclofénac	4	0,27±0,04###** (55,44)	0,20±0,02###** (57,87)	0,16±0,02###** (58,68)	0,12 ± 0,03###** (62,04)	0,18±0,04###** (66,49)	0,20±0,03###** (59,84)	0,19±0,02###** (55,22)

Chaque valeur représente la moyenne ± ESM, n=5 ; #p <0,05, ##p <0,01, différence significative par rapport au groupe contrôle normal, *p< 0,05, **p< 0,01, différence significative par rapport au groupe témoin négatif. Les valeurs entre parenthèses représentent le pourcentage d'inhibition.

III-1-5-3-Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur le poids corporel des rats

Le poids corporel moyen des rats contrôle normal est passé de $205,70 \pm 0,17$ g à $234,61 \pm 1,17$ g, soit un gain de 28,91 g (Tableau XXXI). Dans les groupes traités à l'extrait aqueux, aux doses de 100 et de 200 mg/kg le gain de poids était respectivement de 22,26 g et de 25,85 g. Le pourcentage de variation du poids corporel était de 8,76% dans le lot traité au diclofénac pour un gain pondéral de 19,72 g.

Tableau XXXI : Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur le poids corporel des rats.

Traitements	Dose (mg/kg)	Poids corporel moyen \pm ESM(g)		% de variation du poids corporel
		Initial	Final	
Contrôle Normal	10 mL/kg	$205,70 \pm 0,17$	$234,61 \pm 1,17$	14,04
Témoin négatif	10 mL/kg	$205,64 \pm 1,37$	$218,78 \pm 2,47^{##}$	6,37
<i>Albizia ferruginea</i>	100	$205,78 \pm 0,40$	$228,04 \pm 2,39^*$	10,84
	200	$205,32 \pm 0,37$	$231,17 \pm 0,50^*$	12,40
Diclofénac	4	$205,44 \pm 0,91$	$225,16 \pm 1,19^{##}$	8,76

Chaque valeur représente la moyenne \pm ESM, n=5 ; Les valeurs entre parenthèses représentent le pourcentage de variation, n = 5; #p <0,05, ##p <0,01, différence significative par rapport au groupe contrôle normal.*p <0,05, différence significative par rapport au groupe témoin négatif.

III-1-5-4-Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur le poids relatif de quelques des organes

Il n'a pas été observé au terme de la période expérimentale une variation significative du poids relatif de différents organes par rapport au contrôle et témoin négatif (Figure 29).

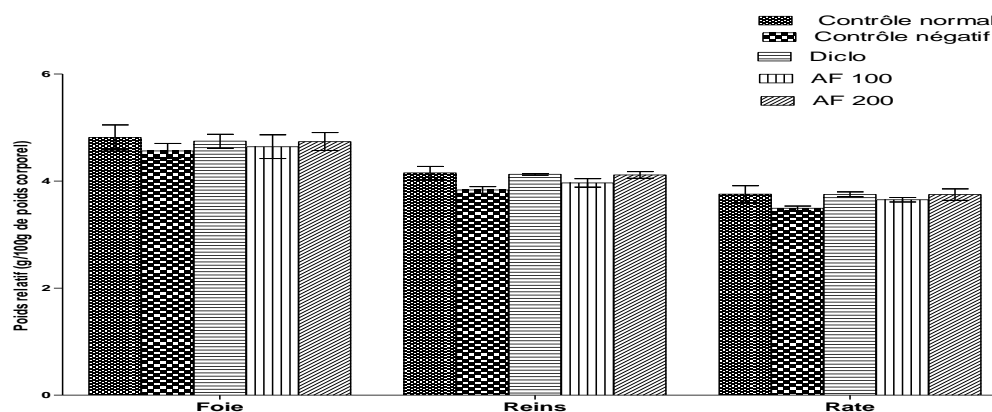


Figure 29 : Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur le poids relatif de quelques organes des rats.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, n=5. AF = *Albizia ferruginea*, Diclo = Diclofenac.

III-1-5-5-Effets de l'extrait aqueux des écorces de tronc de *A. ferruginea* sur quelques paramètres hématologiques

Le tableau XXXII montre les effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur quelques paramètres hématologiques. L'analyse des paramètres hématologiques a montré une augmentation du taux de globules blancs ($p < 0,01$) et une baisse significative du taux de globules rouges ($p < 0,05$), de l'hémoglobine ($p < 0,05$) et de plaquettes chez le témoin négatif. A la dose de 100 mg/kg le taux de globules blancs et de lymphocytes a diminué significativement de 23,42% et de 12,18% respectivement par rapport au témoin négatif. Le taux de globules rouges a augmenté significativement de 31,15% ($p < 0,05$) par rapport au témoin négatif. Il n'a pas été observé par rapport au contrôle normal une variation significative des paramètres hématologiques chez les rats traités à l'extrait de plante. Chez les témoins positifs traités au diclofénac, il a été observée une hausse significative du taux de granulocytes par rapport au contrôle normal de 11,46% ($p < 0,05$) et de 18,32% par rapport au témoin négatif.

Tableau XXXII : Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur quelques paramètres hématologiques

Paramètres mesurés (unités)	Normal	Témoin négatif	<i>Albizia ferruginea</i> (mg/kg)		Diclofénac (mg/kg)
			100	200	
GB ($10^3/L$)	6,60 ± 0,62	8,88 ± 0,04 ^{##}	6,80 ± 0,34*	6,72 ± 0,26	6,72 ± 0,33
LYMP ($10^3/L$)	1,45 ± 0,21	1,97 ± 0,02	1,73 ± 1,81*	1,57 ± 0,36	1,47 ± 0,29
GR ($10^6/L$)	8,77 ± 0,16	6,39 ± 0,17 [#]	8,38 ± 0,35*	8,69 ± 0,25	7,62 ± 0,44
GRN ($10^3/L$)	4,80 ± 0,43	6,55 ± 0,40	5,01 ± 0,42	5,12 ± 0,40	5,35 ± 0,49*
MID ($10^3/L$)	0,24 ± 0,02	0,19 ± 0,03	0,22 ± 0,05	0,22 ± 0,04	0,19 ± 0,04
Hgb (g/dL)	12,35 ± 0,79	10,96 ± 0,51 [#]	11,48 ± 0,65	11,55 ± 0,19	11,14 ± 0,74
HCT (%)	38,11 ± 0,53	43,32 ± 0,63	40,66 ± 0,51	40,89 ± 0,68	40,21 ± 0,51
CCMH (g/dL)	24,5 ± 0,45	21,51 ± 0,54	23,62 ± 0,52	23,79 ± 0,69	23,27 ± 0,56
TCMH (pg)	22,56 ± 0,59	24,76 ± 0,68	23,06 ± 0,56	23,32 ± 0,66	23,46 ± 0,70
Pla ($10^3/\mu L$)	4,79 ± 0,75	3,46 ± 0,47 ^{##}	4,52 ± 0,55	4,66 ± 27,67	4,26 ± 27,48

Les valeurs représentent la moyenne ± ESM ; n=5 ; *p < 0,05, ^{##}p < 0,01, différence significative par rapport au groupe normal, *p < 0,05, significativité croissant par rapport au groupe contrôle, GB= Globules blancs, LYMP=Lymphocytes ; GR = Globules rouges ; GRN= Granulocytes ; MID= ; HCT = Hématocrites ; Hgb = Hémoglobine ; VCM=Volume Corpusculaire Moyen ; TCMH = Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine ; CCMH = Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine ; Pla=Plaquettes.

III-1-5-6-Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur quelques marqueurs du stress oxydant dans l'inflammation chronique

III-1-5-6-1-Effets de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* sur le taux de malondialdéhyde

La figure 30 montre les effets de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* sur le taux de malondialdéhyde (MDA) dans le foie, le rein et la rate des animaux. Le taux de MDA a augmenté significativement de 64,40% dans le foie, de 49,73% dans les reins et de 33,78% dans la rate des animaux témoins négatifs par rapport au contrôle normal. L'administration de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* a provoqué une réduction significative du taux de MDA dans ces différents tissus. L'extrait aqueux de *A. ferruginea* (200 mg/kg) a réduit le taux de MDA de 59,37%, 53,50% et de 27,88% ($p < 0,05$), respectivement dans le foie, le rein et la rate comparé au groupe des animaux témoins. Le diclofénac à la dose de 4 mg/kg a provoqué une diminution significative du taux de MDA de 56,18%, 51,07% ($p < 0,01$) et de 33,88% ($p < 0,05$) respectivement dans le foie, le rein et la rate, comparé au témoin négatif.

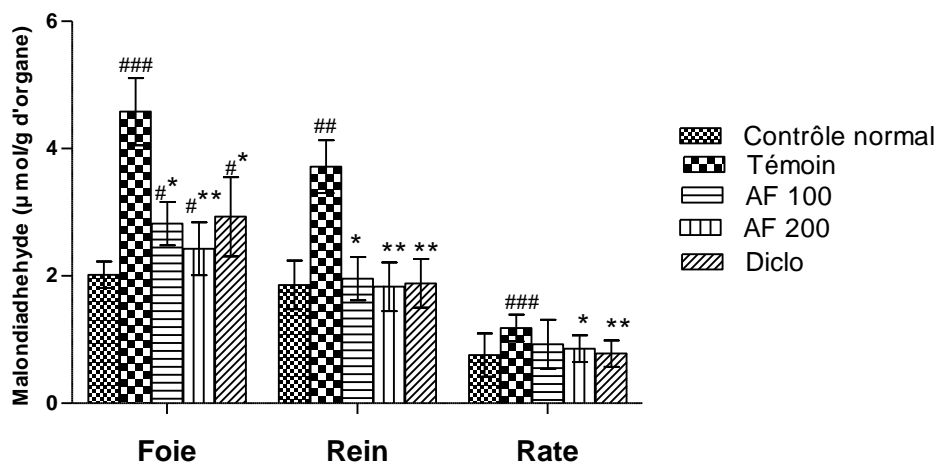


Figure 30: Effets de l'extrait aqueux sur le taux de malondialdéhyde chez les rats traités à l'Adjuvant Complet Freund.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n=5$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,01$, différence significative par rapport au contrôle normal, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, différence significative par rapport au contrôle arthritique. AF=*Albizia ferruginea*, Diclo= Diclofenac, Témoin = contrôle arthritique.

III-1-5-6-2-Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur le taux de glutathion réduit

Il ressort de la figure 31 que l'administration de l'Adjuvant Complet de Freund (ACF) a entraînée après 21 jours une réduction significative du taux de glutathion dans le foie, le rein et la rate respectivement de 65,92%, 50,16% et de 23,25%, chez les animaux témoins,

comparativement au contrôle normal. Le taux de glutathion chez les animaux traités à l'extrait aqueux de *A. ferruginea* (200 mg/kg) a augmenté significativement de 50% dans le foie, de 43,64% dans le rein et de 28,51% dans la rate comparé aux animaux témoins négatif. Le diclofénac à la dose de 4 mg/kg a également entraîné une augmentation du taux de glutathion dans ces organes respectivement de 48,08%, 40,35%, 25,22%.

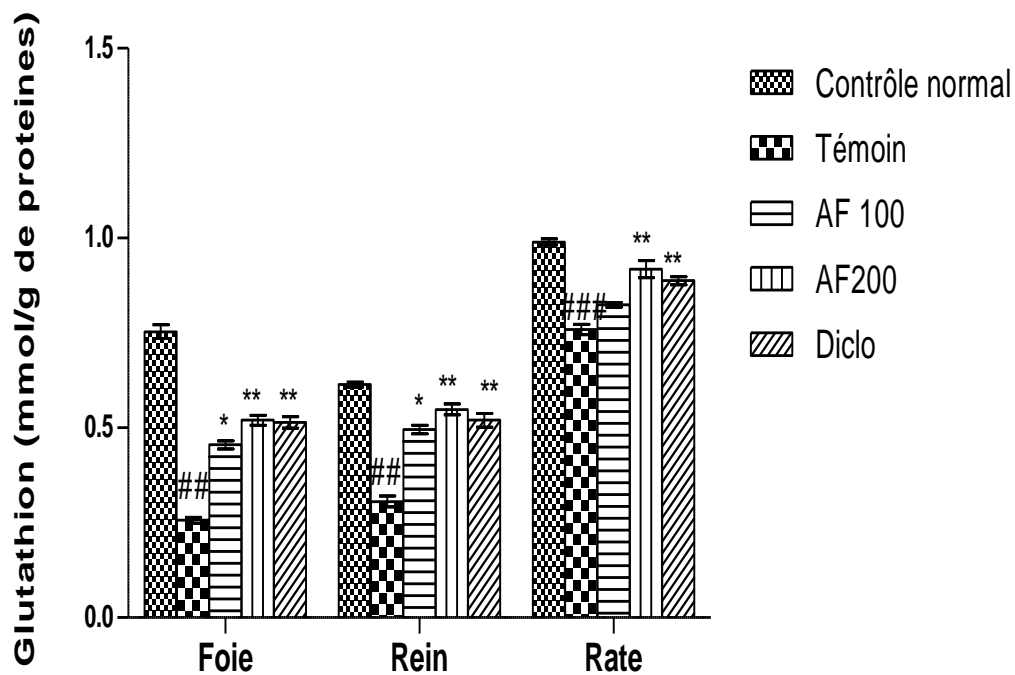


Figure 31 : Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur le taux de glutathion réduit chez les rats traités à l'Adjuvant Complet de Freund.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, n=5, ###p <0,01,####p <0,001, différence significative par rapport aux contrôle normal, *p <0,05, **p<0,01, différence significative par rapport au contrôle arthritique. AF = *Albizia ferruginea*, Diclo= Diclofenac, Témoin = contrôle arthritique.

III-1-5-6-3-Effets de l'extrait aqueux sur l'activité de la catalase

La figure 32 montre les effets de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* sur l'activité de la catalase. L'activité de la catalase a baissé significativement dans tous les tissus des animaux traités avec l'ACF comparativement au groupe contrôle normal. Le traitement à l'extrait aqueux de *A. ferruginea* a significativement augmenté l'activité de la catalase à toutes les doses. A la dose de 200 mg/kg par exemple, il a été observé une augmentation de l'activité de la catalase de 40,94% dans le foie, de 42,03% dans le rein et de 35,29% dans la rate comparativement au témoin négatif. Le diclofénac à la dose de 4 mg/kg a entraîné une

augmentation de l'activité de la catalase de 44,11%, 41,17% et 33,63%, respectivement dans le foie, les reins et la rate comparé aux animaux témoins négatifs.

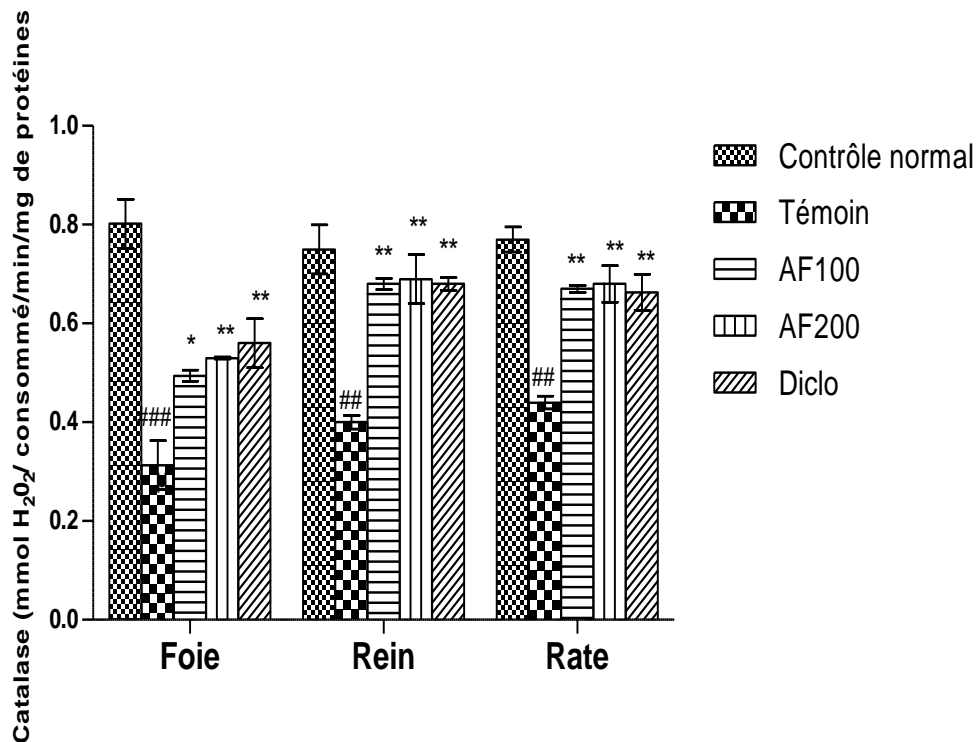


Figure 32: Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur le taux de catalase chez les rats traités à l'Adjuvant Complet de Freund.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, n=5, ###p <0,01, ###p <0,001, différence significative par rapport aux contrôle normal, *p <0,05, **p <0,01, différence significative par rapport au contrôle arthritique. AF = *Albizia ferruginea*, Diclo= Diclofenac, Témoin = contrôle arthritique.

III-1-5-6-4-Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur l'activité de la superoxyde dismutase

La figure 33 montre les effets de *A. ferruginea* sur l'activité du superoxyde dismutase (SOD). Chez les animaux traités uniquement à l'ACF, l'activité de la SOD a diminué significativement dans les différents organes comparé au groupe contrôle normal. L'administration de l'extrait aqueux aux doses de 100 et de 200 mg/kg, a causé une augmentation de l'activité de la SOD dans tous les organes. Dans le foie, le rein et la rate, l'activité de la SOD a augmenté respectivement de 42,72%, 60,51 ($p < 0,01$) % et 30,86%, comparativement au témoin négatif. Le diclofénac a augmenté significativement l'activité de la superoxyde dismutase dans ces organes respectivement de 43,36%, 63,31% ($p < 0,01$) et 33,15% comparativement aux animaux témoins négatifs.

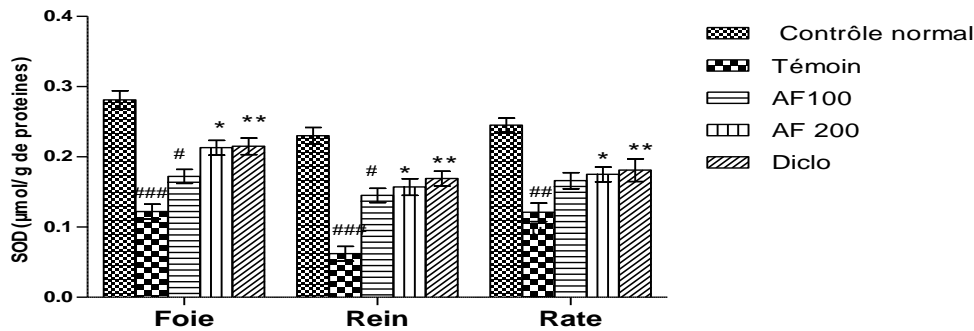


Figure 33: Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur l'activité de la superoxyde dismutase chez les rats traités à l'Adjuvant Complet de Freund.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, n=5, n=5, ##p < 0,01, ###p < 0,001, différence significative par rapport aux contrôle normal, *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, différence significative par rapport au contrôle arthritique. AF = *Albizia ferruginea*, Diclo= Diclofenac, Témoin = contrôle arthritique.

III-1-5-6-5-Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur le taux de nitrites sérique

La figure 34 montre les effets de *A. ferruginea* sur le taux de nitrites dans le sérum. Chez les animaux traités uniquement à l'adjuvant complet de Freund, le taux de nitrites a augmenté significativement de 43,93% dans le sérum comparé au contrôle normal. Chez les animaux traités à l'extrait aqueux aux doses de 100 et 200 mg/kg, il a été observé une diminution significative du taux de nitrites par rapport au témoin négatif. Cette diminution était de 36,79% et de 39,15%, respectivement aux doses de 100 et 200 mg/kg comparé au témoin négatif. Le diclofénac a diminué significativement ($p < 0,05$) le taux de nitrites de 29,24% par rapport au témoin négatif.

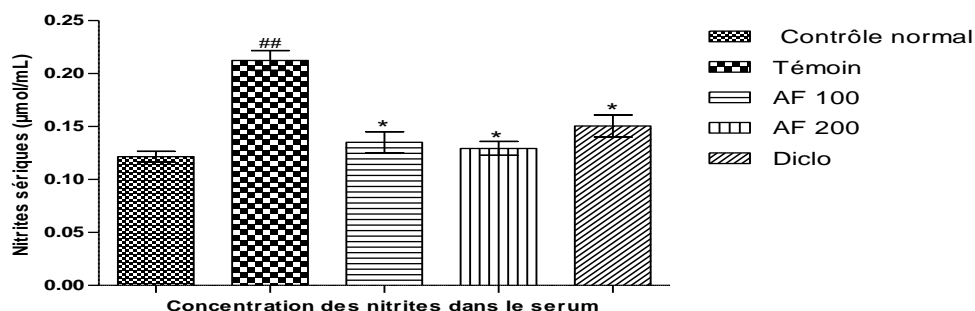


Figure 34: Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur le taux de nitrites

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, n=5, ##p < 0,01, différence significative par rapport aux contrôle normal, *p < 0,05, différence significative par rapport au contrôle arthritique. AF = *Albizia ferruginea*, Diclo= Diclofenac, Témoin = contrôle arthritique.

III-1-5-6-6-Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur le taux de nitrites dans les organes

La figure 35 montre les effets de *A. ferruginea* sur le taux de nitrites dans les organes investigués. L'induction de l'arthrite par administration de l'Adjuvant Complet de Freund a entraîné une augmentation significative du taux de nitrites dans le foie de 49,13%, le rein de 38,66% et la rate de 44,18% comparativement au groupe contrôle normal. L'administration de l'extrait aqueux (200 mg/kg) de *A. ferruginea* a entraîné une diminution du taux de nitrites au niveau du foie, du rein et de la rate respectivement de 50,51%, 28,48% et 34,33%, comparé au témoin négatif. Le diclofénac à la dose de 4 mg/kg a également diminué significativement le taux de nitrites dans ces organes de 53,35%, 30,81% et 38,24%, respectivement dans le foie, le rein et la rate comparativement au témoin négatif.

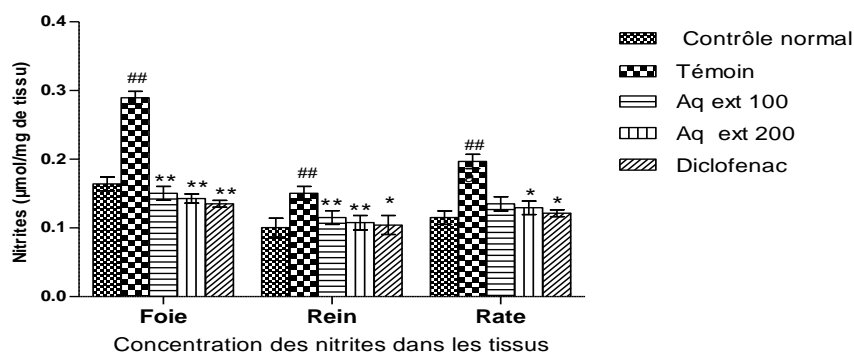


Figure 35 : Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur le taux de nitrites dans les tissus chez les rats traités à l'Adjuvant Complet de Freund.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, n=5, n=5, ##p <0,01,###p<0,001 différence significative par rapport aux contrôle normal, *p<0,05, **p<0,01, ***p <0,001, différence significative par rapport au contrôle arthritique. AF = *Albizia ferruginea*, normal = contrôle normal, Diclo= Diclofénac, Témoin = contrôle arthritique.

III-1-5-6-7-Effets de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* sur le taux de protéines tissulaire

La figure 31 montre les effets de *A. ferruginea* sur le taux de protéines dans les organes (foie, rein et rate). Chez les animaux traités uniquement à l'adjuvant complet de Freund, le taux de protéines a augmenté dans le foie, au niveau rénal et dans la rate. Il a été observé une augmentation de 68,81% dans le foie, de 58,72% dans le rein et de 52,52% dans la rate par rapport aux animaux du groupe contrôle. Chez les animaux traités à l'extrait de plante, les doses de 100 et de 200 mg/kg ont entraîné une réduction significative du taux de protéines dans ces organes comparativement aux animaux du groupe témoin négatif. Le traitement avec le diclofénac à la dose de 4 mg/kg a normalisé le taux de protéines totales dans tous les organes.

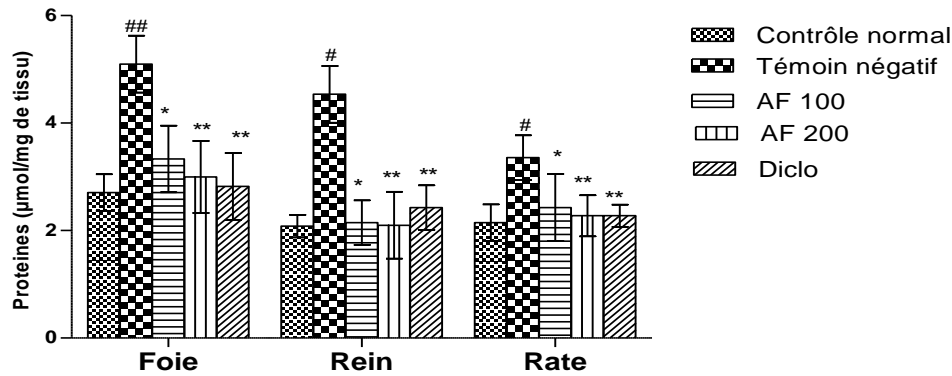
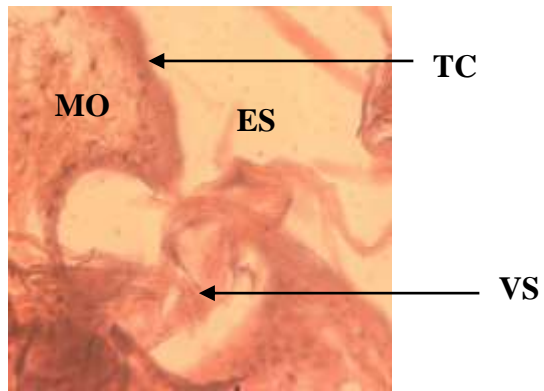


Figure 36 : Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur la concentration des protéines tissulaire chez les rats traités à l'Adjuvant Complet de Freund.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n=5$, [#] $p<0,05$, ^{##} $p<0,01$ différence significative par rapport aux contrôle normal, ^{*} $p<0,05$, ^{**} $p<0,01$, différence significative par rapport au contrôle arthritique. AF = *Albizia ferruginea*, Diclo= Diclofenac, Témoin négatif = contrôle arthritique.

III-1-5-7-Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur les altérations articulaires

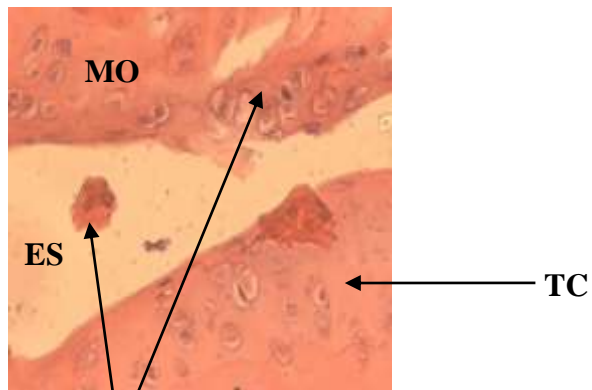
La figure 32 montre la photographie des coupes de l'articulation des rats témoins normaux (A) des témoins négatifs (B) et des animaux traités à l'extrait de plante (C) ou au diclofénac (D). L'analyse histologique de la coupe de l'articulation de la patte des animaux traités à l'ACF a montré une infiltration des leucocytes. L'architecture de l'articulation chez les animaux traités aux différentes doses de l'extrait aqueux des écorces de *A. ferruginea* était proche de celle des témoins normaux (C). Chez le témoin normal, l'architecture de l'articulation montre un espace synovial (ES), une matrice osseuse (MO), un tissu cartilagineux (TC) et des vaisseaux sanguins (VS) d'aspect normaux. Chez les animaux traités au diclofénac (D) une infiltration leucocytaire a été visible au niveau du tissu cartilagineux.



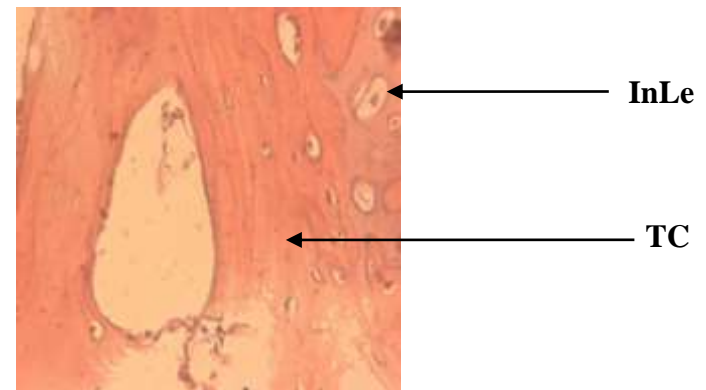
A : Normal



C : AF 200



B : Témoin



D : Diclo

Figure 37 : Photographies des coupes histologiques de l'articulation des rats normaux (A), (B) animaux traités à ACF, animaux traité à l'extrait de *A. feruginea* à la dose de 200 mg/kg (C), et au diclofénac (D) (HEx400).ES : Espace synoviale, InLe :infiltration des leucocytes, MO : Matrice osseuse,TC : Tissu cartilagineux, VS : vaisseaux sanguins

III-1-6-Activité de l'extrait aqueux des écorces du tronc de *A. ferruginea* sur l'hyperthermie induite par la levure de bière

Le tableau XXXIII montre les effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur la variation de la température corporelle induite par la levure de bière chez le rat. L'extrait aqueux a induit une diminution de la température corporelle de la première à la sixième heure, mais cette activité était significative uniquement à la quatrième heure. Le pourcentage d'inhibition à la 4ème heure était de 38,58 % la dose de 100 mg/kg et de 47,41% à la dose de 200 mg/kg. L'aspirine a induit par rapport au témoin négatif une diminution significative de la température rectale pendant toute la durée de l'expérimentation (6 heures). L'aspirine (100 mg/kg) a induit une inhibition maximale de l'hyperthermie de 66,66% à la deuxième heure.

Tableau XXXIII : Effets de l'extrait aqueux du tronc de *Albizia ferruginea* sur l'hyperthermie induite par la levure de bière.

Traitements	Doses (mg/kg)	Température rectale moyenne (Tm ± ESM) (°C)							
		Ti	T0h	T1h	T2h	T3h	T4h	T5h	T6h
Eau distillée	-	36,54 ± 0,05	38,12 ± 0,16	38,30 ± 0,21	38,30 ± 0,19	38,12 ± 0,21	38,38 ± 0,17	38,04 ± 0,15	38,24 ± 0,24
<i>Albizia ferruginea</i> (aqueux)	100	36,56 ± 0,08	37,48 ± 0,18	37,64 ± 0,25 (26,66)	37,62 ± 0,18 (30,00)	37,54 ± 0,14 (18,19)	37,28 ± 0,18*	37,48 ± 0,15 (22,23)	37,62 ± 0,03 (20,66)
	200	36,54 ± 0,06	37,10 ± 0,24	37,26 ± 0,37 (30,00)	37,24 ± 0,16 (33,33)	37,14 ± 0,17 (27,71)	37,58 ± 0,20*	37,18 ± 0,15 (34,58)	37,30 ± 0,16 (23,25)
Aspirine	100	36,52 ± 0,05	37,46 ± 0,16	37,34 ± 0,2* (46,66)	37,46 ± 0,1** (66,66)	37,28 ± 0,19** (65,81)	37,32 ± 0,22** (65,05)	37,32 ± 0,25* (51,64)	37,44 ± 0,19** (42,88)

Chaque valeur représente la température moyenne ± ESM, n=5 ; Les valeurs entre parenthèses représentent le pourcentage de réduction, *p<0,05, **p<0,01, différence significative par rapport au groupe témoin négatif. Ti : température initiale, To : température x h après administration de la levure de bière.

III-1-7-Toxicité de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea*

III-1-7-1-Toxicité aiguë

III-1-7-1-1-Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur les réactions comportementales des rats et le taux de morbidité

L'administration orale d'une dose unique de 2000 mg/kg de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* aux rats n'a provoqué aucune modification notable du comportement des animaux par rapport au groupe contrôle. A la dose de 5 g/kg, il a été observé une diminution de la locomotion (Tableau XXXIV). Aucun décès n'a été observé aux doses de 2000 et de 5000 mg/kg. La DL₅₀ de l'extrait a été estimée supérieur à 5g/kg selon le système général et harmonisé (SGH) de l'OCDE.

Tableau XXXIV : Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur les réactions comportementales des rats lors de la toxicité aiguë

Observations	Rats		
	Témoin	2000 mg/kg	5000 mg/kg
Salivation	A	A	A
Aspect des fèces	G	G	G
Aspect pelage	N	N	N
Locomotion	N	N	D
Sommeil	A	A	A
Coma	A	A	A

A= absent ; D=Diminué ; G : Granuleux ; N=normal. Ac : accéléré ; Sm : station mobile ; So : Sommeil ; n= 5.

III-1-7-1-2-Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur l'évolution pondérale, la prise alimentaire, la prise hydrique et le poids relatif de quelques organes

Le tableau XXXV et les figures 38 et 39 résument les effets de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* sur l'évolution pondérale, la prise alimentaire, la prise hydrique et le poids relatif des organes de détoxification (foie, reins et poumons). Il a été observé que l'administration d'une dose unique de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* (2 g/kg ou de 5 g/kg) n'a pas induit de modification significative de l'évolution pondérale et de la consommation alimentaire et hydrique chez les animaux. Au terme de la période expérimentale (14 jours), le poids relatif des différents organes (foie, poumons et reins) n'a pas varié significativement par rapport aux rats contrôles.

Tableau XXXV : Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur les consommations alimentaire et hydrique en essai aigu.

	Temps (Semaine)	Contrôle	2 g/kg	5 g/kg
Prise hydrique (mL/rat/jour)	1	24,4±1,5	27,5±2,1	28,6±1,1
	2	31,4±2,0	33,9±2,0	39,1±2,8
Prise alimentaire (g/rat /jour)	1	34,67±3,3	32,6±3,9	36,7±2,9
	2	40,6±1,6	39,7±1,6	38,33±1,54

Les valeurs représentent les moyennes ± ESM ; n=5.

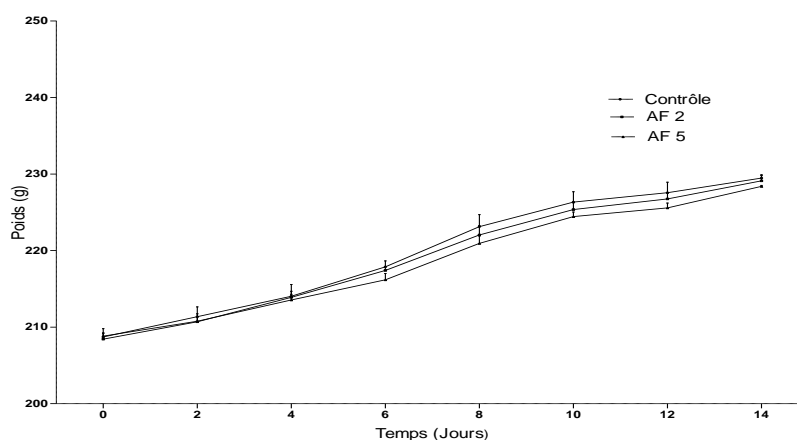


Figure 38 : Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur l'évolution pondérale des rats en essai aigu.

Chaque point représente le poids moyen ± ESM, n= 5 ; Chaque barre représente l'écart type de la moyenne de 5 animaux par groupe. AF= extrait aqueux de *Albizia ferruginea*, AF 2 = dose de 2 g/kg, AF 5= dose de 5 g/kg.

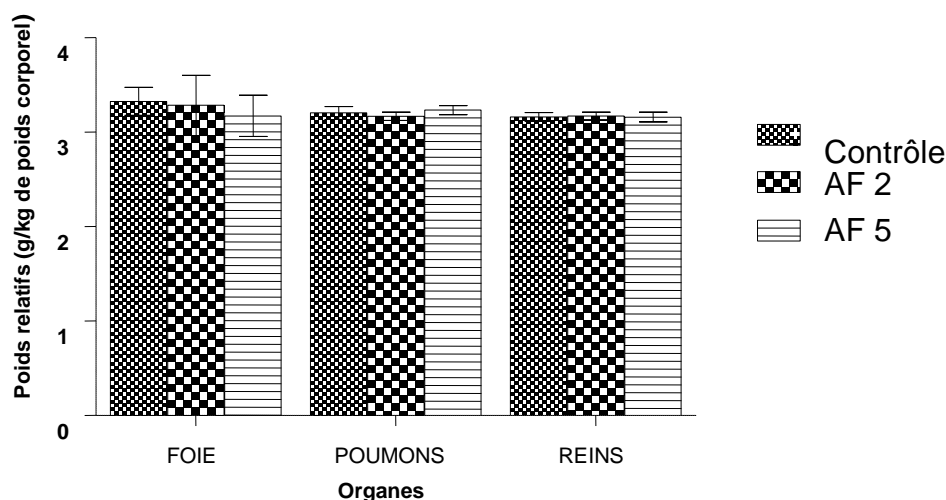


Figure 39 : Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur le poids relatif des organes de détoxification en essai aigu.

Chaque colonne représente le poids moyen ± ESM, n= 5 ; Chaque barre représente l'écart type de la moyenne de 5 animaux par groupe. AF= extrait aqueux de *Albizia ferruginea*, AF 2 = dose de 2 g/kg, AF 5= dose de 5 g/kg.

III-1-7-2-Toxicité subchronique de l'extrait aqueux de *Albizia ferrugineux*

III-1-7-2-1-Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur le taux de mortalité

L'administration quotidienne de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* aux doses de 200 ; 400 et 800 mg/kg chez les rats n'a pas provoqué de décès pendant toute la période expérimentale.

III-1-7-2-2-Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur le poids relatif de quelques organes

La figure 40 (a et b) présente les effets de l'extrait de *A. ferruginea* sur le poids relatif (g/kg de poids corporel) de quelques organes (cœur, foie, reins, rate, poumons). L'administration quotidienne de l'extrait aqueux n'a pas entraîné de variation significative du poids relatif des organes investigués par rapport aux témoins. Il n'a pas été observé de variation significative du poids relatif de ces organes chez les satellites traités.

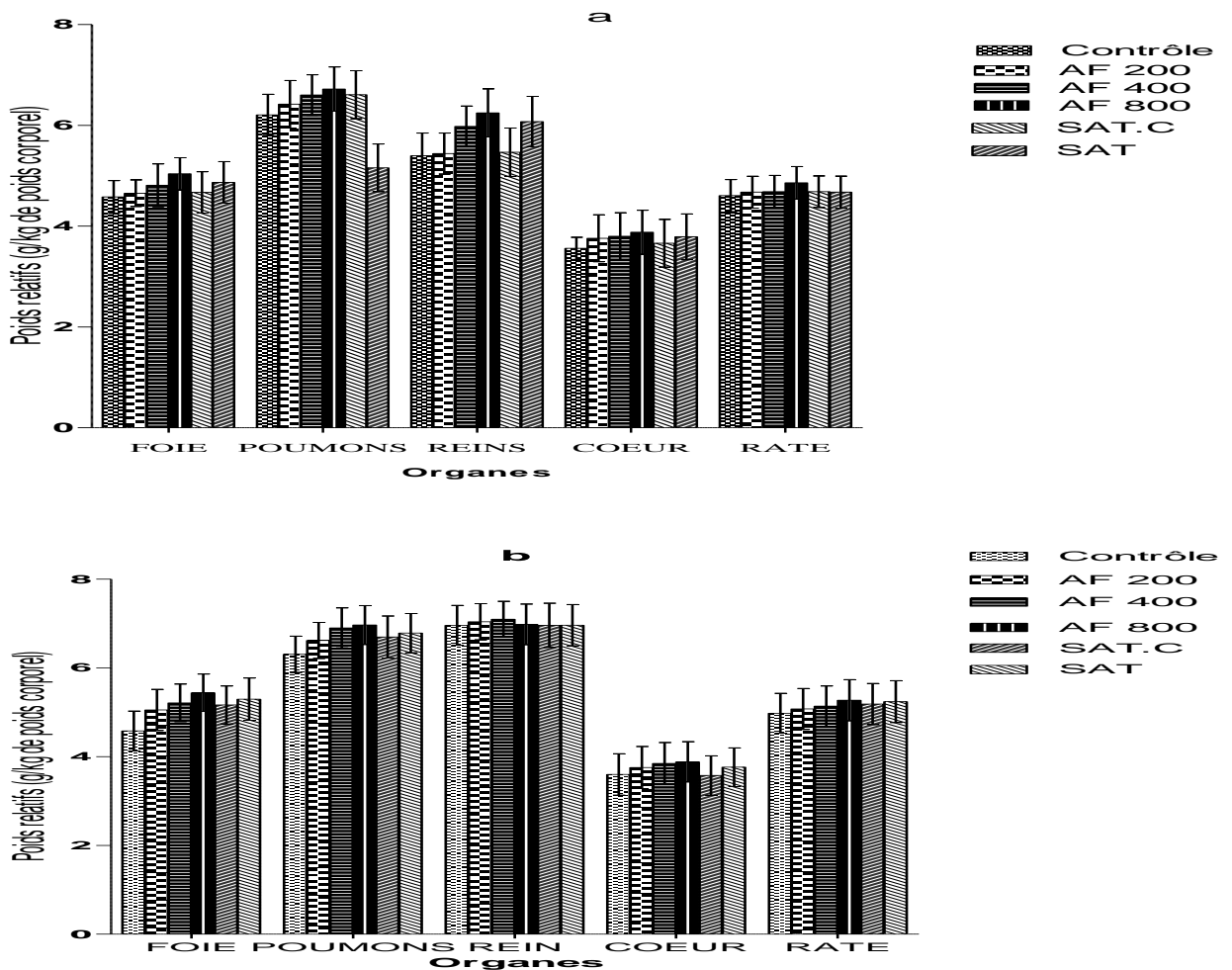


Figure 40: Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur le poids relatif de quelques organes des rats mâles (a) et femelles (b) en essai subaigu.

Chaque barre représente le poids moyen \pm ESM, n=5 ; AF= extrait aqueux de *Albizia ferruginea*, SAT =Satellite, SAT.C= Satellite contrôle. Satellite : Rats traités à l'extrait de plante (800 mg/kg) et laissés en observation sans traitement pendant 14 jrs. Satellite contrôle : Rats comparés aux rats du groupe Satellite.

III-1-7-2-3-Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur l'évolution pondérale

L'administration de l'extrait aqueux des écorces de *A. ferruginea* en dose quotidienne unique (200 ; 400 et 800 mg/kg) pendant 28 jours n'a entraîné par rapport aux groupes témoins aucune variation significative du poids corporel. L'évolution pondérale des animaux traités était comparable à celle des rats témoins (Figure 41 a, b).

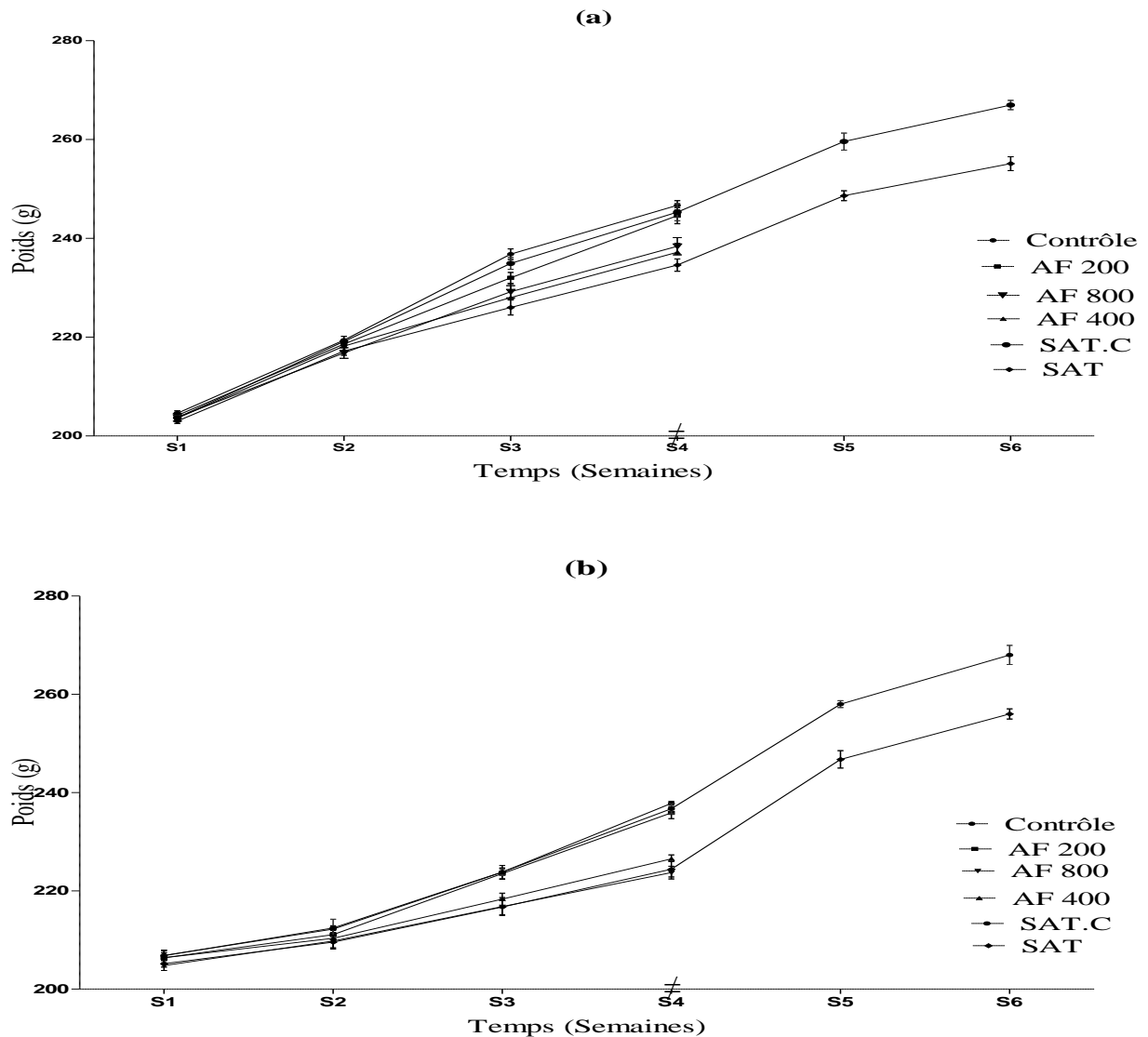


Figure 41: Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur l'évolution pondérale des rats mâles (a) et femelles (b) au cours de la toxicité subchronique

Chaque point représente le poids moyen \pm ESM, n=5 ; AF= extrait aqueux de *Albizia ferruginea*, SAT. =Satellite, SAT.C= Satellite contrôle ; \neq marque l'arrêt du traitement. Satellite : Rats traités à l'extrait de plante (800 mg/kg) et laissés en observation sans traitement pendant 14 jrs. Satellite contrôle : Rats comparés aux rats du groupe Satellite.

III-1-7-2-4-Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur quelques paramètres hématologiques chez les rats mâles et femelles

Le tableau XXXVI montre les effets de l'extrait aqueux des écorces de *A. ferruginea* sur quelques paramètres hématologiques. Chez les rats mâles traités aux doses de 200 et 400 mg/kg, il n'a pas été observé en comparaison aux animaux contrôles une variation significative des paramètres hématologiques investigués. A la dose de 800 mg/kg, les résultats montrent une hausse significative du taux de monocytes de 26,53%, de la teneur moyenne corpusculaire en hémoglobine (TCMH) de 18,18% et de la concentration corpusculaire en hémoglobine (CCMH) de 20,70% comparativement au contrôle. Ces différents paramètres n'ont pas subi des modifications significatives chez le satellite mâle traité à la dose de 800 mg/kg comparativement au lot satellite témoin.

Tableau XXXVI : Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur quelques paramètres hématologiques des rats mâles.

	Contrôle	200 mg/kg	400 mg/kg	800 mg/kg	Satellite Témoin	Satellite
Globules blancs ($10^6/\mu\text{L}$)	6,46±0,31	6,50 ± 0,46	6,56 ±0,31	6,62 ±0,54	6,53±0,28	6,60±0,67
Lymphocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	2,41±0,43	2,52±0,33	2,57±0,92	2,69±0,53	2,51±0,51	2,74±0,40
Monocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	0,98±0,02	0,94±0,17	0,96±0,25	1,24±0,29*	1,01±0,18	1,09±0,19
Granulocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	4,93±0,43	5,22±0,59	4,99±0,38	4,98±0,31	4,95±0,59	4,96±0,38
Globules rouges ($10^6/\mu\text{L}$)	6,67±0,24	6,75±0,23	6,69±0,26	6,83±0,24	6,71±0,30	6,76±0,26
HCT (%)	41,03±0,69	43,23±0,86	40,01±1,36	41,09±0,71	39,9±1,57	40,58±1,07
Hémoglobine (g/dL)	12,38±0,39	12,78±0,24	12,90±0,29	12,77±0,20	12,44±0,28	12,66±0,38
VCM (fL)	52,69±1,16	52,77±1,1	49,95±1,16	50,69±1,08	58,9±7,94	51,3±0,89
TCMH (pg)	16,06±0,37	16,16±0,37	16,71±0,43	18,98±0,62*	16,12±0,76	17,55±0,53
CCMH (g/dL)	30,23±0,88	31,25±0,78	33,44±0,80	36,49±0,72*	32,68±0,95	34,11±0,64
Plaquettes ($10^3/\mu\text{L}$)	428,24±12,43	427,23±16,15	427,81±12,59	414,21±29,03	429,24±5,99	420,24±13,01

Les valeurs représentent la moyenne ± ESM ; n=5, *p<0,05 indiquent le degré de significativité croissant par rapport au groupe contrôle. HCT=Hématocrites ; VCM=Volume Corpusculaire Moyen ; TCMH = Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine ; CCMH = Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

Les résultats du tableau XXXVII montrent chez les femelles que l'extrait de *A.ferruginea* n'a pas modifié significativement par rapport aux contrôles les paramètres hématologiques évalués dans cette étude.

Tableau XXXVII : Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur quelques paramètres hématologiques des rats femelles.

	Témoin	200 mg/kg	400 mg/kg	800 mg/kg	Satellite Témoin	Satellite
Globules blancs ($10^3/\mu\text{L}$)	4,85±0,69	5,76±0,35	5,05±0,73	5,09±0,31	4,84±0,38	4,97±0,81
Lymphocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	1,34±0,09	1,46±0,08	1,69±0,07	1,25±0,09	1,39±0,07	1,27±0,08
Monocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	0,83±0,52	0,81±0,74	0,89±0,45	0,88±0,26	0,85±0,13	0,86±0,25
Granulocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	3,86±0,05	3,74±0,03	3,88±0,03	4,07±0,04	3,87±0,02	3,90±0,03
Globules rouges ($10^6/\mu\text{L}$)	6,85±0,75	7,13±0,11	7,11±0,65	7,23±0,63	6,94±0,54	7,14±0,18
HCT (%)	36,7±1,69	40,1±0,88	42,79±1,09	44,02±0,76	38,0±0,75	42,89±1,17
HGB (g/dL)	11,96±0,57	12,17±0,62	13,18±0,77	13,21±0,52	12,2±0,65	12,6±0,61
VCM (fL)	54,4±0,75	54,5±0,56	51,4±0,83	53,6±0,84	53,30±0,94	52,4±0,43
TCMH (pg)	17,82±0,65	17,91±0,17	18,08±0,34	19,24±0,23	21,2±0,71	19,14±0,47
CCMH (g/dL)	30,79±0,75	30,88±0,47	31,89±0,56	31,78±0,53	31,90±0,55	36,58±0,82
Plaquettes ($10^3/\mu\text{L}$)	464,64±16,38	467,61±49,19	461,83±11,7	455,23±58,21	468,42±34,24	462,26±87,12

Les valeurs représentent la moyenne \pm ESM ; n=5. HCT = Hématocrite ; HGB = Hémoglobine ; VCM = Volume Corpusculaire Moyen ; TCMH = Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine ; CCMH = Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

III-1-7-2-5-Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur quelques paramètres biochimiques sériques

La forte dose de 800 mg/kg de l'extrait aqueux *A.ferruginea* induit au bout de 28 jours d'administration quotidienne une augmentation significative de l'activité de l'ALAT et de l'ASAT tant chez les rats mâles que les femelles. Deux semaines après arrêt de l'administration de l'extrait (800 mg/kg), l'activité des transaminases dans le groupe satellite traité était comparable à celle du groupe satellite témoin (Tableau XXXVIII).

Tableau XXXVIII : Effets de l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* sur quelques paramètres biochimiques sériques des rats mâles et femelles en essai subchronique.

	Contrôle	200 mg/kg	400 mg/kg	800 mg/kg	Satellite Contrôle	Satellite
Mâles						
ALAT (U/L)	47,48±1,08	48,12±1,16	49,66±0,93	56,24±0,97*	47,92±1,14	49,88±1,77
ASAT (U/L)	53,72±3,25	61,01±0,61	61,55±2,82	65,89±1,33*	57,23±1,96	62,81±2,71
Bilirubine totale (mg/dL)	1,79±0,08	1,86±0,14	1,88±0,21	1,90±0,03	1,80±0,05	1,87±0,34
Phosphatase alcaline (U/L)	18,59±0,12	20,27±2,41	20,64±0,02	20,71±0,63	18,71±6,8	20,34±0,46
Cholestérol total (mg/dL)	71,11±2,67	65,9±2,21	68,32±2,82	69,27±2,14	77,2±2,57	65,82±2,33
HDL-cholestérol (mg/dL)	29,66±1,29	25,27±1,02	21,79±0,91	29,86±1,97	50,74±1,28	24,96±1,53
Triglycérides (mg/dL)	83,89±2,45	79,94±2,05	76,04±2,59	76,54±2,83	80,27±2,77	78,22±2,66
Protéines totales (mg/dL)	10,75±1,34	11,01±5,6	11,02±0,26	10,86±1,15	11,89±0,32	10,89±0,29
Glycémie (mg/dL)	85,13±2,12	88,06±2,17	88,04±2,65	88,11±2,31	86,44±2,53	86,62±2,58
Urée (mg/dL)	193,68±8,63	189,22±6,7	188,88±4,92	188,68±3,58	191,68±4,62	188,95±3,95
Créatinine (mg/dL)	0,81±0,06	1,01±0,10	0,96±0,04	1,05±0,09	0,92±0,07	1,01±0,06
Femelles						
ALAT (U/L)	51,64±1,21	53,12±1,62	52,24±1,49	59,79±1,81*	52,58±1,71	57,71±0,98
ASAT (U/L)	57,89±2,35	53,6±1,6	62,03±0,69	64,59±2,16*	56,67±1,82	62,19±2,35
Bilirubine totale (mg/dL)	1,72±0,07	1,74±0,3	1,76±0,16	1,78±0,12	1,72±0,16	1,74±0,05
Phosphatase alcaline (U/L)	15,65±0,81	15,86±0,60	15,81±0,74	15,97±0,91	15,76±4,9	15,89±0,56
Cholestérol (mg/dL)	67,85±4,83	65,48±3,18	64,38±2,82	65,20±6,69	65,98±2,7	64,55±4,92
HDL-cholestérol (mg/dL)	26,64±1,18	25,98±1,16	23,23±1,38	26,28±1,11	27,85±1,52	26,99±1,77
Triglycérides (mg/dL)	74,59±2,81	79,28±2,59	79,26±2,72	79,70±2,51	77,12±1,96	78,74±7,23
Protéines totales (mg/dL)	9,71±0,82	9,63±0,85	9,57±0,99	9,46±1,05	9,75±0,91	9,56±1,23
Glycémie (mg/dL)	73,26±2,56	74,65±1,86	74,46±2,27	74,52±2,25	73,65±1,68	74,38±1,98
Urée (mg/dL)	200,11±2,91	200,21±0,9	198,18±4,28	196,48±6,99	203,03±3,88	198,10±5,52
Créatinine (mg/dL)	0,71±0,09	0,80±0,1	0,81±0,01	0,84±0,13	0,73±0,02	0,82±0,05

Les valeurs représentent la moyenne ± ESM ; n=5, *p<0,05 indique le degré de significativité croissant par rapport aux contrôle.

III-1-7-2-6-Effets de l'extrait aqueux des écorces de *Albizia ferruginea* sur l'histologie des principaux organes de détoxification

III-1-7-2-6-1-Effets sur l'histologie du foie

La figure 42 montre les coupes histologiques du foie de rat des différents groupes. Chez le rat du groupe contrôle (A), et traités aux différentes doses de l'extrait, le foie présente une architecture normale avec un parenchyme hépatique constitué d'une veine porte et des hépatocytes disposés en travées et séparés les uns des autres par des capillaires sinusoides ; la veine centrolobulaire.

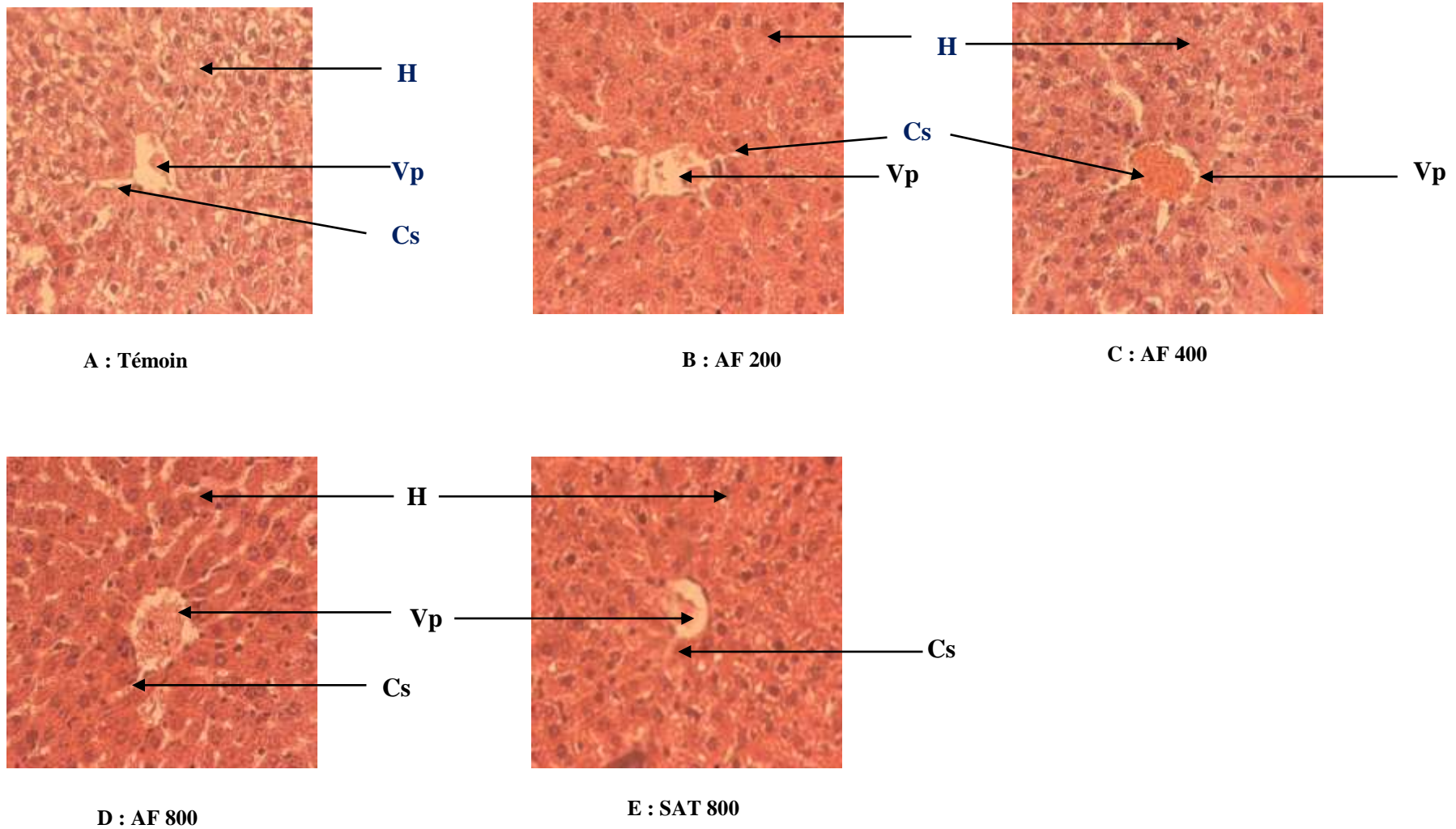
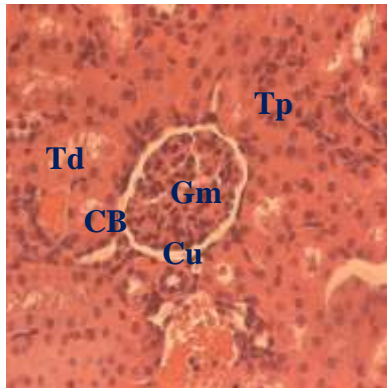


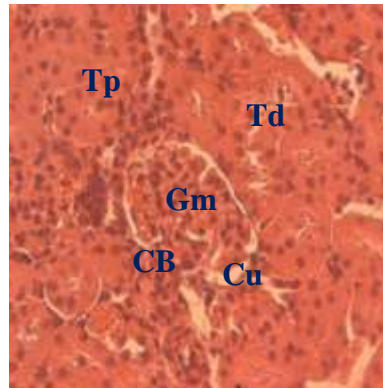
Figure 42: Coupe histologique du foie d'un rat témoin (A) et traitée à l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* aux doses de 200 mg/kg (B), 400 mg/kg (C), 800 mg/kg (D) et satellite traité (E) en essai subchronique. Vp : Veine porte ; H : hépatocytes ; Cs : Capillaire sinusoidale (HEx400).

III-1-7-2-6-2-Effets sur l'histologie des reins

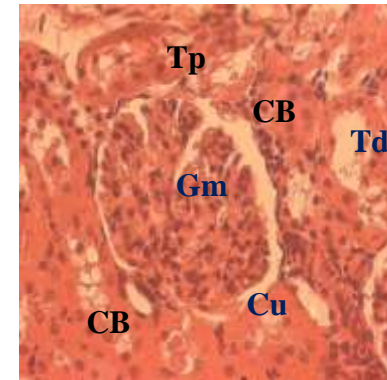
La coupe histologique du rein (Figure 43) des animaux contrôle et traités à différentes doses de l'extrait aqueux des écorces de *A. ferruginea* pendant 28 jours montre une architecture comparable. L'analyse histologique de la structure du rein des animaux des différents lots montre une organisation présentant un tube proximal et distal normal, un glomérule entouré par la capsule de Bowman, et un espace urinaire bien visible.



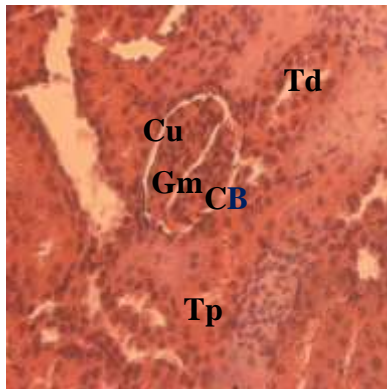
A : Témoin



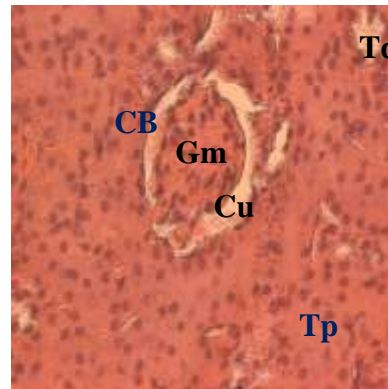
B : AF 200



C : AF 400



D : AF 800

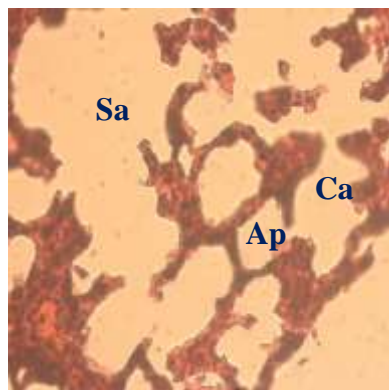


E : SAT 800

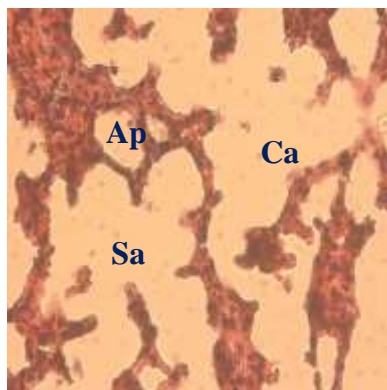
Figure 43: Coupe histologique de rein des rats témoins (A) et traitée à l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* aux doses de 200 mg/kg, 400 mg/kg, de 800 mg/kg (a) et satellite 800 en essai subaiguë. Tp : Tube proximal ; Td : Tube distal ; Gm : Glomérule ; CB : Capsule de Bowman ; Eu : Espace urinaire (HEx400).

III-1-7-2-6-3- Effets sur l'histologie des poumons

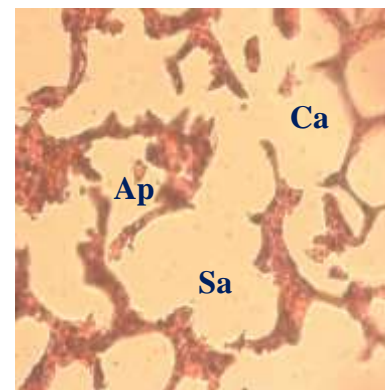
La figure 39 a montré les coupes histologiques des poumons des animaux contrôle et traités de l'extrait aqueux des écorces de *A. ferruginea* pendant 28 jours. L'architecture histologique des poumons des animaux traités à l'extrait de plante (200, 400 et 800 mg/kg) est comparable à celle des animaux témoins. L'analyse histologique de la structure du poumon des animaux des différents lots montre une organisation présentant des alvéoles (a), des sacs alvéolaires (sa) et des conduits alvéolaires (Ca).



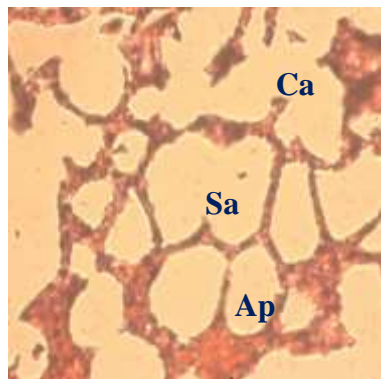
A : Témoin



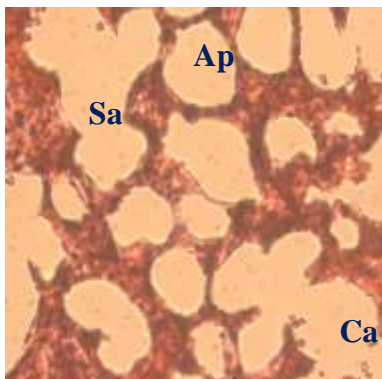
B : AF 200



C : AF 400



D : AF 800



E : SAT 800

Figure 44: Coupe histologique de poumon d'un rat témoin (A) et traitée à l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* aux doses de 200 mg/kg (B), 400 mg/kg (C), de 800 mg/kg (D) et satellite 800 (E) en essai subaiguë des alvéoles pulmonaire (Ap), des sacs alvéolaires (Sa), et des conduits (Ca) d'aspect normal (HEx400)

III-2-DISCUSSION

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer les activités analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique des extraits des écorces de tronc de *Albizia ferruginea*. Les activités des extraits aqueux et hydroalcoolique (70/30 et 50/50, v/v) des écorces du tronc de *Albizia ferruginea* ont été initialement évalués sur des modèles d'algies induite par des stimuli chimiques (acide acétique, formaline) et sur l'inflammation aiguë provoquée par la carragénine. L'extrait aqueux ayant montré une meilleure activité a été évalué sur la douleur induite par les stimuli thermiques (plaque chauffante, immersion de la queue de rat dans l'eau chaude), et sur des modèles d'inflammation aigu, subaigu et chronique. La toxicité aiguë et subaiguë de l'extrait aqueux a été déterminée. Le modèle à l'acide acétique permet d'évaluer les effets analgésiques des extraits et de composés bioactifs sur les rongeurs (Dangoumau *et al.*, 2006). L'administration intrapéritonéale de l'acide acétique chez la souris a provoqué des crampes abdominales. La douleur induite par l'acide acétique est due à une conséquence directe de la stimulation de nocicepteurs chimio-sensibles à l'acide, soit indirectement par irritation de la surface viscérale, provoquant la libération des substances algogéniques (histamine, bradykinine, sérotonine, prostaglandines). Ce type de douleur implique la production et la libération des métabolites de l'acide arachidonique et semble être contrôlé par la bradykinine et certaines cytokines (TNF- α , interleukines) par induction de la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes (Choi *et al.*, 2006, Smith *et al.*, 2010). Le prétraitement des souris avec les extraits aqueux et hydroalcooliques de *A. ferruginea* a significativement inhibé les contractions abdominales induites par l'acide acétique chez les souris. Ces résultats suggèrent que les extraits contiendraient des métabolites bioactifs à activité analgésique. Dans ce modèle, l'augmentation de la perméabilité vasculaire induite par l'acide acétique dans la cavité péritonéale résulterait de la libération de prostaglandines (PGE₂- α et PGF₂- α), de sérotonine et d'histamine (Chen *et al.*, 2011). Par ailleurs, ces recherches antérieures ont montré que cette augmentation de la perméabilité vasculaire (Vogel *et Vogel*, 1997), sépare les cellules endothéliales en exposant la membrane basale, et par conséquent provoque l'extravasation des protéines plasmatiques vers la cavité péritonéale (Choi *et al.*, 2006; Okoli *et al.*, 2007). *A. ferruginea* tout comme l'aspirine a réduit significativement le nombre des contractions abdominales suggérant ainsi la présence dans ces extraits de composés bioactifs pouvant jouer un rôle dans l'inhibition de la synthèse de prostaglandines en interfèrent probablement sur la voie de la cyclooxygénase et/ou la lipoxygénase. Des résultats similaires ont été obtenus par Dongmo *et al.* (2003) avec l'extrait de l'écorce de *Myrtigyna ciliata* et

Adeolu *et al.* (2009) avec l'extrait aqueux de l'écorce de *Margaritania discoidea*. Pour ces auteurs, ces extraits inhibent les contractions abdominales induites par l'acide acétique chez la souris par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Dans cette étude, la morphine (5 mg/kg) a provoqué une inhibition significative des contractions abdominales. Les morphiniques agissent par un mécanisme central. La morphine inhibe l'activité analgésique centrale en bloquant les influences inhibitrices provenant du tronc cérébral. La morphine agit également au niveau des centres corticaux, centres au niveau desquels se fait l'intégration de la douleur. En présence, d'un antagoniste non spécifique des récepteurs opioïdes (Le Bars et Adam, 2002), le naloxone (0,4 mg/kg), l'activité de la morphine a été inhibé de près de 72% alors que celle de l'extrait aqueux (200 mg/kg) n'a subie aucune modification. Ces résultats montrent que l'extrait aqueux de *A. ferruginea* aurait une activité analgésique périphérique. Le test à l'acide acétique est une méthode utile pour effectuer un premier tri des molécules dont les activités pharmacodynamiques sont inconnues. Ce test manque cependant de spécificité (Le Bars et Adam, 2002), c'est ainsi que les effets des extraits ont été évalué sur le modèle de douleur induit par le formaline.

Le test au formaline permet une analyse rapide et efficace du potentiel analgésique de composés. La douleur induite par le formaline est une douleur tonique se déroulant en deux phases. La phase I semble être liée à une stimulation chimique directe sur les nocicepteurs et correspond à la douleur neurogénique tandis que la phase II est dépendante de l'inflammation périphérique et du changement dans le processus central et correspond à la douleur inflammatoire. Ces deux phases sont entrecoupées par une interphase où il y a une inhibition active des comportements douloureux (Temdie *et al.*, 2012). Ce modèle permet en plus d'élucider le mécanisme d'action des drogues (Suleiman *et al.*, 2014). Il a été suggéré que la substance P et la bradykinine participent à la phase I ou neurogénique alors que la sérotonine, l'histamine, la bradykinine, l'oxyde nitrique et les prostaglandines sont impliqués dans la phase II ou inflammatoire (Garcia *et al.*, 2004, Fotio *et al.*, 2009). La phase I est sensible aux médicaments qui interagissent avec le système opioïde. Les extraits aqueux et hydroalcooliques de *A. ferruginea* ont induit un effet analgésique significatif uniquement pendant la phase inflammatoire alors que la morphine (5 mg/kg) a atténué de manière significative le temps de léchage de la patte injectée pendant les deux phases. L'effet inhibiteur significatif des extraits sur la phase II suggère que l'activité analgésique des extraits serait due à son action périphérique. Il a été montré que l'inhibition de la seconde phase de la douleur induite par le formaline est une caractéristique typique des inhibiteurs de la

cyclooxygénase (Seibert *et al.*, 1994). L'activité des extraits dans cette étude résulterait probablement de l'action des métabolites secondaires que contiennent ces extraits sur la voie de la cyclooxygénase. L'analyse phytochimique des extraits a révélé la présence de polyphénols, des alcaloïdes, des flavonoïdes, des tanins et de triterpènes. La présence des flavonols et des flavonoïdes observés dans l'extrait aqueux pourrait permettre d'expliquer la diminution de la perméabilité vasculaire et la réduction de la production des médiateurs (bradykinine, histamine, sérotonine, substance P) impliqués dans le processus douloureux. Il est connu que les tanins et les flavonoïdes sont capables d'inhiber la production de médiateurs pro-inflammatoires en l'occurrence les leucotriènes, les prostaglandines (PGI, PGD et PGE) (Dangoumau *et al.*, 2006) et le NO (Monika *et al.*, 2010). Dans cette étude, le diclofénac, un AINS (4 mg/kg) a inhibé significativement uniquement la seconde phase. Le mécanisme d'action des extraits de *A. ferruginea* serait proche de celui de AINS. Il a été observé en présence du naloxone, que l'activité inhibitrice de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* (200 mg/kg) pendant la seconde phase de la douleur induite par le formaldéhyde est encore significative alors que celle de la morphine était pratiquement inhibée. Les résultats de cette étude corroborent les travaux de Garcia *et al.* (2004) sur l'extrait aqueux de *Pimenta racemosa var ozua*. Pour ces auteurs l'effet antinociceptif observé pourrait être lié à un mécanisme périphérique qui serait associé à un effet anti-inflammatoire. Ces résultats obtenus excluent une action de type morphinique des métabolites secondaires contenus dans cet extrait. Ces résultats permettent également de suggérer que les extraits aqueux et hydroalcooliques qui ont montré une activité significative sur la phase II de la douleur induite par le formaldéhyde seraient capables de moduler et de contrôler la réaction inflammatoire. Au cours de ce screening sur la douleur provoquée par le formaldéhyde, les extraits aqueux à la dose de 200 mg/kg et hydroalcoolique (70/30 et 50/50) ont inhibé respectivement de 24,11%, 19,87% et de 20,96% la phase neurogénique et de 47,26%, 37,94% et de 27,97% la douleur inflammatoire indiquant ainsi que l'activité de l'extrait aqueux sur la douleur inflammatoire serait supérieure à celle des extraits hydroalcooliques. La douleur perçue au cours de la phase inflammatoire résulte de l'activation des nocicepteurs par les médiateurs inflammatoires. Afin de confirmer que l'extrait aqueux agit essentiellement par la voie périphérique, les effets de cet extrait ont été évalués sur deux modèles expérimentaux de douleur centrale provoquée par la chaleur, notamment, la douleur induite par la plaque chauffante et par l'immersion de la queue de rat. Ces modèles permettent de discriminer les substances à activités analgésiques morphiniques des analgésiques non morphiniques (Le Bars et Adam, 2002). L'extrait aqueux de *A. ferruginea* aux doses investiguées n'a pas affecté significativement le temps de réaction

à la douleur induite par la plaque chauffante ou l'immersion de la queue confirmant ainsi que cet extrait n'induirait pas son activité analgésique par un mécanisme centrale.

L'extrait aqueux a inhibé significativement la douleur inflammatoire induite par le formaline suggérant des effets anti-inflammatoires. Dans cette étude, les effets des extraits de *A. ferruginea* ont été évalué sur l'inflammation aiguë induite chez le rat par l'injection de la carragénine. L'œdème induit par la carragénine est un modèle d'inflammation non spécifique et non neurogénique utilisé pour évaluer les effets anti-inflammatoires des produits naturels (Necas et Bartosikova, 2013). Le développement de l'inflammation après injection de la carragénine est un processus triphasique. La phase initiale ou phase précoce, d'une durée d'environ une heure à deux heures est attribuée à la libération de l'histamine et de la sérotonine par les mastocytes (Dongmo *et al.*, 2003). La deuxième phase, va de la deuxième à la troisième heure, au cours de laquelle l'œdème de la patte s'accélère, et est due à la libération des kinines. La troisième phase, qui va au-delà des trois heures, est caractérisée par la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes (Silbernagl et Lang, 2000 ; Adeolu *et al.*, 2009 ; Schmidt, 2016). Dans cette étude, les extraits des écorces de *A. ferruginea* ont provoqué à des degrés variés une inhibition de l'inflammation provoquée par la carragénine. L'extrait aqueux des écorces de tronc de *A. ferruginea* aux doses de 100 et de 200 mg/kg a inhibé significativement dès la première heure l'œdème de la patte de rat induit par la carragénine avec un pourcentage d'inhibition maximum de 55,47% à la dose 200 mg/kg. L'activité anti-inflammatoire de cette dose de l'extrait aqueux était significative durant toutes les phases de cette inflammation. Les extraits hydroalcooliques (70 : 30 et 50 : 50) aux doses de 200 mg/kg ont significativement inhibé l'inflammation induite par la carragénine pendant la première heure avec des pourcentages d'inhibition respectifs de 37,81% et de 33,58%. L'action de l'extrait hydroalcoolique 70 : 30 à cette dose était significative jusqu'à la 3^{ème} heure avec un effet maximum de 48,71% à la seconde heure. Ces résultats montrent une fois de plus que l'activité de l'extrait aqueux serait supérieure à celle des extraits hydroalcooliques. Ces résultats suggèrent que ces extraits contiendraient des composés capables de diminuer la production et/ou de bloquer l'activité des médiateurs inflammatoires. En effet, l'analyse phytochimique quantitative de l'extrait aqueux a révélé à des proportions variées la présence des polyphénols, des flavonoïdes, des flavonols, des alcaloïdes et de la vitamine C. L'étude phytochimique qualitative a montré en plus la présence des tanins, des stéroïdes et des saponines. Il est connu que les flavonoïdes et les tanins sont capables de contribuer à une activité anti-inflammatoire par inhibition de la production de médiateurs pro-

inflammatoires tel que l'histamine, la sérotonine, les leucotriènes, les prostaglandines (Fedmann *et al.*, 2002, Mosquera *et al.*, 2011) et le NO (Da Silva *et al.*, 2004 ; Chandra *et al.*, 2011). Les flavonoïdes sont capables entre autre de diminuer la perméabilité vasculaire et les flavonols de bloquer l'adhésion des leucocytes à la paroi endothéliale par inhibition de l'expression des ICAM-1 (Li *et al.*, 2016). Les différents extraits de *A. ferruginea* investigués dans cette étude ont significativement inhibé l'inflammation induite par la carragénine pendant la première phase. Ces résultats suggèrent que ces extraits seraient capables d'inhiber la libération des médiateurs responsables du développement de la première phase de l'inflammation, en l'occurrence l'histamine et la sérotonine (Gobianand *et al.*, 2010). Des résultats similaires ont été rapportés par Dimo *et al.* (2006) sur l'étude des effets anti-inflammatoires de l'extrait aqueux de *Kalanchoe crenata* et par Amresh *et al.* (2007) sur l'étude des effets anti-inflammatoires des racines de *Cissampelos pareira*. Il est connu que les AINS inhibent significativement les médiateurs de la deuxième phase de l'inflammation en l'occurrence les kinines (bradykinine, kallidine). Dans cette étude, le diclofénac a inhibé de façon significative l'inflammation induite par la carragénine pendant les différentes phases. Son activité était plus marquée entre la seconde heure et la quatrième heure suggérant une action inhibitrice sur la libération des kinines et éventuellement des prostaglandines et/ou des leucotriènes. L'extrait aqueux de *A. ferruginea* tout comme le diclofénac a inhibé significativement l'inflammation au cours de cette troisième phase suggérant également une action inhibitrice sur la libération des prostaglandines et des leucotriènes (Godesky, 2014).

Dans cette étude, pour étayer les effets de l'extrait aqueux sur la première phase de l'inflammation, différents modèles d'inflammation aiguë ont été utilisés notamment l'inflammation au dextrane, à l'histamine et à la sérotonine.

Dans le modèle de l'inflammation induite par le dextrane, l'œdème est une conséquence de la libération de l'histamine et de la sérotonine par les mastocytes (Rowley et Benditt, 1956). Dans cette étude, il a été observé que l'extrait aqueux des écorces de tronc de *Albizia ferruginea* inhibe significativement l'œdème induit par le dextrane dès la première heure. La cyproheptadine, un anti-histaminique et anti-sérotoninergique (Temdie *et al.*, 2012) a également inhibé significativement cet œdème. Ces résultats suggèrent que l'extrait contiendrait des composés capables d'inhiber la synthèse et/ou la libération de l'histamine et de la sérotonine au même titre que la cyproheptadine. Des résultats similaires ont été obtenus par Perianayagam *et al.* (2006) sur l'étude des effets anti-inflammatoires de l'extrait aqueux

des écorces de *Trichodesma indicum*. Afin de vérifier cette hypothèse, les effets de l'extrait ont été évalués indépendamment sur l'œdème provoqué par l'histamine ou la sérotonine.

L'histamine est l'un des médiateurs importants de l'inflammation et un puissant vasodilatateur qui entraîne tout comme la sérotonine l'augmentation de la perméabilité vasculaire (Duyckaerts *et al.*, 2003). Dans les tests à l'histamine et à la sérotonine l'extrait aqueux aux différentes doses a induit une inhibition de l'inflammation au même titre que la prométhazine, un anti-histaminique (Maphosa *et al.*, 2009) ou la prednisone, un anti-sérotoninergique (Gupta *et al.*, 2006). L'extrait aqueux des écorces du tronc de *Albizia ferruginea* pourrait comme la prométhazine ou la prednisone diminuer la perméabilité capillaire, en inhibant la capture des catécholamines et par inhibition compétitive des récepteurs H₁ histaminiques ou de la sérotonine. Des résultats similaires ont été obtenus par Arul *et al.* (2005) sur l'étude des effets anti-inflammatoires des feuilles de *Aegle marmelos*. Ces effets anti-inflammatoires de l'extrait pourraient également s'expliquer par la présence des flavonoïdes, des stéroïdes, des triterpènes et des saponines (Lompo, 1999 ; Bruneton, 2009). Il a été montré que les flavonoïdes inhibent la sécrétion de l'histamine (Akroum, 2011). La présence des terpenoïdes et des triterpènes dans les écorces du tronc de *Albizia ferruginea* serait aussi en partie responsable de cet effet. Il est connu que les terpenoïdes et des triterpènes inhibent la synthèse et/ou la libération de l'histamine. En effet, Geetha *et al.* (2001) ont montré que les triterpènes exerceraient une action vasoconstrictrice en antagonisant les récepteurs des médiateurs de l'inflammation (histamine et sérotonine).

Dans cette étude, l'œdème de la patte de rat induit par le formol a été utilisé pour faire la distinction entre les substances inhibitrices de la cyclooxygénase et de la lipoxigénase. En effet, cet agent phlogogène provoque une réponse inflammatoire rapide et intense qui est affectée par les inhibiteurs de la lipoxigénase et de la cyclooxygénase (Young *et al.*, 1984). L'extrait aqueux des écorces de *A. ferruginea* a significativement inhibé l'œdème provoqué par l'injection de formol pendant la durée expérimentale à la dose de 200 mg/kg avec un effet inhibiteur maximal de 42,42% à la 4^{ème} heure. Ces résultats suggèrent que l'extrait des écorces du tronc de *A. ferruginea* contiendrait des substances capables d'inhiber la voie de la cyclooxygénase et/ou des lipoxigénases. Les tanins, les flavonoïdes, les terpénoïdes et les saponines, métabolites présents dans cet extrait ont la capacité d'inhiber la phospholipase A₂, ce qui pourrait participer à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et/ou des leucotriènes (Glaser *et al.*, 1995 ; Da Silva *et al.*, 2004 ; Chandra *et al.*, 2011). Par ailleurs, il est connu que les flavonoïdes exercent une forte

inhibition sur la cyclooxygénase (COX) et la lipooxygénase (Kim *et al.*, 2007). La diminution de l'œdème de la patte provoqué par le formaldéhyde serait probablement due à la présence de composés dotés d'activité antioxydante comme l'acide ascorbique mis en évidence dans cet extrait. Cet extrait pourrait contenir des substances ayant une activité antioxydante.

Le modèle du granulome inflammatoire induit par les boulettes de coton est largement utilisé pour évaluer les composantes transudative et proliférative de l'inflammation subchronique. Il est une indication de la phase proliférative de l'inflammation qui implique la multiplication des macrophages, des neutrophiles et des fibroblastes qui sont à la base de la formation du granulome (Sapna et Manish, 2013). La réponse inflammatoire au granulome de coton s'établit en 3 phases (Kalpesh et Chandragouda, 2017). La phase initiale se produit dans les 3 heures qui suivent l'implantation du coton et se caractérise par une perméabilité vasculaire accrue conduisant à la fuite de liquide des vaisseaux sanguins. La phase exsudative se poursuit de 3 heures à 72 heures et se traduit par une fuite de protéines autour du granulome due aux mécanismes de réparation de la perméabilité vasculaire altérée. La phase proliférative dure de 3 à 6 jours et est caractérisée par le développement du granulome en tant que conséquence de la libération des médiateurs pro-inflammatoires. L'augmentation du poids en eau de la boulette de coton représente la phase transudative tandis que la phase proliférative est représentée par une augmentation du poids sec du granulome. Au cours de cette inflammation survient la prolifération des cellules. Ces cellules peuvent être enfouies dans le granulome formé. Ce test met en exergue la capacité d'une substance à empêcher l'infiltration des leucocytes dans le site inflammatoire et la formation de l'exsudat au cours d'une inflammation subchronique (Swingle et Shiderman, 1972). Dans la présente étude, l'administration orale de l'extrait aux doses de 100 et de 200 mg/kg a entraîné une diminution significative de la masse de l'exsudat et du granulome. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par Parmar *et al.* (2012) lors de l'évaluation du potentiel anti-inflammatoire de l'extrait de *Kigelia pinnata* chez les rats. Le diclofénac a également réduit significativement la masse du granulome et le volume de l'exsudat. Les AINS diminuent la taille du granulome qui résulte de la réaction cellulaire par inhibition de l'infiltration leucocytaire, la prévention de la génération des fibres de collagènes et la suppression des mucopolysaccharides (Suresh *et al.*, 2012). L'extrait aqueux des écorces du tronc de *A. ferruginea* aurait un potentiel effet inhibiteur sur l'infiltration et la prolifération cellulaire lors de l'inflammation subchronique. Les résultats ont montré que l'extrait aqueux de *A. ferruginea* tout comme le diclofénac est capable de réduire significativement le taux de leucocytes dans l'exsudat. Ces résultats

suggèrent que l'extrait de plante posséderait des substances capables d'empêcher non seulement l'infiltration des leucocytes dans le site inflammatoire, mais aussi la prolifération des cellules inflammatoires et la synthèse des constituants de la matrice extracellulaire. L'inflammation granulomateuse est une réponse inflammatoire subaiguë secondaire à la persistance de l'agent étiologique. Celui-ci mal éliminé, ou mal dégradé, entretient une réaction inflammatoire persistante, source de lésion. Les lésions tissulaires induisent une cascade de réactions cellulaires dans la région lésée, accompagnée de la libération de cytokines inflammatoires telles que TNF- α , IL-1 β , IL-6 et IL-8 et d'autres substances (Hua *et al.*, 1996). Dans ce modèle, il a été observé une augmentation significative du taux sériques des cytokines pro-inflammatoires comparativement au témoin normal. Il est connu que les complexes AINS-récepteurs activés migrent dans le noyau et se fixent sur des séquences régulatrices de la transcription de gènes, soit pour les inhiber, soit pour les activer. Les complexes AINS-récepteurs peuvent aussi s'associer à certains facteurs de transcription en provoquant leur inhibition. Les conséquences en seront la diminution de la synthèse des cytokines (IL-1, IL-6 et TNF- α) et les médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes) (Kelso, 1984 ; Page *et al.*, 2010). Les alcaloïdes sont connus pour améliorer la réponse immunitaire par leurs propriétés immunostimulantes. Les alcaloïdes permettent également d'augmenter la fonction immunitaire de 50% (Wagner *et al.*, 1985). Les terpénoïdes présentent un double effet sur le système immunitaire; l'amélioration de la production d'anticorps et l'inhibition de la réponse des lymphocytes T (Hall *et al.*, 1979). Les résultats obtenus sont similaires à ceux obtenus par Wagner *et al.* (1999) lors de l'évaluation du potentiel immunostimulant de l'extrait de l'écorce et les racines d'*Uncaria tomentosa* chez les rats. L'extrait aqueux des écorces du tronc de *A. ferruginea* aurait un potentiel immunomodulateur sur l'inhibition de l'expression des médiateurs inflammatoires dans le sérum lors de l'inflammation subchronique. Les résultats ont montré que l'extrait aqueux de *A. ferruginea* tout comme le diclofénac est capable de réduire significativement les taux des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6 et IFN- γ) dans le sérum. Ces résultats suggèrent que l'extrait de plante posséderait des substances capables d'empêcher non seulement l'immunoprolifération des leucocytes dans le site inflammatoire, mais a aussi des effets immunostimulateurs des cellules inflammatoires et régulatrices des cellules présentatrices d'antigène des récepteurs impliquées dans l'activation des lymphocytes.

L'inflammation subchronique, est un processus complexe qui, est médiée par les cellules inflammatoires ou immunitaires activées. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

inhibent la migration des polynucléaires et des macrophages au cours de la phase cellulaire. Le modèle au formaline est largement utilisé pour évaluer les composantes cellulaires et immunitaires de l'inflammation subchronique. Après une injection locale de formaline, une augmentation marquée de l'épaisseur, du volume et du poids de la patte sont détectés comme une réponse générale de l'inflammation, et sont utilisées en tant que marqueurs utiles pour tester les effets anti-inflammatoires (Pillai *et al.*, 2003). Dans la présente étude, les effets anti-inflammatoires de *A. ferruginea* ont été évalués sur l'œdème subchronique induite par le formaline chez le rat. L'extrait aqueux de *A. ferruginea* a induit dès le 3^{ème} jour de traitement une diminution significative du volume de l'œdème. L'activité inhibitrice maximale a été observée au 6^{ème} jour avec les deux doses de l'extrait et le diclofénac. Ces résultats indiquent que l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* serait capable d'améliorer la réponse inflammatoire subchronique induite par le formaline. Des résultats similaires ont été obtenus par Kim *et al.* (2006) sur l'étude des effets de *Aureobasidium pullulans* sur l'inflammation subchronique induite par le formaline. La numération formule sanguine (NFS) a montré une augmentation significative du taux de globules blancs, de lymphocytes, de globules rouges et de granulocytes chez les animaux ayant reçus l'extrait aux doses de 100 et de 200 mg/kg. Ces résultats suggèrent que l'extrait agirait sur les cellules de différenciation hématopoïétiques pour la production des leucocytes et/ou stimulerait les cellules de défense. En effet, d'après Adeneye *et al.* (2006) Certaines essences (*Spondias pinnata* et *Musanga cecropioides*) pourraient avoir une action sur les cellules de différenciations hématopoïétiques en stimulant les lymphocytes B (Chen *et al.*, 2008) et leur transformation en lymphocytes B à se transformer en lymphocyte T par prolifération. La population granulocytaire était élevée dans les groupes ayant reçus l'extrait de plante. Ces résultats s'expliqueraient par le fait que les granulocytes qui sont des cellules de défense ont été activés par l'extrait. Des résultats similaires ont été obtenus par Ukpabi *et al.* (2018) sur les effets de *A. ferruginea* portant sur la correction de l'anémie.

L'arthrite rhumatoïde est caractérisée par une réponse inflammatoire de l'organisme entraînant une destruction du cartilage et une apparition de la douleur. Dans ce modèle animal, après injection de l'ACF chez le rat se développe l'arthrite. Ce test induit une pathologie systémique avec des manifestations articulaire et viscérale qui ressemble à l'arthrite rhumatoïde humain (Zhang *et al.*, 2002). L'injection sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure du rat de l'adjuvant complet de Freund détermine une réaction œdémateuse qui se développe immédiatement (inflammation primaire) (Agathe *et al.*, 2009).

L'extrait de plante a empêché le développement de l'inflammation de la patte. Dans la pathologie de l'arthrite rhumatoïde, l'accumulation excessive de plusieurs cellules polynucléaires dans la région affectée favorise la production des radicaux libre (Helliwell et Gutteridge, 2000). L'inflammation induite par l'ACF a été associée dans cette étude à une augmentation significative du taux de Malonedialdéhyde (MDA) et des nitrites, et à une baisse de l'activité de la catalase (CAT), de la superoxyde dismutase (SOD) et de la teneur en Glutathion réduit (GSH) dans le foie, les reins et la rate. L'administration de l'extrait aqueux à la dose de 100 ou de 200 mg/kg a entraîné une baisse significative ($p < 0,01$) du taux de MDA et des nitrites, et a induit une augmentation significative de l'activité de la CAT, de la SOD et de la concentration du GSH dans ces organes. Il a été suggéré que les ERO jouent un rôle important dans tous les processus inflammatoires (Youmbie *et al.*, 2015). L'exposition des lipides membranaires aux radicaux libres dérivés de l'oxygène en présence des sels ferreux stimulent la décomposition des produits de la peroxydation des lipides en une grande variété d'aldéhydes dont le MDA (Anderson *et al.*, 1997). Le MDA est le produit final de la peroxydation des lipides (Gutteridge et Halliwell, 2000). L'élévation de son taux chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde constitue un marqueur de l'augmentation de la production des ERO (Shao-Bin-Cheng *et al.*, 2017). Il est par ailleurs connu que l'aggravation de l'arthrite est associée à l'augmentation de la peroxydation des lipides (Zhang *et al.*, 2002). La réduction du taux de MDA chez les animaux traités à l'extrait suggère une diminution de la peroxydation lipidique. La diminution du taux de glutathion réduit chez les rats témoins négatifs pourrait être due à l'activité de glutathion peroxydase qui enlève les peroxydes. L'administration de l'extrait aqueux à la dose de 100 ou de 200 mg/kg a entraîné une augmentation de la concentration du GSH dans les organes. L'inflammation induite par l'ACF a été également associée à une baisse de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) dans le foie, les reins et la rate. L'administration de l'extrait aqueux à la dose de 100 ou de 200 mg/kg a entraîné une augmentation significative de l'activité de la SOD dans ces organes. Cette augmentation serait due à l'augmentation de la NADPH qui est protectrice contre les radicaux libres oxygénés extracellulaires (Shao-Bin *et al.*, 2017). L'activité de la catalase a augmenté chez les animaux traités à l'extrait aqueux de la plante. La catalase (CAT) et la superoxyde dismutase (SOD) sont des enzymes qui protègent contre les dommages des radicaux libres médiés par l'anion superoxyde (O_2^-) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Pichard, 2005). Ces observations indiquent que l'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* pourrait avoir des effets anti-inflammatoires due aux effets antioxydants des métabolites secondaires contenus dans cet extrait. Les polyphénols et les flavonoïdes présentent une activité antioxydante multiforme et

attribuée à différents mécanismes tels que le piégeage des radicaux libres, la chélation des ions métalliques de transition, la prévention de l'initiation d'une chaîne de réactions productrice des ERO, la décomposition des peroxydes et de leur effet chimioprotecteur contre les maladies dégénératives telles que les maladies neurologiques et cardiovasculaires ainsi qu'à leur effet inhibiteur de la peroxydation lipidique (Ozen, 2009 ; Bubonja-Sonje *et al.*, 2011). Chez les animaux témoins négatif, l'injection de l'ACF a entraîné une augmentation significative du taux de nitrites dans le foie, le rein et la rate, ainsi que dans le sérum comparativement au groupe contrôle normal. Le nitrite est un produit stable du NO (Jung *et al.*, 2005). Le NO est un médiateur de l'inflammation qui induit la synthèse des prostaglandines, des cytokines et des espèces réactives d'oxygène (ERO). Il a été également établi que, l'ACF pourrait provoquer l'activation de la NO inductible synthétase pour la production du monoxyde d'azote (Jain *et al.*, 2008). L'extrait a diminué significativement le taux de nitrites dans les organes investigués. Ces effets de l'extrait aqueux seraient liés à sa teneur en polyphénols qui empêchent la peroxydation lipidique tout en inhibant la libération de l'oxyde nitrique (NO). La réaction inflammatoire s'accompagne d'effets systémiques parmi lesquels la fièvre qui se caractérise par une élévation de la température corporelle de 1 à 4°C (Nuhlich, 2015).

La fièvre est habituellement attribuée à une quantité trop importante de PGE₂ au niveau de l'hypothalamus (Saper, 1998) ; ceci s'accompagnant d'une quantité accrue de la COX-2. La température corporelle dépend de l'équilibre entre production et perte de chaleur, cet équilibre est régulé au niveau hypothalamique. Lors d'une réaction inflammatoire, la fièvre est essentiellement induite par des cytokines comme l'interleukine 1 β et 6, les interférons α et β et le TNF- α . Ces molécules induisent alors une production de PGE₂ au niveau de l'aire pré-optique hypothalamique qui provoque une élévation de température via une transduction AMP_cdépendante (Goodman et Gilman, 1998). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens diminuent la fièvre mais ne provoquent pas l'hypothermie. Ils augmentent la thermolyse en induisant une vasodilatation périphérique qui provoque la transpiration. De plus, ils sont antipyrétiques par action sur les centres hypothalamiques. Il est probable que cette action antipyrétique soit liée à l'inhibition des PGs synthétases, en particulier la diminution de la synthèse des PGE₁ (prostaglandines E-1) dont on connaît les propriétés pyrogènes (Kluger, 1991 ; Schorderet et Dayer, 1992). L'hyperthermie induite par la levure de bière relèverait des mécanismes complexes mettant en jeu des réactions immuno-inflammatoires avec libération des pyrogènes endogènes et de prostaglandines (Gupta *et al.*, 2005). L'extrait de *A. ferruginea*

a significativement baissé l'hyperthermie induite par la levure de bière à la troisième heure. Des résultats similaires ont été obtenus par Gobianand *et al.* (2010) sur l'étude de l'activité anti-inflammatoire et antipyrétique de *Cassia fistula*. Bhattacharya *et al.* (2014) ont montré les effets antipyrétique, anti-inflammatoire et analgésique de l'extrait de feuille de *drumstick tree* chez le rat. Dans cette étude, l'aspirine (100 mg/kg) a induit pendant toute la période expérimentale une diminution significative de la température corporelle par rapport au témoin. Les effets antipyrétiques de l'aspirine tout comme l'extrait de plante résulteraient du blocage de la synthèse des prostaglandines. Les produits phytothérapeutiques jusqu'à heure actuelle sont considérés par erreur comme non toxiques simplement parce qu'ils sont naturels. Ces produits contiennent des composés bioactifs qui sont parfois capables de causer des effets adverses (Bent et Ko, 2004).

L'étude de la toxicité aiguë de *A. ferruginea* a montré une absence de mortalité des rats aux doses de 2 g/kg et de 5 g/kg. La DL₅₀ a été estimée supérieure à 5 g/kg. Ces résultats corroborent ceux de Sarkiyayi *et al.* (2011) qui ont estimé la DL₅₀ de l'extrait éthanoïque des feuilles de *A. ferruginea* supérieure à 5 g/kg. En essai subaiguë l'administration répétée de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* pendant 28 jours n'a entraîné aucune modification significative de l'évolution pondérale, du poids relatif des organes (foie, poumons, rein, cœur et rate) par rapport au témoin. Les changements pondéraux sont des indicateurs des effets néfastes des médicaments ou tout autre toxique (Raza *et al.*, 2002). Le poids relatif des organes est souvent utilisé pour l'évaluation toxicologique (Michael *et al.*, 2007). Les résultats de cette étude ont montré une absence de modification de la masse corporelle et du poids relatif des organes suggérant ainsi une faible toxicité de l'extrait. Il a été observé à la suite de l'analyse des paramètres hématologiques de modification notable du taux de globules blancs et de globules rouges aux doses de 200 et 400 mg/kg. La forte dose de 800 mg/kg a entraîné une augmentation significative du taux des monocytes, de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) et de la concentration corpusculaire en hémoglobine (CCMH) chez les rats mâles. Ces résultats pourraient traduire une activité immunostimulante de l'extrait. Cette action pourrait résulter de l'action de la vitamine C contenue dans cet extrait. La vitamine C est un cofacteur enzymatique impliqué dans un certain nombre de réactions physiologiques et contribuerait au meilleur fonctionnement du système immunitaire (Natalie, 2012). Certaines études ont prouvé que la vitamine C augmente la production et la fonction de phagocytes. L'analyse des paramètres biochimiques a montré que l'administration de la forte dose de 800 mg/kg de l'extrait aqueux de *A. ferruginea* pendant 28 jours a entraîné une augmentation significative des transaminases (ALAT, ASAT). Les transaminases (ALAT, ASAT) sont des

enzymes de la fonction hépatique et marqueurs d'une éventuelle toxicité (Hilaly *et al.*, 2004). L'augmentation significative du taux d'ALAT et d'ASAT chez les mâles et les femelles à la dose de 800 mg/kg pourrait être indicatrice d'une altération de la fonction et du métabolisme des hépatocytes à la forte dose. L'absence de variation significative du profil lipidique indique que la prise répétée de cet extrait n'aurait pas d'effets néfastes sur le système cardiovasculaire. L'extrait ne provoquerait pas d'altération de la fonction rénale, puisque après 28 jours de prise répétée, il n'a pas été observé de modification significative du taux sérique de créatinine. Ces résultats montrent que cet extrait serait dénué de toxicité aux doses thérapeutiques. Les examens histopathologiques ont montré au niveau des organes de détoxification une absence d'altération structurale du foie, des reins et des poumons confirmant ainsi l'absence de toxicité aux doses thérapeutiques.

CONCLUSION GENERALE

Cette étude avait pour objectif principal l'évaluation des effets analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique des extraits des écorces de tronc de *Albizia ferruginea* chez la souris et le rat. Les extraits aqueux et hydroalcooliques (70/30 et 50/50) des écorces de *Albizia ferruginea* ont inhibé significativement la douleur abdominale provoquée par l'acide acétique ou le formaldéhyde. L'activité analgésique des extraits sur l'algie induite par le formaldéhyde était significative uniquement pendant la phase inflammatoire. Les extraits de *A. ferruginea* ont réduit à des degrés variables l'inflammation aiguë provoquée par la carragénine. Seule l'extrait aqueux dans ce modèle a présenté une activité anti-inflammatoire pendant les différentes phases. L'extrait aqueux de *A. ferruginea* a induit une inhibition significative de l'œdème aigu provoqué par le dextrane, l'histamine, la sérotonine et le formaldéhyde. L'extrait aqueux n'a pas présenté des effets analgésiques significatifs sur les modèles à la plaque chauffante et à l'immersion de la queue, suggérant une absence d'activité centrale. L'extrait aqueux a montré des effets antiprolifératifs et une réduction de la masse de l'exsudat dans le modèle du granulome inflammatoire induit par les boulettes de coton suggérant une action des métabolites contenu dans cet extrait sur les composantes transudatives et prolifératives de l'inflammation subchronique. Dans ce modèle, l'extrait a significativement diminué le taux de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , l'IL1- β , IL-6 et l'IFN- γ). Toujours en traitement subchronique les résultats ont indiqué que cet extrait pourrait provoquer une inhibition de la cyclooxygénase et de la lipooxygénase dans le modèle de l'inflammation subchronique provoquée par le formaldéhyde. Dans le modèle de l'inflammation chronique induite par l'ACF, l'extrait aqueux de *A. ferruginea* a provoqué une réduction significative de l'œdème, et une amélioration des paramètres du stress oxydant tissulaire. L'activité anti-inflammatoire de cet extrait résulterait des effets antioxydants des métabolites secondaires mis en évidence dans cet extrait notamment les polyphénols et les flavonoïdes. L'extrait aqueux de *Albizia ferruginea* a baissé l'hyperthermie induite par la levure de bière suggérant une action sur les cytokines et la production de prostaglandines responsables de l'élévation de la température corporelle. L'extrait aqueux des écorces de tronc de *A. ferruginea* ne serait pas toxique aux doses thérapeutiques, la DL₅₀ a été estimée supérieure à 5 g/kg.

Récommandations

L'extrait aqueux (200 mg/kg) a montré une activité analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique, justifiant ainsi son utilisation en médecine traditionnelle. Cet extrait pourrait constituer une source potentielle en médicaments analgésiques, anti-inflammatoires et

antipyrétiques. Il pourrait être conditionné en l'état, afin de mettre à la disposition des populations.

Perspectives

Ces études préliminaires ouvrent la voie à d'autres études en ce qui concerne les effets de l'extrait aqueux sur certaines familles de cytokines tels que les chimiokines (CXC et CC) et sur certains les médiateurs lipidiques (PLA₂, PG, LT et PAF), l'évaluation de la toxicité chronique permettant de déterminer les éventuels effets secondaires à long terme en vue de mettre sur pied un médicament traditionnel amélioré et une détermination des effets et mécanismes d'action de cet extrait et de ses métabolites secondaires sur d'autres modèles de pathologies inflammatoires, notamment les maladies neurodégénératives.

REFERENCES

- Abu-Saad, Huijjer H.** (2010). Chronic pain. *A review*, **58**:21.
- Addae-Mensah AD, Ayarkwa J.** (1998). Some machining qualities of selected lesser-used timber species in Ghana. *Ghana Journal of Forestry*, **6**:8-14.
- Adeolu A, Adedapo MO, Sofidiya A, Afolayan J.** (2009). Anti-inflammatory and analgesic activities of the aqueous extract of *Margaritania discoidea* (Euphorbiaceae) bark in experimental animal models. *Revue de Biologie Tropicale*, **57** (4):1193-1200.
- Adjanohoun EJ, Adjakidjè V, Ahyi MRA, Aké AL, Akoègninou A, d'Almeida J, Apovo F, Boukef K, Chadare M, Cusset G, Dramane K, Eyme J, Gassita JN, Gbaguidi N, Goudote E, Guinko S, Houngnon P, Lo I, Keita A, Kiniffo HV, Kone-Bamba D, Musampa Nseyya A, Saadou M, Sodogandji T, De Souza S, Tchabi A, Zinsou Dossa C, Zohoun T.** (1989). Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques en République Populaire du Bénin. Agence de Coopération Culturelle et Technique, Paris, France, 895 P.
- Adeneye AA, Ajagbonna OP, Adeleke TI, Bello SO.** (2006). Preliminary toxicity and phytochemical studies of the stem bark aqueous extract of *Musanga cecropioides* in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **105**:374-379.
- Agathe LF, Dimo T, Nguelefack TB, Dzeufiet DPD, Ngo Lemba E, Temdie RJ, Nguenguim FML, Olleros DV, Dongo E, Kamtchouing P, Garcia I.** (2009). Acute and chronic anti-inflammatory properties of stem bark aqueous and methanol extract of *Sclerocarya birrea*. *Inflammopharmacology*, **17**:229-237.
- Akindele AJ, Adeyemi OO.** (2007). Anti-inflammatory activity of the aqueous leaf extract of *Byrsocarpus coccineus*. *Fitoterapia*, **78** :25-28.
- Akroum S.** (2010). Etude Analytique et Biologiques des flavonoïdes naturels, Thèse, Doctorat en Sciences-Physio-toxicologie. Algérie, 200 P.
- Amadio JP, Cummings DM, Amadio P.** (1993). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Tailoring therapy to achieve results and avoid toxicity. *Postgraduate Medical Journal*, **93**:73-76.
- Amresh G, Reddy GD, Rao G.** (2007). Evaluation of anti-inflammatory of *Campelos pareira* roots in rats. *Journal of Pharmacology*, **110**:526-530.
- Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L.** (1997). A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*, **390**:175-179.

- Ardeshir A, Samaneh O, Hamid Y, Neda SK.** (2015). Effect of Royal Jelly on Formalin Induced-Inflammation in Rat Hind Paw. *Jundishapur Journal Natural Pharmaceutical Products*, **10** (1):1-4.
- Arul V, Miyazaki S, Dhananjayan R.** (2005). Studies on anti-inflammatory, antipyretic and analgesic properties of the leaves of *Aegle marmelos* Corr. *Journal of Ethnopharmacology*, **96** (2):159-163.
- Asongalem AE, Foyet SH, Ekobo S, Dimo T, Kamtchouing P.** Antiinflammatory, lack of central analgesia and antipyretic properties of *Acanthus montanus* (Nees) T. Anderson. *Journal of Ethnopharmacology*, **95**:63-68.
- Attifi H, Hmidi M, Boukhari A, Touihem N, Kettani M, Zalagh M, Messary A.** (2014). Expérience oto-rhino-laryngologique de l'hôpital marocain de campagne en Guinée Conakry. *Pan African Medical Journal*, **19** (40):1-8.
- Aydin S, Demir T, Ötzürk Y, Baser KHC.** (1999). Analgesic activity of *Nepeta Italica* L. *Phytotherapy Research*, **13**:20-23.
- Baranano DE, Rao M, Ferris CD, Snyder SH.** (2002). Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **99** (25):16093-16098.
- Barnes PJ.** (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science*, **94**:557-572.
- Bartels H, Böhmer M.** (1971). Micro-determination of creatinine. *Clinica Chimica Acta*, **32**: 81.
- Bazari H, Jaff MR, Mannstadt M, Yan S.** (2007). Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 7-2007. A 59-year-old woman with diabetic renal disease and nonhealing skin ulcers. *The New England Journal of Medicine*, **356**:1049-1057.
- Bel-Kahia M, Zaraoui L.** (2009). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). *Journal d'actualités pharmacologiques*, **2** (2):307-318.
- Benhamou JP, Mehlyre N, Rizette M, Rodes J.** (1993). Hépatologie clinique. *Ed. Flammarion*, 605-626 P.
- Bent S, Ko R.** (2004). Commonly used herbal medicines in the United States: a review. *American Journal of Medicine*, **116**:478-485.
- Bergeron M, Dufour JC, Friedlander G, Bichet DG.** (2013). Sciences et Éditions. *Société de la revue médecine*, **19** (11):1101-1110.

- Bhattacharya A, Manas RN, Divya A, Karmajeet R, Sanjay K, Sudhanshu SM.** (2014). Antipyretic, anti-inflammatory and analgesic effects of leaf extract of drumstick tree. *Journal of Young Pharmacists*, **4** :20-24.
- Bogne JB, Chiabi A, Yatchet TD, Nguéfack S, Mah E, Tchokoteu PF, Mbonda E.** (2014). Bronchiolite Aiguë du Nourrisson de Moins de 24 mois à Yaoundé (À Propos de 296 Cas). *Health Sciences and Diseases*, **14** (4):1-6.
- Borel JF.** (2004). Les cyclosporines. *Ed, Masson et Cie*, Paris, 8-22 pp.
- Borregaard N, Lollike K, Kjeldsen L, Sengelov H, Bastholm L, Nielsen MH, Bainton DF.** (1999). Human neutrophil granules and secretory vesicles. *European Journal of Haematology*, **51** :187-198.
- Bouhassira D, Calvino B.** (2009). Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie. Arnette, Paris, 338 P.
- Breder CD, Saper CB.** (1996). Expression of inducible cyclo-oxygenase mRNA in the mouse brain after systemic administration of bacterial lipopolysaccharide. *Brain Research Journal*, **713** (2):64-9.
- Bruneton J.** (2009). Pharmacognosie-Phytochimie, plantes médicinales, 4e éd., revue et augmentée, Tec & Doc - Éditions médicales internationales, Paris, 1288 P.
- Bubonja-Sonje M, Giacometti J, Abram M.** (2011). Antioxidant and antilisterial activity of olive oil, cocoa and rosemary extract polyphenols. *Food Chemistry*, **127**:1821-1827.
- Buccolo G, David H.** (1973). Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clinical Chemistry Journal*, **19**:476-482.
- Burkill HM.** (1995). The useful plants of West Tropical Africa. 2nd Edition. Volume 3, Families J-L. Royal Botanic Gardens, Kew, Richmond, United Kingdom, 857 P.
- Champigny G, Guesnet P, Marquant-Leguienne B, Heyman Y, Mermillod P.** (2003). Composition en acides gras des triglycérides, phosphatidylcholines et phosphatidyléthanolamines de l'embryon bovin. *Les actes du BRG*, **4** :159-172.
- Chandana Rao, Arti Verma, Praksh Gupta, Madhavan Vijayakumar.** (2007). Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of *Fumaria indica* whole plant extract in experimental animals. *Acta Pharmaceutica*, **57** (4):491-498.
- Chandra A, Srivastava RK, Kashyap MP, Kumar R, Srivastava RN, Pant AB.** (2011). The Anti-Inflammatory and Antibacterial Basis of Human Omental Defense: Selective Expression of Cytokines and Antimicrobial Peptides. *PLoS One*, **6** (5):e20446.

- Chen Z, Tan BKH, Chan SH.** (2008). Activation of T lymphocyte by polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum* L. *International Journal of Immunopharmacology*, **8**: 1663-1671.
- Chen Z, Xiao Y, Zhang J, Li J, Liu Y, Zhao Y, Ma C, Luo J, Qiu Y, Huang G, Korteweg C, Gu J.** (2011). Transcription factors E2A, FOXO1 and FOXP1 regulate recombination activating gene expression in cancer cells. *PLoS One*, **6**(5): e20475.
- Chioma AA, Onyechi O, Ezeanyika LU.** (2012). Membrane stabilization as a mechanism of the anti-inflammatory activity of methanol extract of garden egg (*Solanum aethiopicum*). *Daru Journal of Pharmaceutical Sciences*, **20**:76.
- Choi YM, Chun J, Lee SM, Lee J.** (2006). Influence of heat treatment on the antioxidant activities and polyphenolic compounds of Shitake (*Lentinus edodes*) mushroom. *Food Chemistry*, **99** (2):381-387.
- Christopher V.** (2013). Les anti-inflammatoires naturels. *Editions Jouvences*, Paris, 215 P.
- Conforti F, Sosa S, Marrelli M, Menichini F, Statti GA, Uzunov D, Tubaro A, Menichini F, Loggia RD.** (2008). In vivo anti-inflammatory and in vitro antioxidant activities of Mediterranean dietary plants. *Journal of Ethnopharmacology*, **116**:144-151.
- Côté G.**(2011). Les dyslipidémies : Dépistage, Diagnostic, Traitement. Agence de la santé et des services sociaux du Bas-Saint-Laurent. 2e édition. Québec. Canada, 47 P.
- Cuzzocrea S, Mazzon E, Paola RD, Geovese T, Muià C, Caputi AP, Salvemini D.** (2005). Effects of combination M40403 and dexamethasone therapy on joint disease in rat model of collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheumatic*, **52** (6):1929-1940.
- Da Silva S, Honorio K, Marangoni S, Toyama H.** (2004). The influence of electronic, steric and hydrophobic properties of flavonoid compounds in the inhibition of the xanthine oxidase. *Journal of Molecular Structure*, **684**:1-7.
- Dangoumau J, Moore N, Molimard M, Fourier-Reglat A, Latry K, Haramburu F, Miremont-Salame G, Titier K.** (2006). Pharmacologie Générale. Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux 2, 558 P.
- Dawson VL, Dwason T M, London ED, Brecht DS, Snyder SH.** (1991). Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **88**:63-68.
- De Huchon GJ, Vergnenegre A, Neukirch F, Brami G, Roche N, Preux PM.** (2002). Chronic bronchitis among French adults: high prevalence and underdiagnosis. *European Respiratory Journal*, **20**:806-12.

- Delanaye P, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski JM, Mariat C, Cristol JP, Piéroni L.** (2010). La créatinine : d’hier à aujourd’hui. *Annales de Biologie Clinique*, **68** (5):531-543.
- Deraniyagala SA, Ratnasooriya WD, Goonasekara CL.** (2003). Antinociceptive effect and toxicological study of the aqueous barks extract of *Barringtonia racemosa* on rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **86** :21-26.
- Descat F.** (2002). Hématologie du rat : hémogramme et myélogramme. Thèse médecine vétérinaire. Paris, 240 P.
- Dhalla IA, Mamdani MM, Sivilotti MLA, BA AK, Qureshi O, Juurlink DN.** (2009). Prescribing of opioid analgesics and related mortality before and after the introduction of long-acting oxycodone. *Journal of Canadian Medical Association*, **181** (12):891-896.
- Dimo T, Fotio AL, Nguelefack TB, Asongalem EA, Kamtchouing P.** (2006). Anti-inflammatory activity of leaf extracts of *Kalanchoe crenata*. *Indian Journal of Pharmacology*, **38**:115-119.
- Dirig DM, Yaksh TL.** (1999). In vitro prostanoid release from spinal cord following peripheral inflammation: effects of substance P, NMDA and capsaicin. *British Journal of Pharmacology*, **126** (6):1333–1340.
- Dongmo AB, Kamanyi A, Dzikou G, Chungag-Anye NB, Tan PV, Guelefack TB, Nole T, Wagner HH.**(2003). Anti-inflammatory and analgesic properties of stem bark extract of *Mitrigyna ciliate* (Rubiaceae), Aubrey and Pelle gr. *Journal of Ethnopharmacology*, **84**:17-21.
- Doualla BM, Ngandeu SM, Luma NH, Kemta LF, Lele A, Tchokoteu PF, Koki NP.** (2014). Les rhumatismes inflammatoires chroniques chez les patients de 0 à 20 ans à l’Hôpital Général de Douala-Cameroun. *Health Science Disease*, **3**:26-32.
- Dro B, Soro D, Kone MW, Bakayoko A, Kamanzi K.** (2013). Evaluation de l’abondance de plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle dans le Nord de la Côte d’Ivoire. *Journal of Animal et plant Sciences*, **3**:2631-2646.
- Duyckaerts C, Fourre P, Hauw JJ.** (2003). Anatomie pathologie. *Ed. Afecap*. Paris, 3-19 P.
- D’Ythurbide G, Hertig A.** (2012). Augmentation de la créatinine. *La revue du praticien médecine générale*, 261 P.
- Earn DJD, Andrews PW, Bolker MB.** (2014). Population-level effects of suppressing fever. *Proceedings of the Royal Society British*, **281** (178):1-5.

- Eaton DL, Klassen CD.** (1996). Principles of Toxicology in Casarett and Doull's Toxicology: The basic Science of Poisons. 5th. Ed., Klassen CD, ed., Mc Graw-Hill. New- York, 3-12 P.
- Eddy NB, Leimbach D.** (1953). Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl-and dithienylbutylamines. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **107** (3):385-393.
- Edolouks M, Chattopadzay D, Zeggwagh NA.** (2012). Animal Models as tools to investigate antidiabetic and anti-inflammatory plants. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, **10** :1420-1487.
- Elleuch M, Maghraoui AE, Griene B, Nejmi M, Ndongo S, Serrie A.** (2015). Consensus formalisé: recommandations de pratiques cliniques pour la prise en charge de la lombalgie aiguë du patient africain. *Pan African Medical Journal*, **2**:1-11.
- Ellman GL.** (1959). Tissue sulfhydryl group. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **82**:70-77.
- Emmanuel DG, Dunn SM, Ametaj BN.** (2008). Feeding high proportions of barley grain stimulates an inflammatory re-sponse in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, **91**:606-614.
- Engel S, Phil, Bräm R, Langenegger T, Oesch P, Stoll T, Stämpfli F, Krafft V.** (2017). Stratégie nationale Maladies musculo-squelettiques (2017-2022). *Ligue suisse contre le rhumatisme*, 56 P.
- EPD.** (2001). Expert Panel on Detection: Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Adult Treatment Panel*, **285** :2486-2497.
- Estepa L.** (2006). Protéines totales. *Éd. Sciences Médicales Elsevier*. France, 11 P.
- Etame-Loe G, Ngoule CC, Mbome B, Pouka CK, Ngene JP, Yinyang J, Ebongue CO, Ngaba GP, Dibong SD.** (2018). Contribution a l'étude des plantes médicinales et leurs utilisations traditionnelles dans le département du Lom et Djerem (Est, Cameroun). *Journal of Animal and Plant Sciences*, **35** (1):5560-5578.
- Farivar RS, Chobanian AV, Brecher P.** (1996). Salicylate or aspirin inhibits the induction of the inducible nitric oxide synthase in rat cardiac fibroblasts. *Circulation Research Journal*, **78**:759-768.
- Fasce CF.** (1979). Serum Cholesterol determined colorimetrically with enzyme. *Clinical of chemistry*, **18**:901.

- Feldmann M, Andreakos E, Smith C, Bondeson J, Yoshimura, Kiriakidis S, Monaco C, Gasparini C, Sacre S, Lundberg A.** (2002). Is NF- κ B a useful therapeutic target in rheumatoid arthritis? *Annals of the Rheumatic Diseases (ARD)*, **61**:13-18.
- Ferreira SH, Nakamura M.** (1979). Prostaglandin hyperalgesia: the peripheral analgesic activity of morphine, enkephalins and opioid antagonists. *Prostaglandins*, **18** (2):191-200.
- Fotio AL, Dimo T, Nguielefack TB, Dzeufiet PDD, Ngo Lemba E, Temdie RJ, Ngueguim F, Olleros ML, Vesin D, Dongo E, Kamtchouing P, Garcia I.** (2009). Acute and chronic anti-inflammatory properties of the stem bark aqueous and methanol extracts of *Sclerocarya birrea* (Anacardiaceae). *Inflammopharmacology*, **17** :229–237.
- Galanaud P, Emilie D.** (2001). Physiologie et physiopathologie de l'inflammation. *Journal of Gynecology Obstetric Biology and Reproduction*, **30** (1):8-11.
- Gardès-Albert M, Bonnefont-Rousselot D, Abedinzadeh Z, Jore D.** (2003). Espèces réactives de l'oxygène : Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? Mécanismes biochimique. *L'actualité chimique*, 91-96 P.
- Geetha T, Varalakshmi P.** (2001). Anti-inflammatory activity of lupeol linoleate in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **76** :77-82.
- Geronikaki AA, Gavalas AM.** (2006). Antioxidants and anti-inflammatory diseases: synthetic and natural antioxidants with anti-inflammatory activity, *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening*, **9**:425-442.
- Ghate NB, Chaudhuri D, Mandal N.** (2013). In vitro antioxidant and free radical scavenging assessment of *Tinospora cordifolia* stem with DNA protective potential. *International Journal of pharmacy and Biological Sciences*, **4**:373-388.
- Gil H.** (2013). Syndrome inflammatoire. Centre de Compétence des maladies systémiques et auto-immunes rares de l'adulte. Paris, 66 P.
- Gilbert G, Boutique R.** (1952). Mimosaceae. In : Robyns W, Staner P, Demaret F, Germain R, Gilbert G, Hauman L, Homès M, Jurion F, Lebrun J, Vanden Abeele M, Boutique R. Flore du Congo belge et du Ruanda-Burundi. Spermatophytes. Volume 3. Institut National pour l'Étude Agronomique du Congo belge, Brussels, Belgium, 137-233 P.
- Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willis D, Chivers J, Paul-Clark MJ, Willoughby DA.** (1999). Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nature Medicine*, **5**:698-701.

- Gindre H, Botelho-Nevers E, Brouqui P, Lucht F, Cathébras P.** (2015). Quelles sont les maladies inflammatoires diagnostiquées dans les services de maladies infectieuses ? *La Revue de Médecine Interne*, **36** (2):126-127.
- Glaser KB, Sung MI, Hartman Da, Lock YW, Bauer J, Walter T, Carlson RP.** (1995). Cellular and topical in vivo inflammatory murine models in the evaluation of inhibitors of phospholipase A₂. *Skin Pharmacology and Physiology*, **8**:300-308.
- Gleeson M.** (2011). The anti-inflammatory effects of exercises. *Nature Review*, **11**:1-10.
- Gobianand K, Vivekanandan P, Pradeep CV, Mohan R, Karthikeyan S.** (2010). Anti-inflammatory and antipyretic activities of Indian medicinal plant *Cassia fistula* Linn. (Golden shower) in wistar albino rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **6**:719-725.
- Godesky F.** (2014). Metabolisme de l'acide arachidonique. Cours de capacité-DESC. *Service d'allergologie et d'immunologie clinique*, 50 P.
- Gomez I, Foudi N, Longrois D, Norel X.** (2013). The role of prostaglandin E₂ in human vascular inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **89**:55-63.
- Goodman Michael C, Xu Shu, Rouzer Carol A, Banerjee Surajit, Ghebreselasie Kebreab, Migliore Marco, Piomelli Daniele, Marnett Lawrence J.** (2018). Dual cyclooxygenase-fatty acid amide hydrolase inhibitor exploits novel binding interactions in the cyclooxygenase active site. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology*, **10**:1-29.
- Gornall AG, Bardawill CJ and David MM.** (1949). Determination of serum proteins by means of biuret reactions. *Journal of Biology and Chemistry*, **177**:751-766.
- Gupta M, Mazumder UK, P Gomathi and V Thamil Selvan.** (2006). Antiinflammatory evaluation of leaves of *Plumeria acuminata*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **6**:36.
- Gupta M, Mazumder UK, Sambath KR, Gomathip RY, Kakoti BB, Tamil SV.** (2005). Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects of methanol extract from *Bauhinia racemosa* stem bark in animal models. *Journal of Ethnopharmacology*, **98**:267-273.
- Gutteridge JM, Halliwell B.** (2000). Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Annals of the New York Academy of Sciences Journal*, **899**:136-147.
- Guyton AC, Hall EJ.** (2003). Textbook of physiology. 11th Edition, Philadelphia, 769-771 P.

- Habte M, Musoko M.** (1994). Changes in the vesicular-arbuscular mycorrhizal dependency of *Albizia ferruginea* and *Enterolobium cyclocarpum* in response to soil phosphorus concentration. *Journal of Plant Nutrition*, **17** (10):1769-1780.
- Halliwell B, Gutteridge JMC.** (2000). The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free Radical Biology and Medicine Journal*, **18** (1):125-6.
- Hua X, Chen P, Fox A, Muyers R.** (1996). Involvement of cytokines in lipopolysaccharide-induced facilitation of CGRP release from capsaicin-sensitive nerves in trachea studies with interleukin-1 β and Tumors necrosis factor- α . *Journal of Neuroscience*, **16** (15) :4742-4748.
- Helmut G, Patrick W, Christoph K.** (2013). Traitement des douleurs chroniques : update, 1^{re} partie : introduction, classification des douleurs et traitement par analgésiques non-opioïde. *Forum Médical Suisse*, **13** (8):148-153.
- Hilaly J, Ellsraïli ZH, Lyoussi B.** (2004). Acute and chronic toxicological studies of *Ajugai vain* experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, **2** : 43-50
- Hoarau JJ.** (2017). La réponse inflammatoire et ses marqueurs. *Biopathologie*, 1-37.
- Horny HP, Metcalfe DD, Bennett J.** (2008). WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Lyon, 54-63 P.
- Hunskaar S, Hole K.** (1987). The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain*, **30**:103-114.
- Ighodaro I, Fidelis PC, Aigbe E.** (2010). Anti-inflammatory activity of aqueous fruit pulp extract of *Hunteriaum bellata* K. Schum in acute and chronic. *ActaPoloniae Pharmaceutica- Drug Research*, **67**:81-85.
- Jain A, Soni M, Deb L, Rout SP, Gupta VB, Krishna KL.** (2008). Antioxidant and hepatoprotective activity of ethanolic and aqueous extracts of *Momordica dioica* leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, **115**:61-66.
- Jiofack T, Ayissi I, Fokunang C, Guedje N, Kemeuze.** (2009). Ethnobotany and phytomedicine of the upper Nyong valley forest in Cameroon. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **3** (4):144-150.
- Jouzeau JY, Daouphars M, Benani A, Netter P.** (2004). Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, **28** :1-17.
- Jung HJ, Nam JH, Choi J, Lee KT, Park HJ.** (2005). Anti-inflammatory effects of chiisanoside and chiisanogenin obtain from the leaves of *Acanthopanax chiisanensis* in the carrageenan and Freund's complete adjuvant-induced in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **97**: 359-367.

- Kalpesh RP, Chandragouda RP.** (2017). Anti-inflammatory activity of bartogenic acid containing fraction of fruits of *Barringtonia racemosa* Roxb. In acute and chronic animal models of inflammation. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, **7**:86-93.
- Kamga J, Sandjo LP, Böke-Sarikahya N, Süheyla Kirmizigül, Kuete V, Ngadjui BT.** (2014) Albiziaflavoine A: a new flavane from *Albizia ferruginea* (Mimosoideae), *Natural Product Research*, **28** (19):1574-1578.
- Kasama T, Kobayashi K, Fukushima T, Tabata M, Ohno I, Negishi M, Ide H, Takahashi T, Niwa Y.** (1989). Production of interleukin 1-like factor from human peripheral blood monocytes and polymorphonuclear leukocytes by superoxide anion: the role of interleukin 1 and reactive oxygen species in inflamed sites. *Clinical Immunology and Immunopathology*, **53**:439-448.
- Kaur G, Alam MS, Jabbar Z, Javed K, Athar M.** (2006). Evaluation of antioxidant activity of *Cassia siamea* flowers. *Journal of Ethnopharmacology*, **108**: 340-348.
- Kelso A.** (1984). Glucocorticoid inhibition of lymphokine secretion by alloreactive T lymphocyte clones. *Journal of Immunology*, **133**: 784-791.
- Khalil NM, Sperotto JS, Manfron MP.** (2006). Anti-inflammatory activity and acute toxicity of *Dodonaea viscosa*. *Fitoterapia*, **77**:478-480.
- Kim HD, Cho HR, Moon SB, Shin HD, Yang KJ, Park BR, Jang HJ, Lim LS, Lee HS, Ku SK.** (2006). Effect of exopolymers from *Aureobasidium pullulans* on formalin-induced chronic paw inflammation in mice. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **16**:1954-1960.
- Kim HD, Cho HR, Moon SB, Shin HD, Yang KJ, Park BR, Jang HJ, Lim LS, Lee HS, Ku SK.** (2007). Effects of β -glucan from *Aureobasidium pullulans* on acute inflammation in mice. *Archives of Pharmacal Research*, **30**:323-328.
- Kirassian C.** (2005). Le Cassis et la reine des près : deux plantes aux propriétés anti-inflammatoires. Thèse de Doctorat Vétérinaire, Université Claude-Bernard, Lyon, France, 171 P.
- Kluger MG.** (1991). Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiology Review*, **71**:93-127.
- Kuby J.** (1997). Immunology. Freeman and company (éd), *américain the book University New York*, 365-378 P.
- Kruidenier L, Verspaget HW.** (2002). Review article: oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease-radicals or ridiculous? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **16** (12):1997-2015.

- Lakouéténé DPB, Ndolngar G, Berké MB, JM, Komba EK, Zinga I, Semballa S, Millogo-rasolodimby J, Vincendeau P, Syssa-Magalé JL, Nacoulma-Ouedraogo OG, Laganier R, Badoc A, Chèze C.** (2009). Enquête ethnobotanique des plantes utilisées dans le traitement du paludisme à Bangui. *Bulletin de la Société de pharmacie de Bordeaux*, **148** :123-138.
- Latifa EE, Abdenbi B, Meftaha S.** (2013). Santé et qualité de vie : Situation pour la population de Tétouan (Maroc). *S.F.S.P. CAIRN*, **5** (25) : 639-646.
- Lawal IO, Uzokwe NE, Igboanugo ABI, Adio1 AF, Awosan EA, Nwogwugwu JO, Faloye B, Olatunji BP, Adesoga AA.** (2010). Ethno medicinal information on collation and identification of some medicinal plants in Research Institutes of south-west Nigeria. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **4**:1-7.
- Le Bars D, Adam F.** (2002). Nocicepteurs et médiateurs dans la douleur aiguë inflammatoire. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, **21**:315-35.
- Lehne R.** (2009). Pharmacology of nursing care. 7^{ème} Ed. *Mo, Saunders Elsevier*. Paris, St. Louis, 347 P.
- Lippincott W, Wilkins.** (2003). Life of the Blood platelet. Blood, principles and practice of hematology, R. *Handin Ed*, United Kingdom, 1050-1079 P.
- Liu B, Gao HM, Wang JY, Jeohn GH, Cooper CL, Hong JS.** (2002). Role of nitric oxide in inflammation-mediated neurodegeneration. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **962**:318-331.
- Lompo M.** (1999). Anti-inflammatory activity of extracts from *Khaya senegalensis* A. Juss. (Meliaceae) stem barks: Development of a topical galenic form (phase 1). Third Cycle Thesis of Biological Sciences. University of Ouagadougou, 177 P.
- Maiter D.** (2014). Du bon usage des corticoïdes en médecine. Service d'Endocrinologie et Nutrition Cliniques. *Universitaires Saint-Luc*, 1-25 P.
- Marieb EN.** (1999). Anatomie et Physiologie Humaine. *DeBoeck University*. Bruxelles, Paris, 760-801 P.
- Marion M, Gulmezones A, Donnet-Kamel D, Litadier-Dossou MA.** (2011). Inflammation et Maladies : Clés de compréhension 2011-2012. Inserm Association. *Fondation Arthritis, Recherche et Rhumatismes*, 74 P.
- Markham KR.** (1982). Techniques of flavonoid identification. *Biological Techniques Series, Academic press*, 1-8 P.
- Mathieu M, Guimezane A.** (2012). Inflammation et maladies : clés de compréhension 2011-2012. *Recherche et Rhumatisme*, 1-74 P.

- Mayer EA, Bushnell MC.** (2009). International Association for the Study of Pain “Functional pain syndromes: presentation and pathophysiology”. Seattle: *IASP Press*. 580 P.
- Metowogo K, Agbonon A, Ekl-Gadegbeku K, Aklikokou AK, Gbeassor M.** (2008). Anti-ulcer and Anti-inflammatory effects of Hydro-alcohol Extract of *Aloe buettneri* A. Berger (Liliaceae). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **7** (1):907-912.
- Michael B, Yano B, Sellers RS, Perry R, Morton D.** (2007). Evaluation of organ weights for rodent and non-rodent toxicity studies: A review of regulatory guidelines and a survey of current practices. *Toxicology and pathology*, **365**:742-750.
- Misra HP, Fridovich I.** (1972). The role of super oxide anion in the auto oxidation epinephrine to adrenochrome and a simple assay for superoxide dismutase. *Journal of Biology and Chemistry*, **247**:3170-3175.
- Mitul P, Murugananthan, Schivalinga GK.** (2012). *In vivo* animal models in preclinical evaluation of anti-inflammatory activity. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*, **1** (2):2277-3657.
- Monika M, Hobiger S, Jungbauer A.** (2010). Anti-inflammatory activity of extracts from fruits, herbs and spices. *Food Chemistry*, **122**:987–996.
- Moody JO, Robert VA, Connolly JD, Houghton PJ.** (2006). Anti-inflammatory activities of the methanol extracts and an isolated fraction of diterpene constituent of *Sphenocentrum jollyanum* (Menispermaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, **104**:87-91.
- Mosquera DMG, Ortega YH, Kilonda A, Dehaen V, Pieters L, Apers S.** (2011). Evaluation of the *in vivo* anti-inflammatory activity of flavonoid glycoside from *Boldoa purpurascens*. *Phytochemistry Letters*, **4** :231-4.
- Nathalie M.** (2012). Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer. *Revue francophone des laboratoires*, **42** (442) :39-48.
- Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC.** (2008). Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience, *McGraw-Hill Medical*, United Kingdom, 516 P.
- Neuwinger HD.** (1998). Afrikanische Arzneipflanzen und Jagdgifte. Chemie, Pharmakologie, Toxikologie. *2nd Edition. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Germany*, 960 P.
- Neuwinger HD.** (2000). African traditional medicine: a dictionary of plant use and applications. *Medpharm Scientific, Stuttgart, German*, 589 P.

- Nicolas JF, Berard F.** (2015). Les maladies inflammatoires : Classification et physiopathologie. *Inserm-CIRI*, 1-15 P.
- Nguemfo LE, Dimo T, Dongmo BA, Azebaze BGA, Alaoui K, Asongalem EA, Cherrah Y.** (2008). Anti-oxidative and anti-inflammatory activities of some isolated constituents from the stem bark of *Allanblackia monticola* Staner L.C (Guttiferae). *Inflammopharmacology*, **16**:1-5.
- Ntchapda F, Dimo T, Mbongué Fandio GY, Atchade AT, Kamtchouing P, Enow OG.**(2008).Acute toxic effects of the aqueous leaf extract of *Celtis durandii* engler (Ulmaceae) on mice.*West African Journal of Pharmacology and Drug Research*, **24** :24-29.
- Nuhrich A.** (2015). Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). UFR des sciences pharmaceutiques-université de bordeaux, 59 P.
- O.M.S.** (2002). Médecine traditionnelle, besoins croissants et potentiels. *Bulletin Organisation Mondiale de la Santé*, 1-6 P.
- O.M.S.** (2005). Stratégies de l'OMS pour la médecine traditionnelle 2001-2005. *Points marquants de l'an 2000 en matière de médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques*, 3 P.
- OCDE.** (2001). Toxicité orale aiguë-Méthode de la dose prédéterminée. *In Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n°420*. OCDE, Paris, **1** (4) :1-15.
- OCDE.** (2008). Etude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les rongeurs. *In Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n°407* OCDE, Paris, **1** (4) :1-14.
- OCDE.** (2009). Etudes de la toxicité chronique. *Dans ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*, **1** (4) :1-16.
- Odebeyi OO, Sofowora EA.** (1978). Phytochemical screening of Nigeria plants 2. *LLoydia*, **41**:234-238.
- Okoli CO, Akah PA, Okoli AS.** (2007). Potentials of leaves of *Aspilia africana* (Compositae) in wound care: an experimental evaluation. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **7**: 24-29.
- Oyanagui Y.** (1976). Participation of superoxide anions at the prostaglandin phase of carrageenan foot-oedema. *Biochemical Pharmacology*, **25**:1465-1472.
- Ozen T.** (2009). Investigation of antioxidant properties of *Nasturtium officinale* (Watercress) leaf extracts. *Acta Poloniae Pharmaceutica -Drug Research*, **66** (2):187-193.

- Page TH, Turner JJO, Brown AC, Timms EM, Inglis JJ, Brennan FM, Foxwell BMJ, Ray KP, Feldmann M.** (2010). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Increase TNF. Production in Rheumatoid Synovial Membrane Cultures and Whole Blood. *The Journal of Immunology*, **185** (6):3694-3701.
- Paillard M.** (1997). Physiologie rénale et désordres hydroélectrolytiques, éd. Hermann. France, 305 P.
- Parmar RK, Kachchi NR, Tirgar PR, Desai TR, Bhalodiya PN.** (2012). Preclinical evaluation of antiurolithiatic activity of *Swertia chirata* stems. *International research journal of pharmacy*, **3** (8):198-202.
- Patel RP, Moellering D, Murphy-Ullrich J, Jo H, Beckman JS, Darley-Usmar VM.** (2000). Cell signaling by reactive nitrogen and oxygen species in atherosclerosis. *Free Radical Biology and Medicine*, **28**:1780-1794.
- Pedermera AM, Guardian T, Calderon CG, Rotelli AE, Rocha NE, Genaro SD, Pelzer LE.** (2006). Anti-ulcerogenic and anti-inflammatory activity of the methanol extract of *Larrea divaricata* Cav.in rat. *Journal of Ethnopharmacology*, **105**:415-420.
- Perianayagam JB, Sharma SK, Pillai KK.** (2006). Anti-inflammatory activity of *Trichodesma indicum* root extract in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, **104** :410-414.
- Pichard A.** (2005). Tétrachlorure de carbone. *Edition Masson, Paris*, 12-13 P.
- Porchezian E et Ansari SH.** (2005). Hepatoprotective effects of *Abutilon indicum* on experimental liver damage in rats. *Journal of Phytomedicine*, **12**:62-64.
- Perrone RD, Madias NE, Levey AS.** (1992). Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clinical Chemistry Journal*, **8** (10):1933-1953.
- Pieme CA, Ngoupayo J, Khou-Kouz Nkoulou CH, Moukette Moukette B, Njinkio Nono BL, Moor VJA, Minkande JZ, Yonkeu NJ.** (2014). *Syzygium guineense* Extracts Show Antioxidant Activities and Beneficial Activities on Oxidative Stress Induced by Ferric Chloride in the Liver Homogenate. *Antioxidants*, **3**:618-635.
- Pillai AD, Pathod PD, P XF, Patel M, Nivsarkar M, Vasu KK, Padh H, Sudarsanam V.** (2003). Novel drug designing approach for dual inhibitors as anti-inflammatory agents: implication of pyridine template. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **301**:183-186.
- Pinel J, Weiss F, Nenkens M, Gouzard V.** (2013). Médicaments essentiels. Guide pratique d'utilisation. *Medecins sans frontière*, 378 P.

- Poubeau, Palama A, Jouve F.** (2017). La fièvre. *Semiologie*, 1-35 P.
- Praveen KD, Suchita M.** (2013). Herbal sources of anti-inflammatory potential: A review. *International Journal of PhytoPharmacology*, **4** (3):158-165.
- Quintal I, Noël L, Gable C, Delaquaize F, Bret-Pasian S, Rossier Ph, Annoni JM, Maupas E, Spicher CJ.** (2013). Méthode de rééducation sensitive de la douleur. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (EMC), Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation*, **9** (1):1-16.
- Rahmani S, Belboukhari N, Sekkoum K, Cheriti A.** (2016). Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extraits aqueux de feuilles *Limoniastrum feei* (Plumbaginacea). *Algerian journal of arid environment*, **6** (1):80-86.
- Raisonnier A.** (2004). Composés azotés : Biochimie et Régulation. *Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie*, 139 P.
- Ramprasath VR, Shanti P, Sachdanandam P.** (2006). Immunodulatory and anti-inflammatory effects of *Secarpus anacardium* Linn. Nut milt extract in experimental inflammatory condition. *Biology and Pharmacology Bulletin*, **29** (4):693-700.
- Randerath K.** (1971). Alcaloïdes, amines et autres composés basiques dans la chromatographie sur couches minces. 2^{ème} édition. Paris: Gauthier Villars, 87-109 P.
- Raza M, Al-Shabanah OA, El-Hadiya TM, Al-Majed AA.** (2002). Effects of prolonged vigabatri; treatment on haematological and biochemical parameters in plasma, liver and kidney of Swiss abino mice. *Sciences of Pharmas*, **5** :135-145.
- Ribereau-Gayon P.** (1968). Les composés phenoliques des vegetaux. Editions Dunod, Paris, 254 P.
- Roche N, Zureik M, Vergnenègre A, Huchon G, Neukirch F.** (2007). Données récentes sur la prévalence de la bronchopneumopathie chronique obstructive en France. La (Bronchite chronique : prévalence et impact sur la vie quotidienne. Analyse des données de l'enquête santé Insee 2003). *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, **27** (28):245-248.
- Rowley DA, Benditt EP.** (1956). 5-Hydroxytryptamine and histamine as mediators of vascular injury produced by agents which damage mast cells in rats. *Journal of Experimental Medicine*, **103**: 399-415.
- Sacher RA, McPherson RA.** (2000). Test of liver function. In: Sacher RA, McPherson RA, Campos JM, Widmann FK, editors. *Widmann's clinical interpretation of laboratory test*. 11th ed. USA: F.A. Davis Company, 562-599 P.
- Sadzuka Y, Sugiyama T, Shimoi K, Kinai N, Hirota S.** (1997). Protective effect of flavonoids on doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicology Letters*, **16** (1):1-7.

- Saikat S, Raja C, Biplab D, Ganesh T, Raghavendra HG, Subal D.** (2010). Analgesic and anti-inflammatory herbs: A potential source of modern medicine. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **1** (11):32-34.
- Sallie RW, McKenzie T, Reed WD, Quinlan MF, Shilkin KB.** (1991). Diclofenac hepatitis. *Australia and New Zealand Journal of Medicine*, **21**:251-255.
- Sapna S, Manish PS.** (2013). Anti-inflammatory activity of quercetin in acute, sub-acute and chronic phases of inflammation in animal models. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **5**:152-155.
- Sarkiyayi S, Karago J, Hassan M.** (2011). Studies on anti typhoid properties of aqueous methanol leaves extract of *Albizia ferruginea* (Musase). *International Journal of Biochemistry Research and Review*, **1** (1):24-30.
- Schlede E, Genschow E, Spielmann H, Stropp G, Kayser D.**(2005). Oral acute toxic class method: A successful alternative to the oral LD50 test. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **42** (1):15-23.
- Schorderet M, Dayer JM.** (1992). Analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et substances apparentées. Dans : Schorderet M. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux Thérapeutiques. Ed. Frisson Roche et Slatkine. Paris, Genève, 541-562 P.
- Schorderet M, Dayer JM.** (1992). Physiologie de la fièvre de la douleur et de l'inflammation. Dans : Schordoret M. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Ed. Frison roche et Skatkine. Paris, Genève, 529-540 P.
- Schramm F, Kern A, Barthel C, Nadaud S, Meyer N, Jaulhac B, Boulanger N, Seema H, Hari S.** (2011). Bioactive nature of flavonoids from *Cassia siamea* and *Lantana camara*. *Indian Journal of Fundamental and Applied Life Sciences*, **1** (2):107-110.
- Seibert K, Zhang Y, Leahy K, Hauser S, Masferrer J, Perkins W, Lee L, Isakson P.** (1994). Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **91**: 12013-12017.
- Semenkovich CF.** (2007). Disorders of lipid metabolism. In: Goldman L, Ausiello D, Eds. Cecil Medicine. 23rd Ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 217 P.
- Sermakkani M, Thangapandian V.** (2013). Anti-inflammatory potential of *Cassia italica* (Mill) Lam.EX.FW. ANDREW leaves. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **5**:975-1491.

- SFETD.** (2015). Livre Blanc-Structures douleurs en France : Prise en charge de la douleur chronique en France 2014-2015. *SFETD « Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur*, 60 P.
- Shahida AK, Ashraf A, Sarah AK, Solafa AZ, Ghazi D, Esam A, Ishtiaq Q.** (2014). Unraveling the Complex Relationship Triad between Lipids, Obesity, and Inflammation. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*, **6**:1-17.
- Shao-Bin C, Hsiao-Tien L, Sin-Yuan C, Ping-Ting L, Chia-Yu L, Yi-Chia H.** (2017). Changes of Oxidative Stress, Glutathione, and Its Dependent Antioxidant Enzyme Activities in Patients with Hepatocellular Carcinoma before and after Tumor Resection. *Journal PLoS ONE*, **12** (1):1-10.
- Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H, Inoki R.** (1989). Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. *Pain*, **38**:347-352.
- Siepel A, Poorter L, Hawthorne WD.** (2004). Ecological profiles of large timber species. In: Poorter L, Bongers F, Kouamé FN, Hawthorne WD. Editors. Biodiversity of West African forests. An ecological atlas of woody plant species. *CABI Publishing, CAB International, Wallingford, United Kingdom*, 391-445 P.
- Silbernagl S, Lang F.** (2000). Atlas de Poche de Physiopathologie. Medecine-Sciences, 1st ed. Flammarion, Paris, 320-321 P.
- Singh S, Majumdar DK, Rehan HMS.** (1996). Evaluation of anti-inflammatory potential of fixed oil of *Ocimum sanctum* (Holybasil) and its possible mechanism of action. *Journal of Ethnopharmacology*, **54**:19-26.
- Singleton V, Draper D.** (1964). The transfer of polyphenolic compounds from grape seeds into wine. *American Journal of Enology and Viticulture*, **15**:34-40.
- Singwé-Ngandeu M, Nouédoui C, Sobngwi E, Matike M, Juimo AG.** (2009). La goutte en consultation hospitalière de rhumatologie à l'Hôpital Central de Yaoundé. *Mali Medical*, **24** (4):1-4.
- Sinha K.** (1972). Colorimetric assay of catalase. *Analyze Biochemistry*, **47**:389-394.
- Slack P.** (1987). Analytical methods manual. 2nd Edition, British food manufacturing industries Research Association, *Leatherland*, **5** (3):644-673.
- Smith AK, Cenzer IS, Knight SJ, Puntillo KA, Widera E, Williams BA, Boscardin WJ, Covinsky KE.** (2010). The epidemiology of pain during the last 2 years of life **153**:563–569.
- Spicher CJ, Desfoux N, Sprumont P.** (2010). Atlas des territoires cutanés du corps humain ; Esthésiologie de 240 branches. Montpellier, Paris: *Sauramps Médical*, **978** (2):840-669.

- Stankov SV.** (2012). Definition of Inflammation, Causes of Inflammation and Possible Anti-inflammatory Strategies. *The Open Inflammation Journal*, **5**:1-9.
- Stephens R, Atkins J, Kingston A.** (2009). Swearing as a response to pain, *Neuroreport*, **20** (12):1056-1060.
- Stojanovic N, Jovicic G, Basara N, Pavlovic-kentera V.** (1990). Granulopoiesis in anemic Belgrade laboratory (b/b) rats- *Experimental Hematology*, **18**:379-383.
- Stromberg PC, Kociba GJ, Grants IS.** (1990). Spleen cell population changes and hemolytic anemia in F344 rats with large granular lymphocyte leukemia. *Veterinary Pathology*, **27**:397-403.
- Subhashini N, Purnima S, Amutha AD, Thanga TA, Lavanya S.** (2011). Anti-inflammatory activity of *Erythrina stricta* Roxb. in albinos rats. *International Journal of Pharm Tech Research*, **3** (2):1014-1018.
- Suleiman MM, Mohammed M, Vinny N, Mohammad T, Eloff JN.**(2014).Antiinflammatory and antinociceptive activities of *Loxostylis alata* a. spreng. Ex rchb (Anacardiaceae). *American Journal of Research Communication*, **2** (7):1-20.
- Sunny O, Profanter K, Peter GK.** (2010). Assessment of Fever in African Children: Implication for Malaria Trials. *American Journal of Tropical Medecine and Hygiene*, **82** (2):215–218.
- Suresh RBK, Biswakanth K, Indrajit K, Narayan D, Asis B, Upal KM, Pallab H.** (2012).Antioxidant and in vitro anti-inflammatory activities of *Mimusops elengi* leaves.*Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, **2** (2):976-980.
- Swingle KF, Shideman FE.** (1972). Phases of the inflammatory response to subcutaneous implantation of a cotton pellet and their modification by certain anti-inflammatory agents. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **183**:226–234.
- Taiwe SG, Ngo Bum E, Talla E, Dimo T, Dawe A, Sinniger V, Bonaz B, Boumendjel A, De Waard M.** (2014). *Nauclea latifolia* Smith (Rubiaceae) exerts antinociceptive effects in neuropathic pain induced by chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Journal of Ethnopharmacology*, **151** (1):445-451.
- Takasaki Y.**(2005). Serum lipid levels and factors affecting atherogenic index in Japanese children. *Journal of Physiological Anthropology and Applied HumanScience*, **24**:511-515.
- Tan PV, Mezui C, Enow OG, Njifutie N, Dimo T, Bitolog P.** (2008). Teratogenic effects acute and subchronic toxicity of the leaf aqueous extract of *Ocimum suave* Wild (Lamiaceae) in rat. *Journal of Ethnopharmacology*, **115**:232-237.

- Tanko Y, Kamba B, Saleh M, Musa KY, Mohammed A.** (2008). Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of ethanolic flower extract of *Newbouldia laevis* in mice and rats. *International Journal of Applied Research in Natural Products*, **1** (3):13-19.
- Temdie RJG, Fotio LA, Dimo T, Beppe JG, Tsague M.** (2012). Analgesic and Anti-inflammatory Effects of Extracts from the Leaves of *Markhamia tomentosa* (Benth.) K. Schum. (Bignoniaceae). *Pharmacologia*, **3** (11):565-573.
- Til HP, Woutersen RA, Feron VJ, Clary JJ.** (1988). Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a drinking water study in rats. *Food and Chemical Toxicology*, **26** (5):447-452.
- Trease GE, Evans MC.** (1983). Textbook of Pharmacognosy (12th édition) Ballière, Tindall, London, 343-383 P.
- Trivin F.** (1998). Physiologie de la bilirubine. Edition Elsevier. France, 1-15 P.
- Ukpabi SEN, Offor CE, Udeozor PA, Obiudu IK.** (2018). Effects of Ethanol Leaf-Extract of *Albizia ferruginea* on Selected Haematological Indices in Wistar Albino Rats. *Journal of Science and Technology*, **3** (1):74-81.
- Utsunomiya I, Nagai S, Oh-ishi S.** (1991). Sequential Appearance of 1L-1 and 1L-6 activities in rat Carrageenan induced Pleurisy. *Journal of Immunology*, **147** :1803-1809.
- Vergne P, Bertin P, Trèves R.** (2000). Aspirine, douleurs et inflammation. *La Revue de Medecine Interne*, **21**:89-96.
- Wagner H, Kraus S, Ksenija J.** (1999). Search for immunostimulating agents from plants and other natural sources. Michael J. Parnham: Switzerland, 1-32 P.
- Wagner H, Kreutzkamp B, Jurcic K.** (1985). The Alkaloids of *Uncaria tomentosa* and their Phagocytosis-Stimulating Action. *Plants Medics*, **6**:419-423.
- Walum E.** (1998). Acute Oral Toxicity. *Environmental Health Sciences*, **106** (2):497-503.
- Wilbur KM, Bernheim F, Shapiro OW.** (1949). Determination of lipid peroxidation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **24**:305-310.
- Winter CA, Risley Winter CA, Risley EA, Nuss GW.** (1962). Carrageenan-induced oedema in hind paw of rat: an assay for anti-inflammatory drugs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **111**:544-547.
- Xiaoli G, Qi S, Weiwei Z, Yimin J, Runtao L, Jia Y.**(2018) Anti-inflammatory effect and mechanism of the spirocyclopiperazinium salt compound LXM-15 in rats and mice. *Inflammation Research*, **67**:363-370.
- Youmbie DDB, Dzeufiet DPD, Nkwengoua ZE, Zingue S, Mezui C, Bibi FAO, Tankeu NF, Pieme CA, Dimo T.** (2015). Anti-inflammatory and antioxidant effects of the stem

- bark aqueous extract of *Rauwolfia vomitoria* (Apocynaceae) in female wistar rats. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, **2** (7):64-73.
- Young DS.** (2010). Preanalytical variables and biological variation. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DR. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, Fifth edition. *Elsevier*, St Louis, USA, 119-144 P.
- Young JM, Spires DA, Bedord CJ, Wagner B, Ballaron BSJ, Deyoung LM.** (1984). The mouse Ear inflammatory response to topical arachidonic acid. *Journal of Investigative Dermatology*, **82**:367-371.
- Yves L, Gies JP.** (2014). Pharmacologie des cibles à la thérapeutique, (3^e édition). Pharmacie-médecine-Sciences de la vie. *Dunod-Sciences Sup*, Paris, 544 P.
- Zhang R, Brennan ML, Shen Z, MacPherson JC, Schmitt D, Molenda CE, Hazen SL.** (2002). Myeloperoxidase functions as a major enzymatic catalyst for initiation of lipid peroxidation at sites of inflammation. *Journal of Biological Chemistry*, **277** (48):46116-46122.
- Zhishen J, Mengcheng T, Jianming W.** (1999). The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. *Food Chemistry*, **64**:555-559.

PUBLICATION

ANNEXES

1. Préparation des différentes solutions

- **Solution saline de NaCl 0,9%**

La solution saline de NaCl 0,9% utilisée a été préparée, en solubilisant 9 grammes de poudre de NaCl dans 1000 mL d'eau distillée.

- **Solution de carragénine à 1%**

La solution de carragénine (1%) a été préparée, en dissolvant 0,05 g de carragénine dans du chlorure de sodium (NaCl à 0,9%) pour obtenir 5 mL de solution.

- **Solution de diclofénac**

La solution de diclofenac (1 mg/mL) a été préparée, en dissolvant un comprimé de 5 mg de diclofénac dans 5 mL d'eau distillée.

- **Solution de dextrane à 1%**

La solution de dextrane 1% a été préparée en solubilisant 1 g de dextrane dans 100 mL d'eau distillée.

- **Solution d'histamine à 1%**

La solution d'histamine à 1% a été préparée en dissolvant 1 g d'histamine dans 100 mL d'eau distillée.

- **Solution de sérotonine 1 mg/mL**

La solution de sérotonine à 1 mg/mL a été préparée en dissolvant 0,1 g de sérotonine dans 100 mL d'eau distillée.

- **Solution de cyproheptadine**

Une solution de cyproheptadine de concentration 1 mg/mL a été préparée en dissolvant 1 comprimé de cyproheptadine (4 mg) dans 4 mL d'eau distillée.

- **Solution de prométhazine**

La solution de prométhazine à 1 mg/mL a été préparée en dissolvant un comprimé de prométhazine de 25 mg dans 25 mL d'eau distillée.

- **Solution de cortancyl**

Une solution de cortancyl de concentration 1 mg/mL a été préparée en dissolvant 1 comprimé de cortancyl de 5 mg dans 5 mL d'eau distillée.

- **Solution de formaline 2%**

La solution de formaline à 2% a été préparée à partir d'une solution de formol 40%. 1 mL de formol à 40% a été dilué dans 20 mL d'eau distillée.

- **Solution d'acide acétique**

La solution d'acide acétique 1% a été préparée en diluant 1 mL d'acide acétique glacial dans 99 mL d'eau distillée.

- **Solution de formaline**

La solution de formaline à 1% a été préparée à partir d'une solution de formol 40%. 1 mL de formol à 40% a été dilué dans 40 mL d'eau distillée.

- **Solution d'aspirine**

Une quantité de 500 mg d'acide salicylique a été dissoute dans 100 mL d'eau distillée afin d'obtenir une solution de concentration de 5 mg/mL.

- **Solution de morphine**

Un milligramme de morphine pure a été dissout dans 2 mL de NaCl 0,9%, soit une concentration de 0,5 mg/mL.

- **Solution de naloxone (0,4 mg/mL)**

Une ampoule de 1 mL contenant 0,4 g de naloxone a été mélangée dans 5 mL de NaCl 0,9%.

- **Suspension de levure de bière 20%**

Dix grammes de levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*) ont été dissous dans 50 mL d'eau distillée.

2. Analyses biochimiques

- **Réactif pour le dosage des protéines totales sériques**

Une Solution de Sérum Albumine Bovin (SAB) a été préparée en dissolvant 150 mg de SAB dans 50 mL d'eau distillée. La concentration de la solution obtenue était de 3 mg/mL.

Le réactif de Biuret a été préparé en deux étapes. Une solution A a été obtenue par dissolution de 0,75 g de sulfate de cuivre hydraté ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) et 3 g de tartrate de sodium et de potassium dans 100 mL d'eau distillée. Une solution B a été préparée par dissolution de 15 g de soude dans 100 mL d'eau distillée. Les solutions A et B ont été mélangées et le volume a été complété à 500 mL avec de l'eau distillée.

- **Préparation des réactifs de dosage de la catalase**

Pour préparer le dichromate de potassium à 5%, 2,5 g de dichromate de potassium ont été dissout dans 50 mL d'eau distillée. La solution de dichromate/acide acétique a été obtenue en mélangeant 50 mL de solution de dichromate de potassium à 5% et 150 mL d'acide acétique glacial pour faire un volume final de 200 mL.

Pour préparer le tampon phosphate 0,1 M ; pH 7,5 ; 8,91 g de phosphate disodique hydraté ont été dissous dans 500 mL d'eau distillée et 6,5 g de phosphate mono sodique hydraté dans 500 mL d'eau distillée. A cette solution de phosphate disodique hydraté ont été ajoutés 70 mL de la solution de phosphate mono sodique hydraté, puis goutte à goutte 30 mL de la même solution, ce qui donne un volume final de 600 mL de tampon phosphate 0,1 M ; pH 7,5.

Pour préparer le peroxyde d'hydrogène 50 mM, 243 μ L de peroxyde d'hydrogène 35% ont été prélevés et dissous dans de l'eau distillée en quantité suffisante pour faire 50 mL.

- **Préparation des réactifs pour le dosage du malondialdéhyde**

La solution d'acide thiobarbiturique (TBA) 0,67% a été obtenue en dissolvant 0,268 g de TBA dans de l'eau distillée en quantité suffisante pour un volume final de 40 mL. Pour la solution d'acide trichloroacétique (TCA) 20%, 4 g de TCA ont été dissous dans de l'eau distillée en quantité suffisante pour un volume final de 20 mL.

Le tampon Tris-HCl (50 mM ; pH 7,4 ; KCl 150 mM) a été préparé par dissolution de 1,21 g de tris base et 2,79 g de KCl dans 250 mL d'eau distillée. Le pH a été ajusté à 7,4 avec le HCl 11,8 N et le volume final complété à 500 mL avec de l'eau distillée.

- **Préparation des réactifs pour le dosage de la superoxyde dismutase**

La solution de tampon carbonate (0,05 M, pH 10,2) a été préparée en pesant dans l'ordre dans un bécher 4,5 g de carbonate de sodium ($\text{Na}_2\text{CO}_3, 10\text{H}_2\text{O}$) et 4,2 g de NaHCO_3 . L'ensemble a été solubilisé dans 900 mL d'eau distillée. Le pH de la solution a été amené à 10,2 avec la soude et le volume a été complété à 1000 mL avec de l'eau distillée.

La solution d'adrénaline de concentration 0,06 mg/mL a été préparée par dissolution de 0,006 g d'adrénaline dans 100 mL d'eau distillée.

- **Préparation du réactif pour le dosage du glutathion réduit**

Pour préparer le tampon phosphate (0,1 M ; pH 6,5) : 8,9 g de phosphate disodique hydraté ($\text{Na}_2\text{HPO}_4, \text{H}_2\text{O}$) ont été dissout dans 500 mL d'eau distillée et 6,5 g de phosphate monosodique hydraté ($\text{NaH}_2\text{PO}_4, \text{H}_2\text{O}$) sont dissous dans 500 mL d'eau distillée. A 500 mL de la solution de phosphate monosodique hydraté ont été ajouté 200 mL de phosphate mono sodique, puis goutte à goutte 80 mL de la même solution. Un volume final d'environ 780 mL de tampon phosphate (0,1 M ; pH 6,5) a été obtenu.

Le réactif d'Ellman a été préparé par dissolution de 5 mg d'acide 2,2-dithio 5,5'-dinitrobenzoïque (DTNB) ont été dissout dans une fiole de 250 mL avec le tampon phosphate (0,1 M ; pH 6,5).

- **Préparation des réactifs pour le dosage des nitrites**

La solution standard de nitrite de sodium (NaNO_2) a été préparée à une concentration de 1 mM, en dissolvant 0,69 g dans de l'eau distillée en quantité suffisante pour faire 10 mL.

Pour préparer le sulfanilamide 1%, 1 g de sulfanilamide a été dissout dans l'acide phosphorique à 2,5% (2,5 mL d'acide phosphorique pur dissout dans 100 mL d'eau distillée) en quantité suffisante pour faire un volume final de 100 mL.

Pour préparer le naphthyléthylènediamide 0,1%, 0,1 g de naphthyléthylènediamide a été pesé et dissout dans de l'eau distillée en quantité suffisante pour faire 100 mL.

- **Réactifs pour le dosage du monoxyde d'azote**

Le réactif de Griess a été préparé en dissolvant séparément dans de l'eau distillée et à l'abri de la lumière, 480 mg de sulfanilamide et 48 mg de naphthyléthylènediamide. Les deux solutions ont été mélangées à 1,263 mL d'acide orthophosphorique 95%. Le mélange a été homogénéisé et le volume complété à 48 mL avec de l'eau distillée.

Une solution standard de nitrite de sodium (NaNO_2) a été préparée à la concentration de 1 mM, en dissolvant 0,69 mg de NaNO_2 dans de l'eau distillée en quantité suffisante pour avoir 10 mL de solution finale.

- **Réactifs pour le dosage de la phosphatase alcaline**

Le dosage de la PAL sérique a été réalisé suivant le protocole du kit fortress diagnostics dont la composition était de :

-Substrat : Thymolphthaleine monophosphate de sodium (3,6 mM) ; tampon 2-amino-2-méthyl-1-propanol pH 10,2 (0,2M) ; Chlorure de magnésium (1,0 mM).

-Réactif de coloration : Hydroxyde de sodium (0,09 M) et carbonate de sodium (0,1 M)

-Standard (50 U/L).

- **Réactifs de dosage fournis par les kits commerciaux**

Les réactifs prêts à l'emploi ont été fournis par les différents kits. Les solutions de travail ont été ensuite préparées en mélangeant les différents réactifs suivant les protocoles correspondant à chaque kit.

- **Réactifs pour coloration des coupes histologiques**

Les coupes ont été colorées d'abord à l'hématoxyline de Mayer (hématoxyline 1 g, eau distillée 1 L, chauffage à 50°C, ajout de l'iodate de sodium 0,2 g, du potassium aluminium phosphate 50 g. Le mélange a été agité jusqu'à dissolution du phosphate d'aluminium puis ajout de l'acide citrique 1 g et du chlorate hydraté 50 g. Ensuite, les coupes ont été colorées à l'éosine-alcool 0,5% (éosine 5 g, eau distillée 50 mL et alcool absolu 950 mL).

